

UDC 61

YU ISSN 0354-7132

ОПШТА МЕДИЦИНА

ОСНОВАН 1995.

Волумен 17
Број 1-2

MAJ 2011.

MAY 2011

Volume 17
Number 1-2

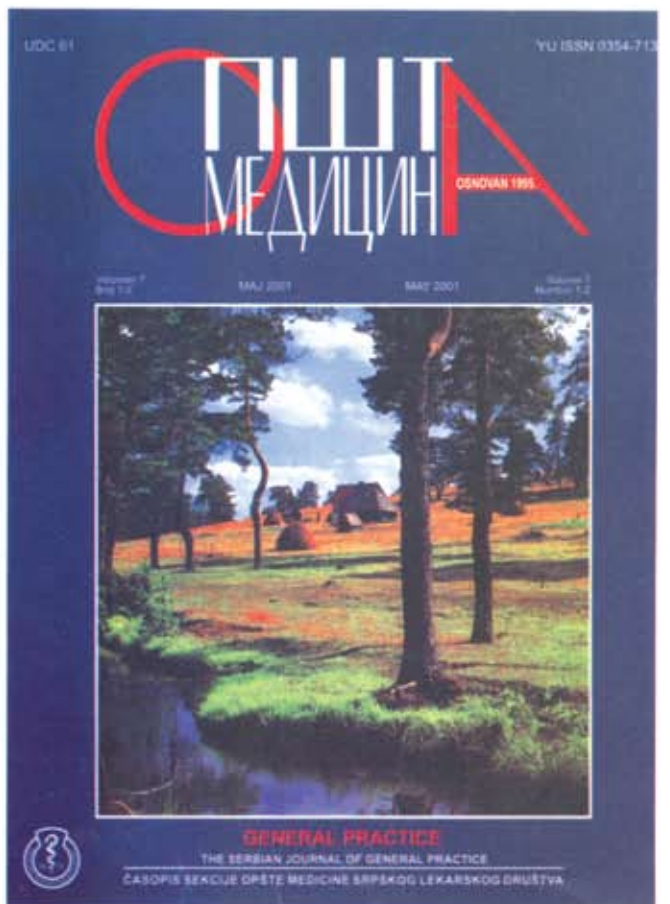


GENERAL PRACTICE

THE SERBIAN JOURNAL OF GENERAL PRACTICE

ЧАСОПИС СЕКЦИЈЕ ОПШТЕ МЕДИЦИНЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА





Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗА НАУКУ И
ТЕХНОЛОГИЈУ
Број: 451-03-3229/96-01
4.12.1996. године
Београд

Република Србија
МИНИСТАРСТВО ЗА НАУКУ
И ТЕХНОЛОГИЈУ
Број: 413-00-358/96-01
12.04.96. године
Београд

На основу члана 2. става 1. тачке 2. Уредбе о примени стопе пореза на промет одређених производа и пореских ослобођења ("Службени гласник Републике Србије", број 33/96), а по поднетом захтеву Српског лекарског друштва из Београда, Џорџа Вашингтона 19.

Министарство за науку и технологију даје следеће:

Н И Ш Л Е Њ Е

М И Ш Л Е Њ Е

Часописи: "Стоматолошки гласник", "Гастроентерохепатолошки архив", "Кардиологија", "Радиолошки архив Србије", "Општа медицина", "Информатор" и лист "Лекар" групе аутора у издању: су публикације од посебног интереса за науку.

Приликом стављања у промет, на ове публикације од посебног интереса за науку се не плаћа општи порез на промет производа у смислу Уредбе о примени стопе пореза на промет одређених производа и пореских ослобођења.

ЧАСОПИС "ОПШТА МЕДИЦИНА"
АУТОРА: ГРУПЕ АУТОРА

у издању: СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ИЗ БЕОГРАДА, ИМПЕРИЈА ПОПОВИЋА 4
је публикација од посебног интереса за науку.

Полликом стављања у промет, на ову публикацију од посебног интереса за науку се не плаћа општи порез на промет производа у смислу Закона о акцизама и порезу на промет.



ЗЕМЕНИК МИНИСТРА
Владимир Давидовић



29. ПРОИСТАП
Академик Душан Ковачевић

Душан Ковачевић

РЕПУБЛИКА СРБИЈА
МИНИСТАРСТВО ЗА ИНФОРМАЦИЈЕ
Београд, Немањина 11
Број: 632-498/95-03
Датум: 04.05.1995. године

Министарство за информације Републике Србије на основу члана 7. Закона о јавном информисању ("Службени гласник Републике Србије", број 19/91), доноси

Р Е Ш Е Њ Е

УПИСУЈЕ се у Регистар средстава јавног информисања, који се води у Министарству за информације Републике Србије, под редним бројем 1942 од 04. маја 1995. године, лист под називом:

"ОПШТА МЕДИЦИНА"

Са седиштем у: Београду, ул. Џорџа Вашингтона бр. 19

Оснивач и издавач је: Српско лекарско друштво са п.о. Београд, ул. Џорџа Вашингтона бр. 19.

Главни и одговорни уредник: прим. др мед. сци Дане Жигић, са пребивалиштем у Београду, ул. Пајсијева бр. 3.

О насталим променама података из овог решења или о престанку излажења јавног гласила, одговорно лице је дужно да обавести Министарство за информације Републике Србије, у року од пет дана од дана настале промене, ради уношења истих у регистар.

Образложење

На основу приложених докумената условљено је да је пријава у складу са одредбама члана 7. Закона о јавном информисању, што значи да садржи све законом прописане услове за упис у Регистар средстава јавног информисања,

који на основу истог члана води ово Министарство.

Пошто су испуњени сви услови за упис у Регистар, одлучено је као у диспозитиву.

МИНИСТАРСТВО
ЗА ИНФОРМАЦИЈЕ
Душан Ковачевић

Садржај

Contents

Издавачки савет.....	5
Publishing Council	

Научни одбор	5
Scientific Board	

Уредништво.....	6
Editorial Board	

Од уредништва	8
---------------------	---

From Editorial Board

Сузана Станковић,
главни и одговорни уредник
Suzana Stanković,
Editor in chief

Оригинални радови

Original articles

Проспективна студија једностранних акутних болних синдрома колена	9
Душан Ђорђевић, Снежана Ђорђевић, Мирољуб Живковић, Срђан Старчевић, Горан Лекић, Горан Милојковић, Саша Младеновић, Зоран Шћекић, Иван Стојковић	
Prospective study of unilateral acute knee pain syndromes	
Dusan Djordjevic, Snezana Djordjevic, Miroljub Zivkovic, Srdjan Starcevic, Goran Lekic, Goran Milojkovic, Sasa Mladenovic, Zoran Scekcic, Ivan Stojkovic	

Клиничке карактеристике и морталитет болесника са обољењем главног стабла леве коронарне артерије и њихова учесталост у популацији болесника са коронарном болешћу	17
Душан Миљковић	
Clinical characteristics and mortality of patients with disease of the left main coronary artery and its prevalence in patients with coronary artery disease	
Dušan Miljković	

Фактори ризика који су повезани са смањењем минералне густине кости	28
Драгана Босић-Живановић, Златка Марков	
The risk factors associated with the reduction bone mineral density	
Dragana Bosić-Živanović, Zlatka Markov	

Радиолошки праћен ток ванболничких пнеумонија и најчешће примењени антибиотици	36
<i>Бранислава Најић, Драгана Босић-Живановић</i>	
Radiological monitoring of the course of community acquired pneumonias and the most frequently used antibiotics	
<i>Branislava Najić, Dragana Bosić-Živanović</i>	

Ревизијални радови

Review Articles

Значај одређивања тиреоидних антитела у дијагностици аутоимуних обољења штитасте жлезде	43
<i>Романа Мијовић</i>	
Importance of thyroid autoantibodies estimation in autoimmune thyroid disease diagnostics	
<i>Romana Mijović</i>	

Саопштења

Reports

Ефекат примене алфа липоинске киселине и В витамина на симптоме дијабетесне сензомоторне полинеуропатије	49
<i>Милоранка Петров-Киурски, Розалија Кормањош-Сенти</i>	
Effects of use of alfa-lipoid acid and vitamin B on the sensory symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy	
<i>Miloranka Petrov-Kiurski, Rozalija Kormanjoš-Senti</i>	
Квалитет живота хроничних болесника	56
<i>Нада Вукадиновић</i>	
Quality of life of chronic patients	
<i>Nada Vukadinovic</i>	

Едукативни чланци

Educational Articles

Кахексија као клинички параметар старења и тешких обољења.....	62
<i>Споменка Чучак, Бранислав С. Гвозденовић, Александар Т. Гвозденовић</i>	
Cachexia as the clinical parameter in ageing and severe diseases	
<i>Spomenka Čučak, Branislav S. Gvozdenović, Aleksandar T. Gvozdenović</i>	

Годишња награда “Др Дане Жигић”

Правилник о оснивању и додели Годишње награде “Др Дане Жигић”	68
Конкурс за доделу Годишње награде “Др Дане Жигић” за 2011. год.....	69

Упутство ауторима	70
-------------------------	----

Instruction to Authors	72
------------------------------	----

Издавачки савет
Publishing Council

Председник
Chairman of the
Publishing Council

Прим. др Мирјана Мојковић
Prim. Mirjana Mojkić, MD

Подпредседници
Vice-Chairman

Прим. др Радмила Михајловић
Prim. Radmila Mihajlović, MD
Мр. сц. мед. Данка Прванов
Danka Prvanov, MD, MSc

Секретар
Secretary

Прим. др Славољуб Живановић
Prim. Slavoljub Živanović, MD

Научни одбор
Scientific Board

Председник
President

Проф. др сц. мед. Михаило Матић
Prof. Mihailo Matić, MD, PhD

Секретар
Secretary

Прим. др Весна Јањушевић
Prim. Vesna Janjušević, MD

Часопис „Општа медицина”
Српског лекарског друштва

GENERAL PRACTICE
Journal of General Practice
of Serbian Medical Society

Чланови

Прим. др Десанка Вулетих
Др Јасмина Дабетих
Прим. др Зорка Димитријевић
Прим. др Весна Ђурић
Др Јовица Илић
Прим. мр сц. мед. Драгољуб Иванковић
Др Весна Ивановић
Др Вучица Јеленић
Прим. др Радиша Јокић
Прим. др Љубица Калајџић-Богичевић
Прим. др Балинт Каса
Прим. др Светлана Кнежевић
Прим. др Надежда Кондић-Ивановић
Др Јелена Костић
Прим. др Славица Кулишић
Прим. др Светлана Милошевић
Прим. др Снежана Пејчић
Др Бранислава Перлић
Прим. др Вера Пертот
Мр сц. мед. Милоранка Петров-Киурски
Др Обрад Петровић
Др Милош Протић
Прим. др Невенка Радосављевић
Др Славица Стевановић
Др Оливера Стевић
Прим. др Снежана Стојић
Прим. др Томислав Трећаков
Прим. др Љубица Царановић
Прим. др Славица Џонић
Прим. др Мирјана Шарчевић
Прим. др Горан Читлучанин

Members

Prim. Desanka Vuletić, MD
Jasmina Dabetić, MD
Prim. Zorka Dimitrijević, MD
Prim. Vesna Đurić, MD
Jovica Ilić, MD
Prim. Dragoljub Ivanković, MD, MSc
Vesna Ivanović, MD
Vučića Jelenić, MD
Prim. Radiša Jokić, MD
Prim. Ljubica Kalajžić-Bogićević, MD
Prim. Balint Kasa, MD
Prim. Svetlana Knežević, MD
Prim. Nadežda Kondić-Ivanović, MD
Jelena Kostić, MD
Prim. Slavica Kulišić, MD
Prim. Svetlana Milošević, MD
Prim. Snežana Pejčić, MD
Branislava Perlić, MD
Prim. Vera Pertot, MD
Miloranka Petrov-Kiurski, MD, MSc
Obrad Petrović, MD
Miloš Protić, MD
Prim. Nevenka Radosavljević, MD
Slavica Stevanović, MD
Olivera Stević, MD
Prim. Snežana Stojić, MD
Prim. Tomislav Trečakov, MD
Prim. Ljubica Caranović, MD
Prim. Slavica Conić, MD
Prim. Mirjana Šarčević, MD
Prim. Goran Čitlučanin, MD

Чланови

Проф. др Весна Бјеговић
Проф. др Марија Јанчић-Згурица
Проф. др Димитра Калимановска-Оштрић
Прим. др Дејан Константиновић
Прим. др Мирјана Лапчевић
Академик Драган Мицић
НС прим. др сц. мед. Зора Нешковић-Константиновић
Академик Миодраг Остојић
Проф. др Ђорђе Радак
Прим. др сц. мед. Смиљка Радић
НС прим. др сц. мед. Синиша Радловић
Проф. др Војкан Станић

Members

Prof. Vesna Bjegović, MD, PhD
Prof. Marija Jančić-Zguricah, MD, PhD
Prof. Dimitra Kalimanovslžka-Oštrić, MD, PhD
Prim. Dejan Konstantinović, MD
Prim. Mirjana Lapčević, MD
Prof. Dragan Micić, MD PhD, MSAAS
SA prim. Zora Nešković-Konstantinović, MD PhD
Prof. Miodrag Ostojić, MD PhD, MSAAS
Prof. Đorđe Radak, MD, PhD
Prim. Smiljka Radić, MD, PhD
SA prim. Siniša Radulović, MD, PhD
Prof. Vojkan Stanić, MD, PhD

Уредништво Editorial Board

Главни и одговорни уредник Editor-in-Chief

Прим. др сц. мед. Сузана Станковић
Prim. Suzana Stanković, MD, PhD

Заменик главног и одговорног уредника Vice Editor-in-Chief

Прим. др Светлана Милошевић
Prim. Svetlana Milošević, MD

Секретар уредништва Secretary

Прим. др Петар Станојевић
Prim. Petar Stanojević, MD

Чланови

Прим. др Звонко Абрамовић
Прим. др Снежана Арсић
Мр сц. мед. Љиљана Балош-Секулоски
Проф. др Милорад Борзановић
Прим. др Катерина Векић
Прим. др сц. мед. Матилда Војновић
Прим. мр сц. мед. Бранислав Гвозденовић
Прим. др Бранка Глоговац
Прим. др Зорка Димитријевић
Мр сц. др Снежана Ђорђевић
Прим. мр сц. мед. Драгољуб Иванковић
Прим. мр сц. мед. Зоран Јанковић
Прим. др Снежана Јанковић
Прим. др Весна Јањушевић
Проф. др Маца Кастратовић
Прим. др Дејан Константиновић
Прим. др Мирјана Лапчевић
Прим. др Весна Марић
Прим. мр сц. Златка Марков
Проф. др Виолета Михаиловић-Вучинић
Прим. др Мирјана Мојковић
Асс. др сц. мед. Дејан Нешић
Прим. др Драгица Николић
Прим. др Радивоје Николић
Мр сц. мед. Милоранка Петров-Киурски
Мр сц. мед. Ангелина Поповић
Прим. др Јелица Поповић
Прим. мр сц. мед. Татјана Прашевић-Коић
Мр сц. мед. Данка Прванов
Прим. др Надежда Радисављевић
Прим. др сц. мед. Смиљка Радић
Прим. мр сц. мед. Весна Стевић-Гајић
Прим. мр сц. мед. Снежана Стојановић-Ристић
Прим. др Драгана Трифуновић-Балановић
Прим. др Славица Цонић
Прим. др Горан Читлућанин

Members

Prim. Zvonko Abramović, MD
Prim. Snežana Arsić, MD
Ljiljana Baloš-Sekuloski, MD, MSc
Prof. Milorad Borzanović, MD PhD
Prim. Katerina Vekić, MD
Prim. Matilda Vojnović, MD, PhD
Prim. Branislav Gvozdenović, MD MSc
Prim. Branka Glogovac, MD
Prim. Zagorka Dimitrijević, MD Snežana Đorđević, MD, MSc
Prim. Dragoljub Ivanković, MD, MSc
Prim. Zoran Janković, MD, MSc
Prim. Snežana Janković, MD
Prim. Vesna Janjušević, MD
Prof. Maca Kastratović, MD PhD
Prim. Dejan Konstantinović, MD
Prim. Mirjana Lapčević, MD
Prim. Vesna Marić, MD
Prim. Zlatka Markov, MD, MSc
Prof. Violeta Mihailović-Vučinić, MD, PhD
Prim. Mirjana Mojčević, MD
Assist. Dejan Nešić, MD, PhD
Prim. Dragica Nikolić, MD
Prim. Radivoje Nikolić, MD
Miloranka Petrov-Kiurski, MD, MSc
Angelina Popović, MD, MSc
Prim. Jelica Popović, MD
Prim. Tatjana Prašević-Koić, MD, MSc
Danka Prvanov, MD, MSc
Prim. Nadežda Radisavljević, MD
Prim. Smiljka Radić, MD, PhD
Prim. Vesna Stević-Gajić, MD, MSc
Prim. Snežana Stojanović-Ristić, MD, MSc
Prim. Dragana Trifunović-Balanović, MD
Prim. Slavica Conić, MD
Prim. Goran Čitlučanin, MD

Међународни уређивачки одбор

Проф. др Илхами Унлуоглу (Турска)
Проф. др Валентина Кристова Мађова
(Бугарска)
Др Лео Пас (Белгија)

Лектор за српски језик

Живка-Жижа Станојевић

Лектор за енглески језик

Др Дејан Димитријевић

International Editorial Board

Prof. İlhami Unluoglu, MD, PhD (Turkey)
Prof. Valentina Christova Madjova, MD,
PhD (Bulgaria)
Leo Pas, MD (Belgium)

Sebian language editor

Živka-Žiža Stanojević

English language editor

Dejan Dimitrijević, MD

Издавач

Српско лекарско друштво Секција опште медицине

Џорџа Вашингтона 19,
11000 Београд, Србија
Тел. +381 (0)11 3234 261
ompm@bvcom.net

Главни и одговорни уредник

Прим. др сц. мед. Сузана Станковић
Здравствени центар Пирот
Лава Толстоја бб, 18300 Пирот, Србија
Тел. +381 (0)10 334 977;
064/ 192 64 70
kaleja@ptt.yu; kaleja2911@hotmail.com

Технички уредници

Прим. др сц. мед. Драгољуб Иванковић
Phone. +381 (0)11 3234 261
sld@bvcom.net
ompm@bvcom.net

Жижа Станојевић
Phone. +381 (0) 11 24 29 277
zizas@sbb.rs

Технички секретар

Прим. др Славољуб Живановић
Tel. 064 / 293 93 24
sld@bvcom.net
ompm@bvcom.net

Ликовно решење корица

Снежана Бекрић
Никола Ојданић
Маја Новаковић

Компјутерска обрада корица, графичка обрада и прелом

Зоран Мирић



Publisher

Serbian Medical Society Department of General Practice

Džordža Vašingtona 19,
11000 Belgrade, Serbia
Phone. +381 (0)11 3234 261
ompm@bvcom.net

Editor-in-Chief

Prim. Suzana Stanković, MD. PhD
Health Center Pirot
Lava Tolstoja bb, 18300 Pirot, Serbia
Phone. +381 (0)10 334 977;
064/ 192 64 70
kaleja@ptt.yu; kaleja2911@hotmail.com

Technical Editors

Prim. Dragoljub Ivanković, MD, MSc
Phone. +381 (0)11 3234 261
sld@bvcom.net
ompm@bvcom.net

Žiža Stanojević
Phone. +381 (0) 11 24 29 277;
064 15 16 006
zizas@sbb.rs

Technical Secretary

Prim. Slavoljub Živanović, MD
Phone. 064 / 293 93 24
sld@bvcom.net
ompm@bvcom.net

Journal Cover Design

Snežana Bekrić
Nikola Ojdanić
Maja Novaković

Layout & Prepress

Zoran Mirić

Цена претплате за календарску годину је (два двоброја) је 300 динара за појединце, 400 динара за установе и 5 евра за читаоце ван Србије. Цена појединачног примерка је 200 динара, а свеске из претходних година 150 динара.

Calendar year subscriptions prices are 300 dinars for individuals, 400 dinars for institutions, and 5 euros for readers outside Serbia. The price of a current issue is 200 dinars, and of a back issue 150 dinars.

Од уредништва

Поштоване колегинице и колеге,

Захваљујући уређивачкој политици и стављању часописа на вебсајт Секције опште медицине, часопис Општа медицина је постао доступан великом броју читалаца не само у земљи, већ и у иностранству. Број радова објављених на енглеском језику је повећан у односу на претходни период, што је захтевало увођење Међународног уређивачког одбора, а у наредном периоду планира се и ангажовање страних рецензента.

Један од циљева уређивачке политике је објављивање радова како из земље, тако и из иностранства и ангажовање рецензента из иностранства, тако да радови који се шаљу за објављивање морају бити написани на енглеском језику. Овако постављени циљеви и захтеви могу се чинити сувише амбициозни и нереални. Дубоко је уверење Уредништва да је развој науке могућ само слободном разменом идеја која није ограничена државним и националним границама. Нема сумње да је прихватање виших стандарда и писање на енглеском језику процес који захтева време. Уређивачки одбор не намерава да уводи радикалне и нагле промене.

Успех нашег часописа није само резултат рада и залагања Уредништва, већ и вашег активног учествовања у стварању часописа. Стога, поштовани аутори, пишите, шаљите нам своје радове и сугестије.

С поштовањем,

Уредништво

Душан Ђорђевић¹, Снежана Ђорђевић²,
Мирољуб Живковић¹, Срђан Старчевић³,
Горан Лекић³, Горан Милојевић¹,
Саша Младеновић³, Зоран Шћекић¹,
Иван Стојковић¹

¹Војна болница "Ниш",

²Дом здравља "Ниш", Ниш, Србија

³Војномедицинска академија, Београд, Србија

Проспективна студија једностраних акутних болних синдрома колена

Сажетак

Кључне речи:

колело,
артроскопија,
Bursitis Pes anserinus,
Bursitis praepatellaris,
Patella overuse syndrome,
Syndrome tractus iliotibialis,
слободна зглобна тела,
лезије капсуло-лигаментарног
апарата.

Увод. Због сложене грађе и незаштићености колени зглоб је неотпоран према штетним факторима и склон повређивању.

Циљ рада. Утврдити врсту и учесталост једностраних посттрауматских болних синдрома коленог зглоба, анализирати вредност клиничког прегледа са и без анестезије и проценити место артроскопије у испитивању оштећења колена.

Метод. Истраживањем су обухваћени пацијенти који су се на преглед јавили због акутног једностраног бола у колени. Пацијентима је узета анамнеза, обављен клинички преглед који је обухватао дијагностиковање излива и утврђивање знакова за лезију капсуло-лигаментарног апарата и менисуса. Такође је обављен и стандардни радиолошки преглед.

Резултати. Према наведеном критеријуму лечено је 46 пацијената, 45 мушкараца и једна жена, просечне старости $25,65 \pm 4,46$ год. У просеку је од повреде до момента јављања лекару прошло је $6,78 \pm 3,35$ дана. Индикација за артроскопско оперативно лечење постављена је код 35 (76,09%) пацијената. Неоперативно је лечено 11 (23,91%), од тога дијагноза *Patella overuse syndrome* постављена је код 4 (8,70%), *Bursitis praepatellaris* код 3 (6,52%), синдром илиотибијалне везе код 3 (6,52%) и *Bursitis Pes anserinus* код једног (2,17%) пацијента. Индикација за артроскопију је постављена код два (4,35%) пацијента због радиолошки утврђених слободних зглобних тела, код пет (10,87%) са сумњом на лезију предње укрштене везе, код три (6,52%) са знацима оштећења медијалног колатералног лигамента и код 8 (17,39%) са сумњом на оштећење медијалног менисуса. Преоперативно је код свих пацијената извршен тест колена у анестезији, при чему је дијагноза прецизирана у два случаја (4,35%). Артроскопијом је утврђена тачна локација оштећења унутрашњих структура.

Закључак. Значај повреда колена је у њиховој учесталости и каснијем морбидитету, те треба обратити посебну пажњу и детаљно их сагледати. У основи хемартроза могу да леже најтеже повреде унутрашњих структура, најчешћа је повреда предње укрштене везе. У дијагностиковању повреда колена артроскопија је суверени метод.

Увод

Као битна спона у функционалном ланцу доњег екстремитета, колено обезбеђује усправан ход, мек корак, а истовремено и чврст ослонац тела. Због сложене грађе и незаштићености, колени зглоб је неотпоран према штетним факторима, а тиме и склон повређивању. Повреде колена су најчешће код младих људи, нарочито спортиста и војника, и настају у пуној животној активности. Половина спортских повреда отпада на колени зглоб. Повреда најчешће настаје по индиректном дисторзионом механизму, а доводи до оштећења једне или више унутрашњих структура колена. Стање колена после повреде зависи од врсте, степена и удружености оштећења унутрашњих структура. После повређивања, у већем или мањем обиму јављају се бол, оток, хиперемича и ограниченост покрета зглоба, односно блокада колена.

Дијагностика повреда колена је тешка, јер иако поседују проприорецепторе за дубоки сензибилитет, унутрашње структуре колена не дају специфичну симптоматологију, а не могу се палпирати нити видети на класичним радиографијама. Одбрамбени став пацијента додатно отежава прецизну дијагностику клиничким прегледом. Значај радиографије је већи код присуства слободних зглобних тела различите етиологије, прелома коштаных структура колена и постојања страних тела у регији коленог зглоба. Артроскопија има велики значај за утврђивање оштећења унутрашњих структура колена. Дугогодишњим искуством у артроскопској хирургији постиже се висок степен дијагностичке тачности. Артроскопија је постала златни стандард за дијагностику повреда унутрашњих структура колена.

Нелечене лезије капсуло-лигаментарног апарата колена и менисуса су увод у пропадање колена, јер доводећи до поремећаја биомеханичких односа воде у артрозу. Зато је потребно да се свакој повреди колена приступи с највећом пажњом.

Анатомија и биомеханика колена

Анатомске структуре колена се деле на коштане, екстраартикуларне и интраартикуларне.

Коштане структуре колена су кондили бутне кости, плато голењаче и зглобна површина чашнице. Кондили бутне кости смештени су на њеном доњем крају. Делимично су покривени зглобном хрскавицом. Плато голењаче је смештен на њеном горњем крају. Горња зглобна површина голењаче може се поделити на три дела, два зглобна периферна и средишњи незглобни. Зглобна страна чашнице је подељена усправном, заобљеном чашичном ресицом на два дела - спољни и унутрашњи.

Екстраартикуларне структуре су зглобна капсула, колатерални лигаменти, бурзе и мишићи. Зглобна капсула

се као и код других зглобова састоји из спољне и танке, унутрашње, синовијалне опне. Главне лигаментарне структуре унутрашње стране колена чине чврста фиброзна капсула и медијални колатерални лигамент (*LCM*), а са спољне стране трактус илиотибиалис и латерални колатерални лигамент. Свако колено садржи 11 бурзи, односно синовијалних кесица, које олакшавају *клижење* мишића и тетива.

Интраартикуларне структуре су менискуси, предња и задња укрштена веза. Менискуси колена су полумесечасте фибрознохрскавичаве творевине уметнуте између зглобних површина бутне кости и голењаче. У зглобу колена постоје два менисуса - унутрашњи и спољни. Укрштене везе, предња и задња, повезују бутну кост и голењачу. Обе укрштене везе формирају два снопа - антеромедијални и постеролатерални¹.

Инконгруенцију зглобних површина допуњују менискуси колена. Покрети менисуса омогућују да конкавно зглобно тело дисталне натколенице прати конвексно зглобно тело које формира голењача. За стабилност колена одговорне су бочне и укрштене везе колена и то предња и задња укрштена и спољна и унутрашња бочна веза. Осим значаја за стабилност, везе колена имају значај и у одређивању обима покретљивости зглоба колена. Бочне везе онемогућују претерану абдукцију и аддукцију у флексији, док је, захваљујући њима, у екстензији и абдукција и аддукција онемогућена у потпуности. Укрштене везе онемогућују претерану предњу и задњу транслацију тибије и осигуравају стални контакт зглобних површина при сваком положају колена, јер је један део ових веза увек напет.

Током целог обима покрета колена усклађено је деловање бочних и укрштених веза с покретима менисуса. При сваком покрету колена менискуси се померају и поправљају инконгруенцију зглобних површина. Приликом флексије менискуси се померају пут напред а при екстензији пут позади. Повећањем конгруенције менискуси врше равномерније распоређивање оптерећења и синовијалне течности, а осим тога делују и као *шок-апсорбери*. На тај начин чувају зглобну хрскавицу².

Циљ рада

Циљ рада је био да се утврди врста и учесталост једностраних посттравматских болних синдрома коленог зглоба, да се анализира вредност клиничког прегледа са и без анестезије и да се процени место артроскопије у дијагностици оштећења колена.

Метод

Проспективним истраживањем су обухваћени пацијенти који су се у периоду од 12. марта 2009. до 6.

марта 2010. године јавили на Ортопедско одељење Војне болнице у Нишу због акутног једностраног бола у колену. Из студије су искључени пацијенти са обостраном тегобом, као и они са анамнезом о ранијим повредама и обољењима колена или знацима остеоартритиса.

Свим пацијентима је узета детаљна анамнеза с посебним освртом на околности повређивања. Обављен је клинички преглед, који је обухватао дијагностиковање излива и утврђивање знакова за лезију капсуло-лигаментарног апарата и менискуса колена, као и стандардни радиолошки преглед колена.

Тестови који говоре у прилог лезије капсуло-лигаментарног апарата и менискуса колена извођени су на типичан начин: стабилност колена утврђивана је абдукционо-адукционим стрес тестом, тестом предње и задње *фиоке*, Лахмановим (*Lachmann*) тестом, *Lateral pivot shift*-ом и Слокумовим (*Slocum*) тестом.

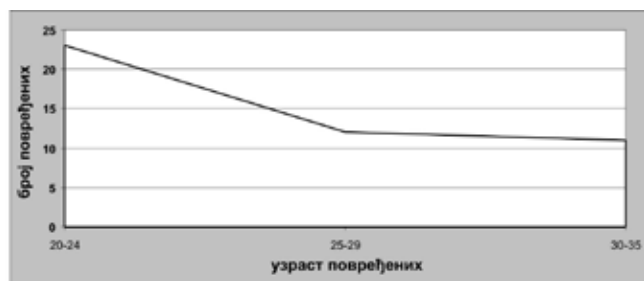
Од знакова за лезију менискуса коришћени су Стајнманови тестови (*Steinmann I, Steinmann II*), Еплијев тест (*Apley*), Мекмарејев тест (*Mc Murray*), Брагардови тестови (*Bragard I, Bragard II*), Финочетијеви (*Finochietti*), Тарнерови (*Turner*), Белерови (*Bohler*) и Де Палмин (*De Palma*) тест.

Тест колена у анестезији је поновљен у случајевима када је индикована артроскопија. Све артроскопије извршене су артроскопом марке *Aesculap*, коришћена је оптика под углом од 30 степени и стандардни инструментаријум.

Добијени налази су статистички обрађени и представљени графички.

Резултати

На Ортопедском одсеку Војне болнице у Нишу у периоду од 12. марта 2009. до 6. марта 2010. године лечено је 46 пацијената због акутног једностраног бола у колену, без ранијих повреда и болести колена у анамнези, 45 мушкараца и једна жена, просечне старости $25,65 \pm 4,46$ год. Најмлађи пацијент је имао 20, а најстарији 35 година (Графикон 1).



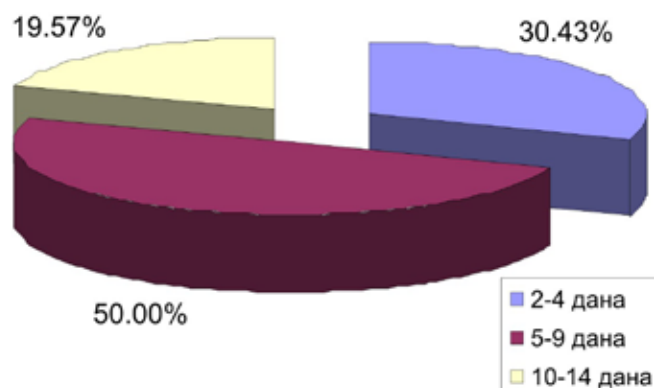
Графикон 1. Узрост испитаника

Десно колено било је повређено код 24 (52,17%), а лево код 22 (47,83%) пацијента. На основу анамнестичких података утврђен је типичан дисторзиони механизам повређивања с коленом у флексији и потколеницом у абдукцији и спољној ротацији код 22 (47,82%) пацијента. Дуготрајне теже физичке активности навело је 10 (21,74%) пацијената. Код 8 (17,39%) повређених тегоба је настала приликом доскока са максималном флексијом потколенице, док је пад на колено или директан ударац узроковао повреду код 5 (10,87%) пацијената. Један (2,17%) пацијент није могао да опише тачан механизам повређивања (Графикон 2).



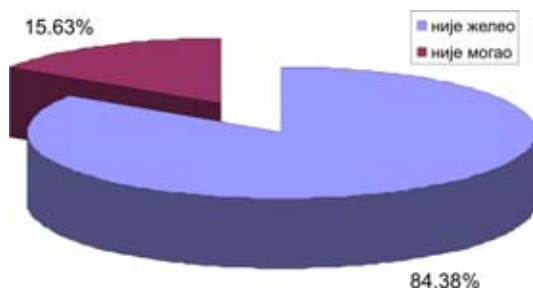
Графикон 2. Механизам повређивања

У просеку је од повреде до момента јављања лекару прошло $6,78 \pm 3,35$ дана, најмање 2 а највише 14 дана (Графикон 3).



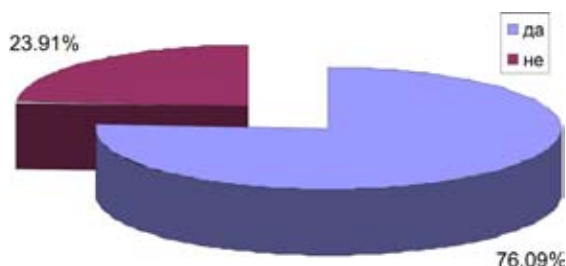
Графикон 3. Време јављања лекару

Као разлог за нејављање лекару испитаници који су се јавили на преглед после четвртог дана навели су техничке разлоге у 5 (15,63%) случајева, као и да су се надали да ће се тегоба изгубити сама по себи у 27 (84,38%) случајева (Графикон 4).



Графикон 4. Разлог за одгођено јављање лекару

Након узетих анамнестичких података, извршен је клинички преглед свих пацијената стандардним тестовима. Индикација за оперативно лечење постављена је код 35 (76,09%) пацијената, а 11 (23,91%) пацијената је неоперативно лечено (Графикон 5).



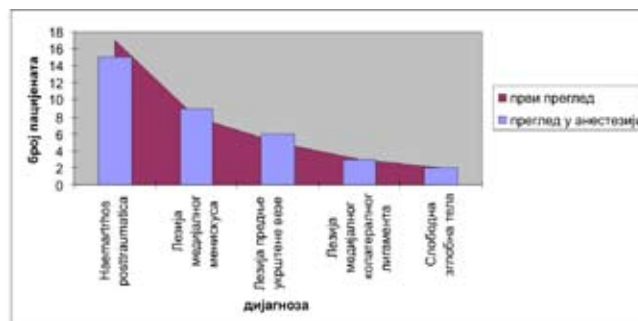
Графикон 5. Индикације за артроскопију

Индикација за артроскопију је постављена код 2 (4,35%) пацијента са радиолошки утврђеним слободним зглобним телима, код 5 (10,87%) са сумњом на лезију предње укрштене везе, код 8 (17,39%) са сумњом на лезију медијалног менисуса и код 3 (6,52%) пацијента са повредом медијалног колатералног лигамента. Код 17 (36,96%) пацијената, због излива и одбрамбеног става при прегледу, преоперативно је постављена радна дијагноза *Haemarthros posttraumatica*, као и индикација за артроскопију (Графикон 6).



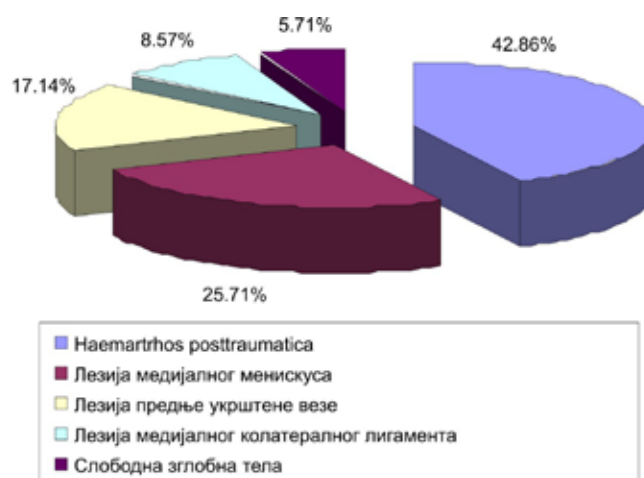
Графикон 6. Клинички налаз у тренутку првог прегледа

Пацијентима са индикацијом за артроскопију је непосредно преоперативно извршен тест колена у анестезији. Дошло је до прецизирања локације лезије у два (4,35%) случаја, где је осим хемартроза утврђена и лезија предње укрштене везе у једном случају, и лезија медијалног менисуса у другом случају (Графикон 7).



Графикон 7. Упоредни приказ радних дијагноза након прегледа колена са и без анестезије код пацијената са повредом унутрашњих структура колена

Док је дистрибуција повреда медијалног колатералног лигамента и слободних зглобних тела остала иста, радна дијагноза - лезија медијалног менисуса постављена је код 9 (25,71%) пацијената, а радна дијагноза - лезија предње укрштене везе код 6 (17,14%), тако да је укупан број пацијената са хемартрозом смањен на 15 (42,86%). Процентуална вредност прорачуната је само на пацијенте са индикацијом за артроскопију, а не на све испитанике (Графикон 8).



Графикон 8. Тест колена у анестезији

Артроскопски је утврђено да су главни узрок трауматског излива повреде укрштених веза. Лигаментарне повреде су доминантне код 26 (56,52%) пацијената од укупног броја испитаника. Лезија задње укрштене везе је

утврђена у једном (2,17%) случају; предња укрштена веза у 25 (54,34%); изолована лезија предње укрштене везе била је комплетна у 10 (28,57%); парцијална у 6 (17,14%), у 5 (14,29%) случајева удружена с лезијом медијалног мениска, с медијалним колатералним лигаментом у 3 (8,57%) а у једном (2,86%) случају са остеохондралним преломом. Изолованих лезија медијалног мениска било је 6 (17,14%), а слободних зглобних тела 2 (5,71%). Код једног (2,86%) пацијента утврђен је трауматски синовитис (Графикон 9).



Графикон 9. Артроскопски налаз

Даље терапеутске процедуре усклађене су патолошким супстратом. Код пацијената са лезијом мениска извршена је парцијална менисектомија. Слободна зглобна тела су екстирпирана. Код пацијената са лезијом медијалног колатералног лигаamenta извршена је репарација. Примарне реконструкције комплетних лезија предњих укрштених веза нису вршене.

Једанаест (23,91%) пацијената је неоперативно лечено. Дијагноза *Patella overuse syndroma* постављена је код 4 пацијента (8,70%), синдром илиотибијалне везе код 3 (6,52%), *Bursitis praepatellaris* код 3 (6,52%) и *Bursitis pes anserini* код 1 (2,17%) пацијента. Код пацијената са синдромом пренапрезања и тегобама везаним за трактус илиотибијалис спроведена је физикална терапија. Препателарни бурситиси су пунктирани уз евакуацију садржаја и инстилацију кортикопрепарата, док је код бурситиса пес ансеринуса извршена само инстилација кортикопрепарата.

Упоређујући клиничку дијагнозу при првом прегледу, при тесту колена у анестезији и дефинитивни артроскопски налаз, видимо да је прецизна дијагноза постављена код 37,5% пацијената са оштећењем медијалног мениска приликом првог прегледа и 43% приликом теста колена у анестезији, што је без статистичког значаја.

Код лезије предње укрштене везе артроскопски је потврђена дијагноза постављена при првом прегледу код 24% пацијената, а тестом колена у анестезији, статистички значајно више, код 32% пацијената ($p < 0,05$).

На лезију задње укрштене везе није посумњано преоперативно, као ни на остеохондрални прелом. Сумња на присуство слободних зглобних тела потврђена је артроскопски код 2 (5,71%) пацијента.

Радна дијагноза лезије медијалног колатералног лигаamenta потврђена је приликом теста колена у анестезији и артроскопски код 3 (8,57%) пацијента, уз доказану удруженост с лезијом предње укрштене везе.

Дефинитивне дијагнозе након обављених дијагностичких процедура приказане су на графикону 10.



Графикон 10. Дефинитивне дијагнозе након обављених дијагностичких процедура

Дискусија

Због сложене грађе и незаштићености, колени зглоб је неотпоран према штетним факторима, а самим тим и склон повређивању, а опет функционално неопходан, обезбеђујући усправан ход, мек корак, истовремено и

чврст ослонац тела², па не чуди што први познати описи повреда колена потичу из далеке прошлости из древних књига о лековима - *лекаруша*, али и јуначких песама од Илијаде и Одисеје³ до наших народних песама.

Повреде колена су најчешће код младих људи, нарочито спортиста и војника, и настају у пуној животној активности^{4,5}. Највећи број спортских повреда обухвата колени зглоб⁶.

Ипак, мора се истаћи да постоји већа склоност одређених структура колена у жена ка лезијама због анатомских особености: уски интеркондиларни усек, повећани Q угао колена⁷ и естрогене активности^{8,9}.

Просечно време јављања пацијената на преглед је 6,78 дана од почетка тегобе, што је краће него у студији Николића и сарадника¹⁰. Код пацијената који су се јавили лекару до 4. дана доминирају повреде унутрашњих структура колена праћене блокадама. Повреде спољних структура колена доминирају код испитаника који су се јавили после 10. дана, што се објашњава одсуством бурне симптоматологије и донекле нормалним функционисањем зглоба.

Иако поседују проприорецепторе за дубоки сензибилитет, унутрашње структуре колена немају специфичну симптоматологију, не могу се палпирати нити видети на класичним радиографијама, што дијагностику повреда капсуло-лигаментарног апарата чини посебним клиничким изазовом.

У циљу унапређења дијагностике Вилкинсон (*Willkinson*) 1965. године уводи преглед колена у анестезији и стрес радиографију¹¹. Искључивањем отпора пацијента на болни надражај повећава се прецизност иницијалног прегледа акутног болног колена, тако да се она у зависности од аутора креће 30% до 55%^{10,12,13}; у нашем раду прецизна дијагноза лезије предње укрштене везе постављена је у 32%, а повреде медијалног менисуса у 37,5% случајева. Клинички преглед повреда капсуло-лигаментарног апарата прецизан је само уколико се ради о евидентно нестабилном колену¹³.

Епидемиолошке студије процењују да у САД на 3.000 особа једна претрпи повреду предње укрштене везе, што годишње износи око 200.000 повређених^{4,5}. Настаје најчешће бесконтактним дисторзионим механизмом. Ова повреда је 2-9 пута чешћа код жена које се баве истом физичком активношћу¹².

Повреда је праћена високим морбидитетом, тако да се код 50% пацијената већ после 5 година утврде знаци остеоартрозе. Нелечени случајеви воде у рану артрозу¹⁴.

Јохансен (*Johannsen*)¹⁵ је у студији од 229 пацијената у односу на преоперативну дијагнозу утврдио велики број удружених повреда укључујући и потпуно другачије дијагнозе у односу на клиничке. Иоловану повреду утврдио је у 21%, удружену повреду у 23%, а потпуно другу дијагнозу у 56%.

Знакова оштећења друге интраартикуларне структуре није било само код 10% повреда предње укрштене везе, док је оштећење предње укрштене везе, у 70% случајева, била пратећа лезија медијалног менисуса. Куран (*Curran*) и Вудворд (*Woodward*) у својој студији наводе податак да је на серији од 396 артроскопија клиничка тачност била 71%¹⁶.

Нои (*Noys*) и сарадници описују анатомску везу између предње укрштене везе, медијалног менисуса и латералног колатералног лигамента а, на основу тога, и механизам настанка удружених повреда¹⁷. Исти аутори наводе 72% лезија предње укрштене везе различитог степена код артроскопија колена са акутном трауматском хемартрозом и клинички негативним стрес тестовима.

Лезија предње укрштене везе често је удружена с повредом менисуса. **Слотербек** (*Slauterback*)¹⁸ и **сарадници** на узорку од 1.209 пацијената наводе 65% са лезијом менисуса колена, којима је индикована реконструкција предње укрштене везе. Мушкарци су чешће имали удружене повреде у односу на жене и то 71% према 56%. и чешће обостране лезије менисуса 20% у односу на 11% код жена, док су лезије зглобне хрскавице утврђене код 43% пацијената.

Медијални колатерални лигамент је једна од најчешће повређиваних структура колена, чему је допринела популарност спортова код којих долази до изразитог валгуса потколенице, као што су скијање, фудбал, тенис, хокеј. Ефикасност препоручене профилаксе, која подразумева ношење одговарајуће опреме и промоцију фер-плеја у спорту, није потврђена¹⁹. Већина повређених може да постигне ниво спремности пре повреде и са неоперативним лечењем. Најозбиљније повреде, посебно оне са значајном нестабилношћу и оштећењем више лигамената, захтевају оперативно лечење²⁰.

С друге стране, синдроми пре напрезања представљају изазов због недостатка консензуса о етиологији и начину лечења. Потребно је разграничити их од хондромалације чашице. Код синдрома пренапрезања јавља се константни ретропателарни или перипателарни бол без физичке и биохемијске промене^{2,21}. До ових синдрома може довести коштаном-мишићни дисбаланс, повећани Q угао и разни типови деформитета, који доводе до биомеханичких поремећаја стопала, тако да треба обратити посебну пажњу на пацијенте са планус и кавус деформитетом стопала^{1,2}.

Закључак

Најчешћи узрок једностранних акутних болних синдрома колена су повреде лигамената, међу којима доминира повреда предње укрштене везе која се јавила код скоро 55% испитаника. У 22% случајева ради се о комплетној изолованој лезији предње укрштене везе. У

мањем проценту лезија је парцијална (13%) или удружена са оштећењем медијалног менисуса, медијалног колатералног лигамента и остеохоралним преломом (20%). По учесталости следи повреда медијалног менисуса, код 25% испитаника, која је удружена с повредом предње укрштене везе код 10,87%, а изолована код 13% испитаника. Синдроми пренапрезања који оштећују екстраартикуларне бурзе и илиотибијалну везу, и не захтевају артроскопију, су ређи. Јавили су се код 26% испитаника, а међу њима доминирају *Overuse syndrome patellae*, *Bursitis praepatellaris* и синдром илиотибијалне везе.

Основни преглед пружа оријентациони увид у патологију, али тек искључењем бола и отпора пацијента добија се тачнија слика. У основи сваког хемартроза може да лежи тешко оштећење унутрашњих структура са кидањем лигамената, пре свега предње укрштене везе или зглобне хрскавице и стварањем слободних зглобних тела.

Развој артроскопије повећава прецизност дијагностике, али и санирања акутних повреда зглоба, при чему је експлорација коленог зглоба потпунија, инвазивност мања и постоперативна рехабилитација краћа, а самим тим и значајно мањи трошкови лечења.

Dusan Djordjevic¹, Snezana Djordjevic²,
Mirosljub Zivkovic¹, Srdjan Starcevic³,
Goran Lekic³, Goran Milojkovic¹,
Sasa Mladenovic³, Zoran Scekcic¹,
Ivan Stojkovic¹

¹Military Hospital "Nish",

²Health Center "Nish", Nish, Serbia

³Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

Prospective study of unilateral acute knee pain syndromes

Abstract

Key words:

knee,
arthroscopy,
Bursitis Pes anserinus,
Bursitis praepatellaris,
Patella overuse syndrome,
Syndrome tractus iliotibialis,
loose bodies,
capsulo-ligamentous disruption.

Introduction: Due to the complex structure and lack of protection knee is not resistant to adverse factors, and thus prone to injuries.

Objective: To determine the type and frequency of unilateral post-traumatic pain syndromes of the knee joint, further to analyze the value of clinical examination with and without anesthesia and to evaluate the place of arthroscopy in the assessment of the knee damage.

Methods: The survey included 45 patients who were assessed to evaluate an acute unilateral pain in the knee. The detailed history had been taken from all subjects. Physical examination was performed to assess: effusion in the knee, detection of any ligamentous or capsular injuries or meniscus tear. We also performed standard radiographic knee examination.

Results: According to these criteria, 46 patients were treated. Among them were 45 males and one female, mean age of 25.65 years. The average time from the moment of the injury and the first physician survey was 6.78 days. The indication for arthroscopic surgery was established in 35 (76,09%) patients and 11 (23,91%) patients were treated nonoperatively. Patella overuse syndrome diagnosis was established in 4 (8,70%) patients, prepatellar bursitis in 3 (6,52%) patients, of ilio-tibial band syndrome in 3 (6,52%) patients and bursitis pes anserine in 1 (2,17%) patient. This group of patients was treated nonoperatively. The indication for arthroscopic surgery was established in patients with radiological verification of loose knee bodies 2 (4,35%), in patients with suspicious of ACL and medial collateral ligament disruption in 8 (17,39%) and with the meniscus tear suspicion in 8 (17,39%) cases. The stress knee tests were preoperatively performed under anesthesia, in all operatively treated patients. In 2 (4,35%) cases more precise diagnosis was made this way. Precise location and type of the damage of internal structures was established using arthroscopy.

Conclusion: The importance of the knee injuries is in their frequency and subsequent morbidity. Thus knee injuries should receive special attention and detailed diagnostic insight. The most serious injuries of internal knee structures in which the anterior cruciate ligament injury play main role in the basis of hemarthros. Arthroscopy is an unique approach in the survey of the injuries of the knee.

Литература References

1. Goldblatt JP, Richmond JC. *Anatomy and biomechanics of the knee*. Operative Techniques in Sports Medicine July 2003;11(3):172-186.
2. Halloran JP, Erdemir A, van den Bogert AJ. *Adaptive surrogate modeling for efficient coupling of musculoskeletal control and tissue deformation models*. J. Biomech. Eng. 2009; 131(1):011-014.
3. Nomikos NN, Nomikos GN, Nikolopoulos KS, Kores DS. *Athletic injuries in ancient games*. In: Opsta medicina 2009;15(3-4):142-145.
4. Drosos IG, Poso LJ. *The causes and mechanism of meniscal injuries in the sportig and non sporting environment in an unselected population*. The knee 2004;11(2):143-92.
5. Yu B, McClure SB, Onate JA, Guskiewicz KM, Kirkendall DT, Garrett WE. *Age and gender effects on lower extremity kinematics of youth soccer players in a stop-jump task*. Am. J. Sports Med. 2005;33(9):356-64.
6. Јеркан М. *Спортска медицина у пракси*. Просвета, Ниш 2005.
7. Shultz SJ, Nguyen AD, Schmitz RJ. *Differences in lower extremity anatomical and postural characteristics in males and females between maturation groups*. J. Orthop. Sports Phys. Ther. 2008;38(3): 137-49.
8. Chandrashekar N, Mansouri H, Slauterbeck J, Hashemi J. *Sex-based differences in the tensile properties of the human anterior cruciate ligament*. J. Biomech. 2006; 39(16):2943-50.
9. Hashemi J, Chandrashekar N, Mansouri H, Slauterbeck JR, Hardy DM. *The human anterior cruciate ligament: sex differences in ultrastructure and correlation with biomechanical properties*. J. Orthop. Res. 2008; 26(7):945-50
10. Николић Д. *Повреде мениско-лигаментарног апарата колена*. City graf Београд 2006;171-184.
11. Willkinson A. *Traumatic haemarthrosis of the knee*. Lancet 1965;2:13-5.
12. Gillquist J, Hagberg G. *Arthroscopy in acute injuries of the knee joint*. Acta Ortop Scand 1987;48(2):190-6.
13. Николић Д. *Повреде мениско-лигаментарног апарата колена*. City graf Београд 2006;56-89.
14. Lyman S, Koulouvaris P, Sherman S, Do H, Mandl LA, Marx RG. *Epidemiology of anterior cruciate ligament reconstruction: trends, readmissions, and subsequent knee surgery*. J Bone Joint Surg Am. Oct 2009;91(10):2321-8.
15. Johannsen HV, Fruensgaard S. *Arthroscopy in the diagnosis of acute injuries to the knee joint*. International Orthopaedics 1988;12(4):283-286.
16. Curran WP, Woodward EP. *Arthroscopy: its role in diagnosis and treatment of athletic knee injuries*. Am J Sports Med 1990;8:415-20.
17. Noys RF, Basset WR, Grood SE. *Arthroscopy in acut traumatic haemarthrosis of the knee*. J Bone Joint Surg 1980;62(5):687-95.
18. Slauterbeck JR, Kousa P, Clifton BC, Naud S, Tourville WT, Johnson RJ, Beynnon BD. *Geographic Mapping of Meniscus and Cartilage Lesions Associated with Anterior Cruciate Ligament Injuries*. The Journal of Bone and Joint Surgery (American) 2009;91:2094-2103.
19. Hagglund M, Walden M, Ekstrand J. *Previous injury as a risk factor for injury in elite football: a prospective study over two consecutive seasons*. Br J Sports Med 2006;40:767-772.
20. Wilson TC, Satterfield WH, Johnson DL. *Medial collateral ligament "tibial" injuries: indication for acute repair*. Orthopedics 2004;27(4):389-393.
21. Mark SJ. *Patelofemoral pain syndrome: a review and guidelines for treatment*. Am Fam Physican 1999;60: 212-22.

Примљен • Received: 02. 02. 2011.
Прихваћен • Accepted: 25. 03. 2011.

Душан Миљковић

Дом здравља "Варварин", Варварин, Србија

Клиничке карактеристике и морталитет болесника са обољењем главног стабла леве коронарне артерије и њихова учесталост у популацији болесника са коронарном болешћу

Сажетак

Кључне речи:

главно стабло леве коронарне артерије, коронарна болест, учесталост, морталитет.

Увод. Стеноза главног стабла леве коронарне артерије (енгл. *left main coronary artery - LMCA*) је релативно редак, али важан узрок коронарне болести и независан показатељ повећаног морбидитета и морталитета болесника са коронарном болешћу.

Циљ рада. Испитивани су преваленција, клиничке карактеристике и морталитет болесника са значајном (>50%) стенозом главног стабла леве коронарне артерије у болесника са коронарном болешћу.

Метод. Испитивањем је обухваћено 156 болесника са коронарном болешћу, 114 (73,1%) мушкараца и 42 (26,9%) жене, просечне старости $56,2 \pm 5,1$ година. Са преболим инфарктом миокарда (ИМ) било је 93 (59,6%), нестабилном ангином пекторис (НАП) 24 (15,4%) и стабилном ангином (САП) 39 (25,0%) болесника. Код свих болесника примењено је проспективно испитивање, селективна коронарографија, клинички преглед, сталана *EKG* контрола, лабораторијска, рендгенска и ехокардиографска дијагностика. Сви болесници су праћени просечно 5 година - са обољењем *LMCA* 4,1 год., без обољења *LMCA* 4,9 год. и са стенозом једног или више судова 5,2 године. Комплетно кардиолошко и хемодинамско испитивање и реваскуларизација миокарда аортокоронарним бајпасом (*CABG*) или перкутаном коронарном интервенцијом (*PCI*), обављени су у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије (КЦС) и Институту за кардиоваскуларне болести "Дедиње" у Београду.

Резултати. Значајна стеноза *LMCA* нађена је код 12/156 (7,7%) болесника, 8/12 (66,7%) мушкараца и 4/12 (33,3%) жене, просечне старости $55,9 \pm 7,7$ година, а изолована стеноза *LMCA* код 2/156 (1,3%) болесника. Болест *LMCA* нађена је код 6/93 (6,5%) болесника са ИМ, 4/24 (16,7%) болесника са НАП и код 2/39 (5,1%) болесника са САП. Стеноза *LMCA* је постојала код 12/117 (10,3%) болесника са реваскуларизацијом миокарда, код 11/65 (16,9%) са *CABG* и код 1/52 (1,9%) болесника са *PCI*. Морталитет болесника са обољењем *LMCA* је 6,1% годишње, морталитет болесника без обољења *LMCA* 3,1%, болесника са једносудовном, двосудовном и тросудовном болешћу без обољења *LMCA* 2,8%, са обољењем *LMCA* 3,4% годишње, а морталитет болесника са коронарном болешћу без значајних сужења коронарних артерија 1,3% годишње.

Закључак. Учесталост значајне стенозе *LMCA* у болесника са коронарном болешћу је 7,7%, а морталитет 6,1% годишње. Већи морталитет болесника са обољењем главног стабла леве коронарне артерије у односу на болеснике са коронарном болешћу без значајне стенозе, указује да је сигнификантна стеноза главног стабла лезија високог ризика и фактор повећаног морталитета ових болесника.

.....

Увод

Стеноза главног стабла леве коронарне артерије (енгл. *Left Main Coronary Artery - LMCA*) је релативно редак, али важан узрок симптоматске коронарне болести. Многобројне студије су показале да је стеноза главног стабла независан показатељ повећаног морбидитета и морталитета код болесника са коронарном артеријском болешћу¹.

Ангиографски значајна стеноза главног стабла леве коронарне артерије (*LMCA*) дефинише се као сужење пречника крвног суда веће од 50%. Преваленција значајне стенозе *LMCA* у болесника са коронарном болешћу варира 2,5% до 10%^{2,3}.

Преваленција значајне стенозе *LMCA* среће се код 9% болесника подвргнутих хируршкој ревакуларизацији миокарда (енгл. *Coronary Artery Bypass Graft - CABG*), 5% болесника са хроничном ангинозном болешћу и 7% болесника са акутним инфарктом миокарда (АИМ)⁴. Инциденција болести *LMCA* у болесника са акутним коронарним синдромом (АКС) је 4%-8%⁵.

Значајна стеноза главног стабла леве коронарне артерије среће се код 4%-6% особа подвргнутих коронарној ангиографији и код 20%-30% оних којима се ради хируршка ревакуларизација миокарда⁶.

Учесталост значајне изоловане стенозе *LMCA* је 0,25% до 1,3% код болесника подвргнутих дијагностичкој катетеризацији⁷. Остијална стеноза *LMCA* се налази код око 1%, изолована стеноза *LMCA* код 0,7% оперисаних од коронарне болести, а изолована остијална стеноза код мање од 1% болесника^{4,8}. Преваленција хроничне тоталне оклузије *LMCA* је мала и износи 0,01% до 0,4% особа којима је урађена коронарографија^{9,10,11}.

Етиолошки, стеноза *LMCA* је најчешће последица атеросклерозе која је праћена артеријском хипертензијом и хиперхолестеролемијом⁴.

Студије урађене пре ревакуларизације миокарда бајпас хирургијом, показују лошу прогнозу болесника са значајном стенозом *LMCA* и трогодишњим преживљавањем од 37%¹².

Хируршка ревакуларизација смањује морталитет особа са болесним главним стаблом у односу на медикаментну терапију. Просечно преживљавање хируршки

лечених болесника је било 13,1 година а медикаментно лечених 6,2 године. Једногодишњи морталитет болесника са стенозом *LMCA* лечених хируршком ревакуларизацијом, био је 8,4% до 12,5% а лечених ангиопластиком коронарних артерија употребом стентова (*DES*) 2,8% до 11,7%^{13,14,15}. Нове студије у којима је употреба артеријског графта леве коронарне артерије (*LAD*) готово обавезна, показује да је 5-годишњи морталитет 2% до 5% и 10-годишњи морталитет 10%⁶.

Резултати лечења стенозе *LMCA* балон ангиопластиком су у почетку били лоши са једногодишњим морталитетом који је достигао и до 30%. Увођењем стентова значајно је смањен морталитет, а студије су показале да је интрахоспитални морталитет 6% и двогодишњи морталитет 17%⁶. Стопа смртности болесника са великим ризиком код којих се уграђује стент је 9% до 11%, а код мање ризичних 2,5%⁴. Најновије студије су показале да је трогодишњи морталитет болесника са стенозом *LMCA* лечених хируршком ревакуларизацијом био 8,3%, а лечених перкутаном коронарном интервенцијом (*PCI*) и уградњом стентова 6,1%¹⁶.

Трогодишњи морталитет болесника са стенозом *LMCA* медикаментно лечених је 30% до 50%¹⁷ а код 25% напрасно умрлих постојала је стеноза главног стабла леве коронарне артерије већа од 75%¹⁸.

Циљ рада

Циљ рада је био да се испитају клиничке карактеристике и морталитет болесника са обољењем главног стабла леве коронарне артерије и њихова учесталост у популацији болесника са коронарном болешћу.

Метод

Испитивањем је обухваћено 156 болесника са коронарном болешћу, који су се у периоду од 1. септембра 2001. до 1. октобра 2010. године лечили на Интерном одељењу Здравственог центра "Крушевац" и који су редовно контролисани и праћени током више година

од стране кардиолога у Интернистичко-кардиолошкој амбуланти Дома здравља "Варварин". Испитивањем су обухваћена 93 (59,6%) болесника са преболелим инфарктом миокарда, 24 (15,4%) болесника са нестабилном ангином (НАП) и 39 (25,0%) болесника са стабилном ангином пекторис (САП), просечне старости $56,2 \pm 5,0$ година, 114 (73,1%) мушкараца и 42 (26,9%) жене. Код свих болесника примењено је проспективно испитивање, клинички преглед, стална електрокардиографска контрола, лабораторијска, рендгенска и ехокардиографска дијагностика и селективна коронарографија.

Комплетно кардиолошко и хемодинамско испитивање, катетеризација срца са селективном коронарографијом и реваскуларизација миокарда аортокоронарним бајпасом (CABG) или перкутаном коронарном интервенцијом (PCI) у највећем броју случајева обављени су у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије (КЦС) и Институту за кардиоваскуларне болести "Дедиње" у Београду, а само у мањем броју у Клиничком центру у Нишу и Клиничком центру у Крагујевцу.

Из укупне популације болесника са коронарном болешћу и урађеном коронарографијом, издвојена је подгрупа оних са значајном стенозом главног стабла леве коронарне артерије. Ангиографски значајна стеноза дефинисана је као сужење веће од 50% пречника крвног суда. Болесницима је узета детаљна анамнеза, обављен клинички преглед, проучена медицинска документација и праћене њихове клиничке, ангиографске и ехокардиографске карактеристике, као и учесталост фактора ризика за настанак коронарне болести (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, ниво серумских липида, пушење дувана, стрес, гојазност и хередитет), и укупни и једногодишњи морталитет.

Из укупне популације болесника са коронарном болешћу издвојена је и праћена и подгрупа оних са несигнификантном стенозом (стеноза < 50%) леве коронарне артерије.

Код осталих болесника са преболелим инфарктом миокарда, стабилном и нестабилном ангином и хируршким или перкутаном реваскуларизацијом миокарда, праћени су укупни и једногодишњи морталитет. Почетак праћења је био датум ангиографије коронарних артерија.

У статистичкој анализи коришћени су дескриптивни методи, средње вредности, мере варијабилитета, табеларни и графички приказ. Запажене разлике у фреквенцијама параметријских обележја мерене су Студентовим t -тестом, а непараметријских χ^2 тестом.

Резултати

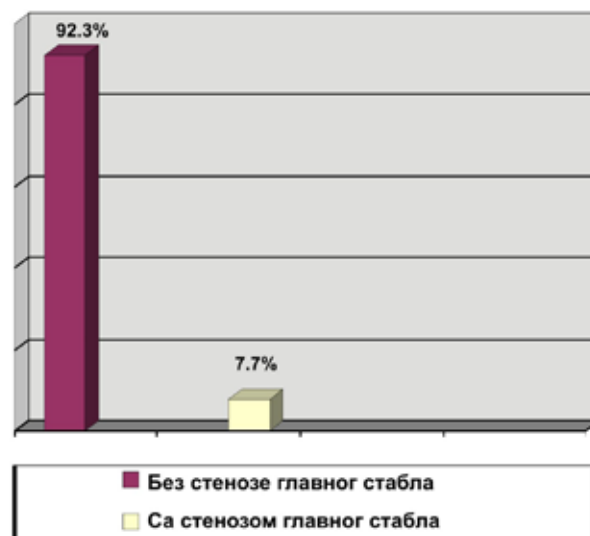
Сви болесници су праћени просечно $58,5 \pm 40,0$ месеци (4,9 година), болесници са обољењем главног

стабла $49,1 \pm 46,85$ месеци (4,1 година), болесници са коронарном болешћу без обољења главног стабла $59,1 \pm 42,4$ месеца (4,9 година) и болесници који су имали обољење бар једног коронарног суда $61,7 \pm 45,6$ месеци ($X=5,1$ година).

Од укупно 156 болесника са коронарном болешћу (стабилном и нестабилном ангином пекторис и преболелим инфарктом миокарда) код којих је урађена коронарографија, код 12 (7,7%) је дијагностикована болест главног стабла леве коронарне артерије, 8 (66,7%) мушкараца и 4 (33,3%) жене, док је 144 (92,3%) било без обољења LMCA (Табела 1, Графикон 1).

Табела 1. Учесталост стенозе главног стабла леве коронарне артерије у болесника са коронарном болешћу

Коронарна болест	Стеноза главног стабла леве коронарне артерије	
	Број	%
Инфаркт миокарда (n=93)	6	6,5
Нестабилна ангина пекторис (n=24)	4	16,7
Стабилна ангина пекторис (n=39)	2	5,1
Укупно са коронарном болешћу (n=156)	12	7,7



Графикон 1. Учесталост стенозе главног стабла леве коронарне артерије у болесника са коронарном болешћу

Просечна старост болесника са обољењем LMCA је $55,9 \pm 7,7$ година, а болесника без овог обољења $56,2 \pm 5,2$ године ($t=0,15$; $p>0,05$).

Нађена је већа учесталост стенозе LMCA у жена 4/42 (9,5%) у односу на мушкарце 8/114 (7,0%), што

статистички није значајно ($\chi^2=0,24$; $p>0,05$).

Стеноза главног стабла свих болесника са обољењем *LMCA* просечно је износила $77,5\% \pm 16,26\%$. Стеноза главног стабла мања од 60% а већа од 50%, нађена је код 3/12 (25,0%) болесника са обољењем *LMCA* или у 3/156 (1,9%) укупно испитиване популације болесника са коронарном болешћу.

Место анатомске стенозе *LMCA* се најчешће налазило у дисталној трећини *LMCA*, захватајући и бифуркацију, у 8/12 (66,7%) болесника, код 2/12 (16,6%) болесника налазило се у остијалном делу и код 2/12 (16,6%) болесника у средишњем делу (Табела 2).

Табела 2. Анатомска локализација стенозе главног стабла леве коронарне артерије

Место стенозе главног стабла	Број	%
Остијална	2	16,7
Средишњи део	2	16,7
Дистална	8	66,6
Укупно	12	100,0

Од фактора ризика за коронарну болест, код болесника са *LMCA* обољењем, највећу учесталост је имала хиперлипидемија (83,3%) и артеријска хипертензија (75,0%). Дијабетес мелитус је имало 33,3%, хередитет 41,7%, стрес 41,7% и навику пушења 41,7% болесника (Табела 3).

Табела 3. Учесталост фактора ризика коронарне болести у болесника са стенозом главног стабла леве коронарне артерије

Фактори ризика	Болесници са стенозом главног стабла (n=12)	
	Број	%
Артеријска хипертензија	9	75,0
Хиперлипидемија	10	83,3
Дијабетес мелитус	4	33,3
Пушење	5	41,7
Гојазност	2	16,7
Хередитет	5	41,7
Стрес	5	41,7

Просечна вредност ејекционе фракције леве коморе свих болесника са обољењем главног стабла (стеноза >50%) била је $53,7 \pm 8,7\%$.

Од 144 пацијента без *LMCA* обољења, код 5/144 (3,5%) је постојала несигнификантна стеноза (<50%)

LMCA са стенозом главног стабла која је просечно износила $26\% \pm 4,9\%$ и што у односу на наше болеснике са значајном стенозом бар једне коронарне артерије, изузимајући обољење *LMCA*, представља учесталост од 5/125 (4%). Код 1/156 (0,64%) болесника је нађено кратко стабло леве коронарне артерије са остијалном дисекцијом предње силазне гране леве коронарне артерије (*LAD*).

Изолована значајна стеноза *LMCA* нађена је код 2/156 (1,3%) од укупне популације болесника, а у болесника са хируршком реваскуларизацијом код 1/65 (1,5%). Изолована стеноза *LMCA* код болесника са *LMCA* болешћу, постојала је код 2/12 (16,7%) болесника.

Стеноза *LMCA* удружена са обољењем једне коронарне артерије, нађена је код 1 (8,3%), са две коронарне артерије код 2 (16,6%), а са три код 7 (58,3%) болесника (Табела 4).

Табела 4. Удруженост стенозе главног стабла леве коронарне артерије и других коронарних артерија

	Број	%
Стеноза главног стабла и 1 артерија	1	8,3
Стеноза главног стабла и 2 артерије	2	16,7
Стеноза главног стабла и 3 артерије	7	58,3
Изолована стеноза главног стабла	2	16,7
Укупно	12	100,0

Шест (50%) болесника са обољењем главног стабла имало је инфаркт миокарда, 4 (33,3%) болесника са НАП и два (16,7%) са САП.

Од 156 болесника са коронарном болешћу подвргнутих коронарној ангиографији, обољење бар једног суда нађено је код 137 (87,8%), а без значајне стенозе било је 19 (12,2%). Учесталост обољења *LMCA* код болесника са обољењем бар једног суда, била је код 12/137 (8,8%).

Болест *LMCA* је нађена код 6/93 (6,5%) болесника са преболим инфарктом миокарда, код 4/24 (16,7%) са НАП и код 2/39 (5,1%) са САП.

Није било значајне разлике у учесталости обољења *LMCA* између болесника са инфарктом миокарда и ангине пекторис (левe коронарне артерије $\chi^2=0,43$; $p>0,05$) и болесника са стабилном и нестабилном ангином пекторис ($\chi^2=2,44$; $p>0,05$).

Са реваскуларизацијом миокарда било је укупно 117/156 (75,0%) болесника, 65/117 (55,6%) са хируршком реваскуларизацијом и 52/117 (44,4%) са *PCI*. Код 9/117 (7,7%) болесника је прво урађена *PCI*, а затим *CABG*.

Од 12 болесника са стенозом *LMCA*, код 11/12 (91,7%) је урађена хируршка реваскуларизација, а код 1/12 (8,3%) болесника *PCI* са уградњом стента.

Учесталост обољења *LMCA* код болесника са реваскуларизацијом миокарда је 12/117 (10,3%), код

болесника са хируршком реваскуларизацијом 11/65 (16,9%) и код болесника са *PCI* 1/52 (1,9%).

Укупан морталитет болесника са обољењем *LMCA* током периода праћења, просечно 4,1 год., био је 3/12 (25%), односно 6,1% годишње (Табела 5).

Табела 5. Морталитет болесника са стенозом главног стабла леве коронарне артерије у току 4,1 године праћења

Болесници са стенозом главног стабла (n=12)		
	Б р о ј	%
Умрли	3	25,0
Живи	9	75,0
Укупно	12	100,0

Морталитет болесника без обољења *LMCA* у периоду праћења, просечно 4,9 година, био је 25/144 (17,4%) или 3,1% годишње (Табела 6).

Табела 6. Морталитет болесника са коронарном болешћу без стенозе главног стабла леве коронарне артерије у току 4,9 година праћења

Болесници без стенозе главног стабла (n=144)		
	Б р о ј	%
Умрли	25	17,4
Живи	119	82,6
Укупно	144	100,0

Није било значајне разлике у морталитету између болесника са/без обољења *LMCA* ($\chi^2=0,65$; $p>0,05$). Морталитет свих 156 болесника са коронарном болешћу и урађеном коронарном ангиографијом, у периоду праћења, просечно 4,9 година, био је 25/156 (16,0%) или 3,3% годишње. Морталитет болесника који су имали болест бар једног суда, укључујући и болест *LMCA*, и који су праћени просечно 5,1 година, био је 24/137 (17,5%) или 3,4% годишње. Морталитет болесника са бар једним болесним судом, али без обољења *LMCA*, праћених 5,2 године, био је 18/125 (14,4%) или 2,8% годишње. Морталитет болесника са коронарном болешћу, али са коронарним артеријама без значајних сужења, праћених просечно 4,1 годину, био је 1/19 (5,3%) или 1,3% годишње (Графикон 2).



Графикон 2. Годишњи морталитет болесника са стенозом главног стабла леве коронарне артерије и болесника са коронарном болешћу

Постоји статистички значајно већа смртност болесника који су имали бар један болестан суд укључујући и главно стабло, у односу на болеснике са коронарном болешћу без значајних сужења ($\chi^2=5,1$; $p<0,05$).

Болесници са значајном стенозом (>50%) *LMCA* имали су највећу годишњу смртност, која је била два пута већа од смртности болесника са коронарном болешћу, али без стенозе *LMCA*. Морталитет болесника са коронарном болешћу и без значајних лезија на коронарним артеријама, био је низак. Морталитет болесника са несигнификантном стенозом (<50%) *LMCA*, праћених просечно четири године, био је 2/5 (40%) или 10% годишње.

Дискусија

Болест главног стабла леве коронарне артерије је високо ризична лезија, која компромитује проток крви кроз срце за приближно 75%³. Стеноза *LMCA* се среће код 2,5% до 10% болесника подвргнутих коронарној ангиографији, у зависности од кохорте болесника посматраних у различитим серијама и типично је да је удружена с другим значајним сужењима коронарних артерија⁷.

Наше испитивање је показало да је укупна учесталост обољења *LMCA* у коронарних болесника, учесталост изоловане стенозе *LMCA* и учесталост обољења *LMCA* у болесника којима је урађена хируршка реваскуларизација миокарда, као и удруженост са обољењима других коронарних артерија - у сагласности са налазима других испитивања.

Болест *LMCA* је нађена код 7,3% болесника у *CASS* регистру¹⁹ а Лазаревић²⁰ код 217 консекутивних

катетеризација ову болест налази код 18 (8,3%) болесника. Нижу учесталост стенозе *LMCA*, у односу на наше налазе, запажа Монталеско (*Montaleskot*)²¹ у 4,2% особа. Учесталост сигнификантне болести *LMCA* на коронарној ангиографији у мушкараца старијих од 65 година, са *NYHA II* класом ангине пекторис, нађена је код 11%, *NYHA III* класе код 13% и *NYHA IV* класе код 9%. Ови резултати су код жена били 0%, 7% и 12%⁸.

Учесталост акутног коронарног синдрома код наших болесника износила је 8,5%, што је у сагласности са налазима *TIMI-3B* студије, која је показала да је учесталост *LMCA* стенозе у нестабилном коронарном синдрому у распону 4% до 8%⁵.

Резултати неких испитивања су показали да се код болесника са НАП, подвргнутих коронарографији, болест *LMCA* налазила у 11,5% до 17,5%²². Друга испитивања су показала да је болест *LMCA* знатно чешћа у болесника са НАП (у 38,3%) и то се истиче као главна ангиографска карактеристика НАП²³.

Здравковић и сарадници²⁴ налазе учесталост обољења *LMCA* у болесника са *CABG* у 5,8% случајева, што је знатно мање од наших и налаза других студија, који обољење *LMCA* код оперисаних запажају у 20% до 30%⁶. Јонсон (*Jonsson*)²⁵ преваленцију обољења *LMCA* налази у 18% болесника са хируршком реваскуларизацијом, што је у сагласности с нашим резултатима.

Наши налази су у корелацији са наводима Вранеша и сарадника⁴ да се обољење *LMCA* налази у 5% болесника са хроничном ангинозном болешћу (код нас 5,1%), у 7% болесника са АИМ (код нас 6,5%), изолована стеноза *LMCA* код 0,5% до 1,0% код свих особа којима је урађена коронарографија, а код нас у 1,3% болесника са коронарном болешћу.

Учесталост значајне изоловане стенозе *LMCA* добијена нашим испитивањем, у сагласности је с наводима других студија - да код 0,2% до 1,3% особа подвргнутих дијагностичкој катетеризацији и у око 80% особа са *LMCA* стенозом истовремено постоје и значајне атеросклеротичне промене на другим коронарним артеријама⁷.

Изоловану стенозу *LMCA* налазимо код 1,5% оперисаних од коронарне болести, што је два пута чешће од навода Вранеша⁴, а изоловану остијалну стенозу у 1,3% болесника са коронарном болешћу, што је нешто већа учесталост од налаза Чиквеа (*Chikwe*)⁸. Сличну учесталост изоловане стенозе *LMCA* код наших болесника са *LMCA* болешћу (16,7%) налазе и друге студије (12,5%-15%)^{26,27}.

Етиологија изоловане болести *LMCA* је недовољно позната, а досадашња испитивања су показала да је коронарна атеросклероза предоминантни узрок изоловане стенозе *LMCA* и да је учесталија у жена. Дијабетес мелитус је чешћи у ових болесника и удружен са

дисталном изолованом стенозом, а остијална стеноза је чешћа у пушача и жена²⁸.

Наше испитивање је потврдило постојање мале учесталости изоловане стенозе *LMCA* и постојање високе учесталости удружености *LMCA* болести и обољења других епикардних коронарних артерија у више од 80% и у преко 70% вишесудовне коронарне болести, што је у сагласности са налазима других студија које су показале да се болест *LMCA* налази удружена са 2-судовном и 3-судовном болешћу у више од 70% болесника (код наших болесника 74,9%) и да у 80% до 87,5% болесника са значајном стенозом *LMCA* постоји истовремено значајна стеноза и у другим великим коронарним артеријама (код наших болесника је 83,4%)^{7,26,29}.

Није нађен ниједан случај тоталне оклузије *LMCA* која је, иначе, веома ретка и према досадашњим испитивањима њена учесталост се креће 0,04% до 0,1% особа на коронарографији^{9,11}. Тако мала преваленција ове лезије је вероватно због тога што је она удружена с лезијама на другим коронарним артеријама, због којих многи болесници умиру пре настанка тоталне оклузије *LMCA* или доспевају на коронарографију са стенозом *LMCA* мањег степена. Осим тога, болесници с тоталном оклузијом *LMCA* умиру напрасно у кардиогеном шоку због масивног инфаркта миокарда¹⁰.

Морталитет болесника са обољењем *LMCA* зависи од различитих фактора, укључујући величину *LMCA* стенозе, удруженост обољења других коронарних артерија, десну коронарну артерију (*RCA*), предњу десцендентну артерију (*LAD*) и функцију леве коморе².

Просечни годишњи морталитет наших болесника са стенозом *LMCA* био је приближно два пута већи од морталитета болесника са коронарном болешћу без стенозе *LMCA* и болесника са једносудовном, двосудовном и тросудовном болешћу, чији се морталитет кретао у границама општег морталитета популације Варварина старије од 50 година (3,3%). Морталитет болесника са обољењем главног стабла био је приближно два пута мањи од морталитета болесника са еквивалентним обољењем главног стабла регистрованим у другим испитивањима³⁰.

Студије урађене пре реваскуларизације миокарда бајпас хирургијом, показују лошу прогнозу ових болесника. Конли³¹ (*Conley*) је нашао да је трогодишње преживљавање 163 консекутивна болесника са *LMCA* обољењем, лечених медикаментно, са стенозом > 50%, било 50%. Преживљавање је било значајно веће за болеснике са стенозом 50% до 70% (једногодишње 91% и трогодишње 66%) него за болеснике са стенозом > 70% *LMCA* (једногодишње 72% и трогодишње 41%). У ствари, лезија *LMCA* < 70% није била удружена с повећаним ризиком уобичајено приписиваним болесницима са стенозом *LMCA*.

Елиот² (*Eliot*) је код болесника са стенозом *LMCA*, који су чекали на хируршку реваскуларизацију, нашао једногодишњи морталитет од 21%, а у неким случајевима преживљавање је у току једне године било само 46%.

Упоредјујући медикаментно у односу на хируршко лечење *LMCA* стенозе, нађено је да је трогодишње преживљавање с медикаментним лечењем било 60% у *VACSS*, 69% у *CASS* и 82% у *ECASS* студији, где су болесници били млађи и са бољом функцијом леве коморе, у поређењу са хируршким преживљавањем које је било значајно боље 82%, 91% и 91%. Медијана преживљавања у хируршкој групи је била 13,3 године, у поређењу са 6,6 година у групи медикаментно лечених^{32,33}.

Нека испитивања су показала да је трогодишњи морталитет болесника са стенозом *LMCA* и хируршком реваскуларизацијом био 8,3%, а петогодишњи 18%, што је знатно ниже од морталитета наших болесника са *LMCA* стенозом^{16,25}.

Болесници са незаштићеном стенозом *LMCA*, лечени медикаментно, имају висок трогодишњи морталитет, који достиже 50%. Бајпас хирургија редукује морталитет болесника са обољењем *LMCA*, у поређењу с медикаментном терапијом (68% и 33% релативна редукација за 5 и 10 година после коронарног бајпаса)³.

Болесници са акутним коронарним синдромом (АКС) и *LMCA* стенозом имају високи морталитет од 7,7% до краја хоспитализације, који достиже 11% у болесника са инфарктом миокарда са *ST* елевацијом или новим блоком леве гране и 34% у болесника са кардиогеним шоком или срчаним застојем. У недавно објављеном *CRACE* регистру интрахоспитални морталитет је био 3,7% у АКС. Болесници лечени са *CABG* имају интрахоспитални морталитет 5,4%, лечени медикаментно 7,6% и *PCI* 11%³⁴.

Морталитет наших болесника са стенозом *LMCA* био је 25% за просечно праћење од 4,1 године или 6,1% годишње, и нешто је већи од налаза новијих студија, које приказују петогодишњи морталитет 2% до 5% и 10-годишњи од 10%⁶. Међутим, регистар из Болоње је показао већи морталитет болесника са стенозом *LMCA* од морталитета наших болесника, јер је за време праћења од 14 месеци морталитет болесника са *CABG* био 12%, а у групи са *PCI* 13%^{6,13}.

Сва три наша болесника, која су умрла, имала су истовремено стенозу *LMCA* у дисталном делу главног стабла, која је захватала бифуркацију, односно код једног болесника трифуркацију, са захватањем остијума циркумфлексне артерије (*RCx*) и предње десцендентне артерије (*LAD*), а код болесника са трифуркацијом и рамус интермедијус (*RI*) и тросудовну коронарну болест. Показало се да је коегзистенција дисталне бифуркационе стенозе и тросудовне коронарне болести представљала неповољну прогнозу болесника са стенозом *LMCA*, што су

показале и друге студије²⁹. Ова комбинација удружености дисталне стенозе *LMCA* и тросудовне коронарне болести представља већи ризик и лошију прогнозу од субтоталне оклузије без обољења осталих епикардних коронарних артерија.

Од наших болесника само је код 1/12 (8,3%) урађена коронарна ангиопластика са уградњом стента (*DES*) и болесник је после трогодишњег праћења у животу. Морталитет болесника подвргнутих *PCI*, са *DES* стентовима, код *LMCA* болести, кретао се у распону од 2,3% у току хоспитализације до 5,5% у току каснијег праћења, просечно 10 месеци³⁵.

Испитивања су показала да се годишњи морталитет болесника са стенозом *LMCA*, лечених хируршки, кретао од 5,2% до 6,2%, што је у корелацији с нашим налазима³⁶. Према најновијим испитивањима, једногодишњи морталитет болесника са *LMCA* стенозом и *CABG* креће се у распону 6,8% до 7,7%, трогодишњи 12,8% до 14,2% и петогодишњи 22,6%. Једногодишњи морталитет болесника са обољењем *LMCA* и *CABG* Палмерини (*Palmerini*)¹³ налази у 12,5%, Кiefe (*Chieffo*)¹⁴ у 8,4% и Ли (*Lee*)¹⁵ у 11%. Рагоста (*Ragosta*)¹⁹ налази да је једногодишње преживљавање болесника са *LMCA* стенозом лечених хируршком реваскуларизацијом 88%, односно да је морталитет 12%.

Налази Велиновића и сарадника³⁷ показују да прогноза и морталитет болесника са стенозом *LMCA* зависе поред морфолошких и анатомских промена у коронарним артеријама, и од лоше функције леве коморе и ниске ејекционе фракције (*EF*), који код 9 болесника са исхемичном кардиомиопатијом и *EF* мањом од 30%, са стенозом *LMCA* и *CABG*, налазе трогодишњи морталитет код 6/9 (66,7%) или 22,7% годишње.

Наше испитивање је показало да је болест *LMCA* чешћа у жена, да су болесници чешће имали преболели инфаркт миокарда и да су болесници са *LMCA* стенозом били нешто млађи од осталих болесника са коронарном болешћу, али статистички није било значајно.

Морталитет болесника са несигнификантном стенозом *LMCA* је био за четири године 40% или 10% годишње. Број ових болесника је мали да би резултати били валидни, али указују да су ови болесници с високим ризиком, посебно ако код њих осим несигнификантне стенозе *LMCA* постоји и обољење других коронарних артерија, и потврђују налазе других испитивања да несигнификантно сужење *LMCA* представља фактор ризика повећаног морталитета у односу на болеснике без сужења *LMCA*³⁸. Доказано је да болесници са несигнификантном стенозом *LMCA* имају у току 7 година несигнификантно повећање релативног ризика умирања за 18% и значајно већи једногодишњи морталитет у поређењу с болесницима без ове стенозе³⁸.

Учесталост фактора ризика за коронарну болест није се знатно разликовала у односу на налазе других студија. Запажена је висока учесталост повишених серумских липида и артеријске хипертензије, а посебно стреса и хередитета у наших болесника, који се често наводе као значајни фактори ризика за настанак изоловане стенозе *LMCA*.

Гарнер (*Garner*)³ је као факторе ризика нашао хипертензију у 90% и хиперхолестеролемију у 90%, Орлић³⁹ артеријску хипертензију у 72,7% и хиперхолестеролемију у 72,7%, а Мијајловић⁴⁰ знатно више налази дијабетес, у 73% болесника. Знатно мању учесталост фактора ризика налази Хан Ја-Линг (*Han Ya-ling*)²⁶, који артеријску хипертензију налази у 44,8%, хиперхолестеролемију у 38% и дијабетес мелитус у 25,6%. Запажена је значајна улога као фактора ризика у настанку стенозе *LMCA*, присутност екстремних, пролонгираних стресних ситуација, као што су ратна дејства⁴⁰.

Закључак

Преваленција значајне стенозе главног стабла леве коронарне артерије у наших болесника са коронарном артеријском болешћу је 7,7%, а изоловане стенозе главног стабла 1,3%.

Болест главног стабла налази се у 6,5% болесника са инфарктом миокарда, 16,7% болесника са нестабилном ангином пекторис и 5,1% болесника са стабилном ангином пекторис.

Морталитет болесника са значајном стенозом главног стабла леве коронарне артерије лечених реваскуларизацијом миокарда је 6,1% годишње.

Морталитет болесника без значајне стенозе главног стабла леве коронарне артерије лечених реваскуларизацијом миокарда или медикаментно је 3,1% годишње.

Морталитет болесника са коронарном болешћу без стенозе главног стабла лечених реваскуларизацијом миокарда је 3,3%, а болесника са коронарном болешћу без коронарографски значајне стенозе лечених медикаментно је 1,3% годишње.

Већи морталитет болесника са значајном стенозом главног стабла леве коронарне артерије, у односу на морталитет болесника са коронарном болешћу без значајне стенозе главног стабла, указује да је сигнификантна стеноза главног стабла лезија високог ризика и фактор повећаног морталитета ових болесника.

Удруженост дисталне - бифуркационе стенозе главног стабла леве коронарне артерије и тросудовне коронарне болести представља највећи ризик повећаног морталитета ових болесника.

Clinical characteristics and mortality of patients with disease of the left main coronary artery and its prevalence in patients with coronary artery disease

Key words:

Left main coronary artery disease, coronary disease, prevalence, mortality.

Abstract

Introduction. Left main coronary artery (LMCA) stenosis is relatively infrequent but important cause of symptomatic coronary artery disease. Multiple studies have found LMCA stenosis to be an independent indicator of increased morbidity and mortality rates among patients with coronary artery disease.

Objective. To ascertain prevalence, clinical characteristics and mortality in patients with significant (>50%) stenosis of the left main coronary artery in patients with coronary disease.

Method. The study included 156 patients with coronary artery disease, 114 (73,1%) males and 42 (26,9%) women, mean age $56,2 \pm 5,1$ years. Study comprised 93 (59,6%) patients with myocardial infarction, 24 (15,4%) with unstable angina pectoris and 39 (25%) with stable angina pectoris. All patients underwent clinical examination, continuous EKG control, laboratory, chest X-ray, echocardiography and selective coronarography. Average follow-up for all patients was 5 years (4,1 years for patients with LMCA disease, 4,9 years for patients without LMCA disease, and 5,2 years for patients with stenosis of one, two or three coronary arteries).

Results. Significant (>50%) LMCA stenosis was present in 12 (7,7%) patients, average age of $55,9 \pm 7,7$ years, 8 male and 4 female. Isolated LMCA stenosis persisted in 2 (1,3%) patients. In group of 93 patients with myocardial infarction, LMCA stenosis was found in 6 (6.5%), in group of 24 patients with unstable angina pectoris in 4 (16.7%), and in group of 39 patients with stable angina pectoris in 2 (5.1%). LMCA stenosis was found in 12 of 117 patients who underwent myocardial revascularization (10.3%), in 11 of 65 patients with CABG (16,9%) and in 1 of 52 patients with PCI (1.9%). Mortality rate per year for patients with LMCA stenosis was 6,1%, for patients without LMCA stenosis 3,1%, for patients with one, two and three vessel disease, without LMCA stenosis 2,8% and for those with one, two and three vessel disease, with LMCA stenosis 3,4%. Mortality rate per year for patients with coronary disease without significant stenosis was 1,3%.

Conclusion. Prevalence of significant LMCA stenosis in patients with coronary artery disease is 7,7% and mortality per year equals 6,1%. Higher mortality in patients with LMCA stenosis in relation to patients with coronary disease without significant LMCA stenosis indicates that the significant LMCA stenosis is a high-risk lesion associated with high mortality rate in those patients.

Литература References

- Virani S, Salim S, Mendoza EC, Ferreira CA, de Marchena E. *Left Main Coronary Artery Stenosis*. Tex Heart inst J 2006; 33(1):23-26.
- Eliot JM, Jackson NW, Doogue MP, Smyth DW. *Has the prognosis of left main (LM) and left main equivalent (LMEQ) coronary disease changed: Analysis of a long waiting list*. J Am Coll Cardiol 1988;31:214 A.
- Garner Lance W, Stoler R, Laible E, Kang Jung Mi, Choi J. *Percutaneous coronary artery stenting of unprotected left main coronary artery disease using drug-eluting stents: the initial Baylor University Medical Center experience*. Proc (Baylor Univ Med Cent) 2007; 20(4):339-343.
- Вранеш М, Велиновић М, Кочица М, Микић А, Велимировић Д, Ђукић П. *Хирушка ангиопластика главног стабла леве коронарне артерије*. Срп Арх Целок Лек 2010;138 (1-2):33-36.
- Knežević B, Nikolić G, Draganić S, Musić Lj, Bošković A. *Successful treatment of cardiogenic shock by stenting of the left main coronary artery in acute myocardial infarction*. Vojnosanitetski preglad 2008;65(10):769-773.
- Вукчевић В, Остојић М, Недељковић М, Станковић Г, Белеслин Б, Стојковић С и сар. *Лечење главног стабла леве коронарне артерије интервентним процедурама*. Актуелности у кардиологији, Балнеоклиматологија 2009;33(1):31- 35.
- Satyavan S. *Management of Left Main Coronary Artery Stenosis*. The Internet Journal of Cardiology 2003;2(1).
- Chikwe J, Kim M, Goldston BA, Fallahi A, Athanasiou Th. *Current diagnosis and management of left main coronary disease*. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;38(4):420-428.
- Trehan V, Mehta V, Mukhopadhyay S, Yusuf J, Aora R. *Percutaneous stenting of Chronic Total Occlusion of Unprotected Left Main Coronary Artery*. Indian Heart Jr 2003;55:172-174.
- Станковић М, Каменица С, Апостолски А, Јабланов Ј, Драганић М, Лазаревић Т, Приовић М. *Тотална оклузија главног стабла леве коронарне артерије*. Војносанитетски преглед 1985; 42(2):92-96.
- Shaikh HA, Amin AM, Hanif B, Malik F. *Chronic total left main coronary occlusion*. JPMA 2009;59(1):49-51.
- Taggart DP, Kaul S, Boden WF, Ferguson TB, Gayton RA, Mack MJ, Sergeant PT, Shemin RJ, Smith PK, Yusuf S. *Revascularization for unprotected left main stem coronary artery stenosis stenting or surgery*. J Am Coll Cardiol 2008;51(9):885-892.
- Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F. et al. *Comparasion Between Coronary Angioplasty and Coronary Artery Bypass Surgery for the Treatment of Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis (the Bologna Registry)*. Am J Cardiol 2006; 98(1):54-59.
- Chieffo A, Morici N, Maisano F, Bonizzoni E. et al. *Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis: a single-center-experience*. Circulation 2006; 113:2542-2547.
- Lee M, Kapoor N, Jamal F, Czer L, Aragon J. Et al. *Comparasion of Coronary Artery Bypass Surgery with Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stents for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease*. J Am Coll Cardiol 2006;47:864- 870.
- Seung KB, Park D-W, Kim Y-H et al. *Stent versus coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease*. N Engl Med 2008; 358:1781-1792.
- Тасић Д, Чолић М, Сагић Д, Манговски Љ, Бабић Р. и сар. *Перкутане коронарне интервенције "незаштићеног" главног стабла леве коронарне артерије - наша искуства*. Зборник XVI конгреса Удружења кардиолога Србије, Београд 2007; 45.
- Обрадовић В. *Акутни инфаркт миокарда – клиника, дијагностика, лечење*. Ник Кард, Београд, 2007.
- Taylor HA, Demite NJ, Chaitman BR, Davis KB, Killip T, Rogers WJ. *Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry*. Circulation 1989;79(6):1171-1179.
- Лазаревић А, Остојић М, Милановић Н, Добријевић Н. и сар. *Safety and clinical impact of diagnostic cardiac catheterization in a hospital without cardiac surgery*. Зборник ХВИ конгреса Удружења кардиолога Србије, Београд 2007; 44.
- Montalescot G, Brieger D, Eagle K, Anderson Jr F, Fitzgerald G, Lee M. et al. *Unprotected left main revascularization in patients with acute coronary syndromes*. Eur Heart J 2009; 30(19):2308-2317.
- Plotnick G, Greene L, Carliner N, Becker L, Fisher M. *Clinical Indicators of Left Main Coronary Artery Disease in Unstable Angina*. Ann Intern Med 1979;91:149-153.
- Челикић С, Матуновић С, Орозовић В, Раичевић Б, Станковић М. и сар. *Неповољни прогностички показатељи нестабилне ангине пекторис*. Војносанитетски преглед 1989; 46(5):345-349.
- Здравковић М, Ристић М, Кротин М, Милић Н, Дељанин-Илић М. и сар. *Утицај коронарографског налаза на морталитет и квалитет живота пет година након хируршке васкуларизације миокарда*. Актуелности у кардиологији, Балнеоклиматологија 2009;143-150.
- Jonsson A, Hammar N, Nordquist T, Ivert T. *Left main coronary stenosis no longer a risk factor for early and late death after coronary artery bypass surgery-an experience covering three decades*. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 30:311-317.
- Han Ya-ling, Wang Shou-li, Jin Quan-min et al. *Efficacy of stenting for unprotected left main coronary artery disease in 297 patients*. Chinese medical Journal 2006;119(7): 544-550.
- Каменица С. *Ангиографска дијагностика колатералног крвотока у болесника са оклузивном болести коронарних артерија*. Докторска дисертација, Војномедицинска Академија, Београд, 1979.
- Mahajan N. *Isolated and significant Left Main Coronary Artery Disease: Demographics, Hemodynamics and Angiographic Features*. Angiology 2006;57:464- 477.
- Ragosta M, Dee S, Sarembock IJ, Lipson LC, Gimble LW, Powers ER. *Prevalence of unfavorable angiographic characteristic for percutaneous intervention in patints with unprotected left main coronary artery disease*. Catheter Cardiovasc Interv 2006;68(3):357-362.
- Миљковић Д. *Клиничке арактеристике и удаљена смртност болесника са еквивалентним обољењем главног стабла леве коронарне артерије и болесника са обољењем главног стабла, двосудовном и тросудовном коронарном болешћу*. Општа медицина 2009;15(1-2):15-25.
- Conley MJ, Ely RL, Kisslo J, Lee KL, McNeer JF, Rosati RA. *The prognostic spectrum of left main stenosis*. Circulation 1978; 57(5):947-953.
- Takaro T, Peduzzi P, Detre KM, Hultgreen HN et al. *Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease: Veterans administration cooperative study of surgery for coronary arterial occlusive disease*. Circulation 1982; 66:14-22.

33. Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K. et al. *Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease-Report of the collaborative study in coronary artery surgery (CASS)*. Am J Cardiol 1981;48:765-767.
34. Corti R, Toggweiler S. *PCI in acute left main disease: a paradigm shift or a new reality?* European Heart Journal 2009(30):2295-2296.
35. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Moretti C. et al. *A collaborative systematic review and meta-analysis on 1278 patients undergoing percutaneous drug-eluting stenting for unprotected left main coronary artery disease*. Am Heart J 2008;155:274-283.
36. *Препоруке за коронарну хирургију*. Кардиолошка секција Српског лекарског друштва. Београд, 2003.
37. Велиновић М, Кочица М, Вранеш М, Ђукић П, Микић А. и сар. *Хируршка реваскуларизација миокарда код болесника с хроничном исхемијском кардиомиопатијом и ејекционом фракцијом леве коморе мањом од тридесет посто*. Српски архив за целокупно лекарство 2005 (9-10): 406-411.
38. Gyenes G, Shrive F, Graham M, Ghali W, Knudtson L. *The prognostic Importance of Nonsignificant Left Main Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*. JACC 2006;48(2):276-280.
39. Орлић Д, Остојић М, Вукчевић В, Станковић, Недељковић М. *Preliminary report on emergency interventions on left main coronary arteries: Clinical Center of Serbia Registry*. Зборник XVII конгреса Удружења кардиолога Србије, Београд 2009;58.
40. Мијајловић З, Матуновић З, Стајић З. *Асимптоматска стеноза главног стабла леве коронарне артерије - наша искуства*. Зборник XVII конгреса Удружења кардиолога Србије, Београд 2009;20.

Примљен • Received: 16. 01. 2011.
Прихваћен • Accepted 20.03.2011.

Драгана Босић-Живановић,
Златка Марков

Дом здравља "Рума", Рума, Србија
Дом здравља "Нови Сад", Нови Сад, Србија

Фактори ризика који су повезани са смањењем минералне густине кости

Кључне речи:

остеопороза,
фактори ризика,
DEXA

Сажетак

Увод. Остеопороза (OP) је прогресивно системско обољење, које се карактерише смањењем минералне густине кости (енгл. *Bone Mineral Density* - BMD) и микроархитектурним оштећењем кости, што доприноси настанку прелома. Светска здравствена организација дефинише OP као снижење BMD на 2,5 СД (стандардне девијације) или више, мерено двоструком апсорпциометријом X зрака, у односу на средњу вредност густине кости младе жене беле расе. Бројни су фактори који могу утицати на развој остеопорозе: пол, животно доба, раса, рана менопауза, позитивна породична анамнеза, мала телесна маса, недовољна физичка активност, злоупотреба алкохола, кофеина, пушење, хроничне болести и употреба одређених лекова.

Циљ рада. Утврдити утицај фактора ризика на развој смањене минералне густине кости код особа женског пола.

Метод. Испитивање је спроведено проспективно од 1. јуна до 31. децембра 2009. у Дому здравља (ДЗ) у Новом Саду и ДЗ у Руми, а укључено је 120 особа женског пола, старости преко 50 година. Коришћен је Упитник за процену фактора ризика за развој смањене густине кости. Свим пацијентима је одређивана минерална густина кости (BMD). Подељени су у две групе: прва група - смањена густина кости (остеопенија/остеопороза) и друга група - нормална густина кости. Подаци су анализирани применом статистичких метода χ^2 тест и релативни ризик (PP).

Резултати. У првој групи била су 52 (43,3%) испитаника, 22 (18,3%) са остеопорозом и 30 (25%) са остеопенијом, у другој групи (нормална минерална густина) 68 (56,7%). У првој групи цигарете пуши 19,2%, кортикостероиде користи 11,5%, реуматoidни артритис има 11,5%, позитивну породичну историју 11,5%, претходне преломе 46,2%. У другој групи цигарете пуши 13,2%, кортикостероиде употребљава 7,4%, реуматoidни артритис има 7,4%, позитивну породичну историју 5,8%, историју претходних прелома 7,4%. Постоји статистички значајна разлика у појави прелома код пацијената са остеопорозом у односу на нормалну густину кости ($\chi^2=39,9$; $p<0,01$). Не постоји статистички значајна разлика у учесталости прелома код особа са остеопенијом у односу на нормалну густину кости ($\chi^2=3,46$; $p>0,05$). Употреба кортикостероида је повезана са смањењем минералне густине кости (PP=1,2). Особе са реуматoidним артритисом имају чешће смањену густину кости (PP=1,2). Пушење цигарета је повезано са остеопорозом (PP=1,3).

Закључак. Фактори ризика играју улогу у развоју остеопорозе, а лекар опште медицине има значајну улогу у њиховом откривању. За превенцију остеопорозе и њених последица треба се усмерити на жене

с високим факторима ризика, као што су: године старости, породична анамнеза, претходне фрактуре у одраслом добу, рани недостатак естрогена (пре 45. године), лечење гликокортикоидном терапијом дуже од три месеца, недовољан унос калцијума и витамина *E*, смањена физичка активност, ниска телесна тежина ($BMI < 18$), пушење, оштећен вид, деменција, злоупотреба алкохола и кофеина.

.....

Увод

Осеопороза (*OP*) је прогресивно системско обољење костију у којем настаје редукција квантитета (коштане густине, масе) и квалитета костију (смањена минерализација матрикса, истањење трабекуле са прекидом континуитета, акумулација микроскопских оштећења, повећана порозност кортекса), што је предиспозиција за повећани ризик од настанка фрактура¹. Постоје два облика: примарна остеопороза и секундарна остеопороза. Примарна се дели на два ентитета: а) постменопаузна и б) сенилна.

Остеопороза је стара колико и човек, јер је пронађена спектралном анализом скелета фараонских мумија у Египту. Главне клиничке манифестације су прелом пршљанова кичме (око 45%), кука (око 17%) и дисталног окрајка радијуса (13%), који настају без трауме или при минималној трауми. Значајно је истаћи да 15% до 20% жена умире током прве године након прелома кука, 25% захтева дуготрајну кућну негу, а свега трећина врати потпуну функционалност. У свету 8% до 10% популације болује од остеопорозе. Доминирају особе женског пола - постменопаузна остеопороза, која се јавља 10 година раније него код мушкараца² (на три жене старије од 65 година долазе два мушкарца)³. На 9 жена старости између 60 и 70 година само једна има нормалну густину костију, свака трећа има остеопорозу, остале остеопенију; после 80. године 70% жена има остеопорозу³. Проспективна (*FORMEN*) студија спроведена у Јапану током 5 година, која је обухватала мушкарце старије од 65 година, показала је да се остеопороза јавља и код њих, а преваленција остеопорозе и остеопеније на лумбосакралној кичми (*LS*) је била 4,4% а много већа на врату фемура 41,8%⁴.

Велика истраживања о остеопорози спроведена су са женама беле расе у Северној Америци и Европи: Студија остеопоротичних фрактура (*COF*), која је обухватила 9.704 жене у Америци старије од 65 година, *European Prospective Osteoporosis study (EPOS)* у Европи у 19 земаља и 28 центара, са 3.614 жене просечне старости 62,2 године и *EPIDOS* студија са 6.933 жене старије од 75 година⁵. Ове студије су дале велики допринос откривању фактора ризика за развој остеопорозе. Према подацима, становништво преко 50 год у већини земаља у Европи има висок ризик фрактура кука, посебно у Норвешкој

и Шведској, а стопе вертебралних прелома су више у Шведској, с тим да се у свим земљама учесталост прелома повећава с повећањем година живота.

Ретроспективно је процењено да је укупан број прелома кука код мушкараца и жена 1990. године био 338.000 и 917.000, што укупно износи 1.26 милиона прелома. Процењује се да ће до 2025. год. број особа са преломом кука бити повећан два пута, тј. 2.6 милиона, до 2050. год. на 4.5 милиона; већи проценат прелома - 31%, биће код мушкараца, а 24% код жена⁶. Процењује се да 44 милиона људи у Сједињеним Америчким Државама (*САД*) старости преко 50 година има остеопорозу и остеопенију⁷.

Многобројни су фактори ризика који могу довести до развоја остеопорозе. Постоје непромењиви фактори ризика: генетска предиспозиција (склоност ка фрактурама може бити бар делимично наслеђена, те су породична и лична анамнеза о преломима веома важне); пол (чешће код жена); старост (са старењем се повећава ризик од остеопорозе); раса (чешће код особа беле расе); значајно смањење у висини; деменција. Друга група су променљиви фактори ризика: рани почетак менопаузе (пре 45 година); продужена аменореја; мала телесна маса; низак унос калцијума и поремећаји у исхрани; неизлагање сунчевим зрацима и/или низак унос витамина *D*; недостатак редовних вежби и физичке активности; лоше навике (алкохол - више од два пића дневно, кофеин - више од две шољице кафе, пушење; различите болести (ендокринолошке: хиперпаратиреоидизам, хипертиреоза, дијабетес мелитус, Кушингова болест и др; хронична инсуфицијенција бубрега и јетре, гастроинтестинална обољења - целијакија, хронична инфламаторна болест црева, тешка интолеранција лактозе; особе са трансплантираним органима; употреба неких лекова - гликокортикоиди дуже од три месеца, антиепилептици, хепарин, велике дозе тироксина, антациди са алуминијумом, метотрексат.

Радиографска остеопенија постаје видљива тек када је губитак 30% коштаног ткива. Златни стандард за дијагнозу остеопорозе је мерење минералне густине кости (енгл. *Bone Mineral Density – BMD*) методом двоструке апсорпције *X* - зрака (*DEXA*) на лумбалној кичми и врату бутне кости⁸. То је веома једноставна, неинвазивна техника прегледа, безболна, не захтева никакву припрему

пацијента и кратко траје (10 min. до 20 min.). Значајна је како за постављање дијагнозе, тако и за праћење ефекта терапије остеопорозе.

Циљ рада

Циљ рада је био да се утврди повезаност фактора ризика са смањењем минералне густине кости (*BMD*) код особа женског пола.

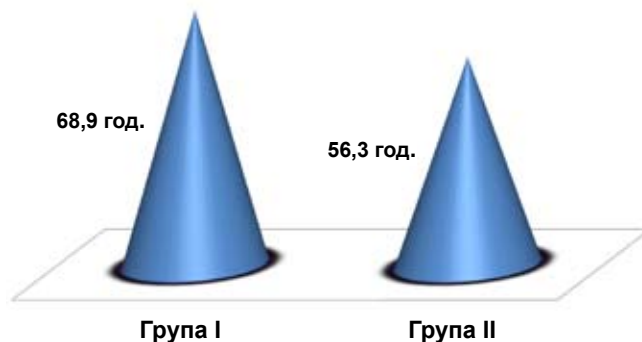
Метод

Истраживање је спроведено проспективном студијом у Дому здравља у Новом Саду и Дому здравља у Руми у периоду од 1. јуна до 31. децембра 2009. год. Обухватило је 120 особа женског пола преко 50 година, којима је у склопу систематског прегледа процењивано присуство фактора ризика за развој остеопорозе. Испитанице су подељене у две групе према вредностима минералне густине кости: прва група - смањена минерална густина кости (остеопенија и остеопороза) и друга група - нормална густина кости, која је била контролна група. Употребљаван је упитник за процену фактора ризика за развој смањене густине кости, а садржао је следећа питања: телесна маса и висина, пушење цигарета, породична анамнеза о постојању остеопорозе, претходни преломи код испитаника, почетак менопаузе, употреба кортикостероида, алкохола, постојање реуматоидног артритиса. Након тога одређивана им је минерална густина кости – *BMD* на лумбалној кичми и куку. Метод који предлаже Светска здравствена организација (СЗО) је базиран на нискоенергетском *X* зрачењу (*DEXA scan*), а места мерења су лумбална кичма и кук. Као стандард за нормалну коштану густину узет је просек коштане густине здраве женске особе старе 25-30 година. Та вредност *DEXA* мерења означава се *T* - скор. Одступање *BMD* од тог просека *DEXA* скенера изражава се у стандардној девијацији (СД). Према подацима СЗО, нормални налаз је *T* индекс од -1 СД и више, остеопенија када је *T* индекс између -1 и -2,5 СД, ако је *T* индекс испод -2,5 СД присутна је остеопороза.

У статистичкој анализи коришћени су χ^2 тест и релативни ризик (РР).

Резултати

Просечна старост испитаница у првој групи је $68,9 \pm 5,8$ година, а у другој групи $56,3 \pm 5,3$ година, што значи да су испитанице са смањеном минералном густином кости биле старије од испитаница у контролној групи са нормалном минералном густином кости.



Графикон 1. Просечна старост испитаница

У првој групи биле су 52 (44,3%) особе, остеопороза је присутна код 22 (18,3%), а остеопенија код 30 (25%), а у другој групи (нормална густина кости) 68 (56,7%) испитаница.



Графикон 2. Минерална густина кости

У првој групи просек *BMI* је био $23,5 \text{ kg/m}^2$. Пушење је заступљено код 10 испитаница (19,2%), кортикостероиде је користило 6 (11,5%), позитивна породична анамнеза у смислу остеопорозе/остеопеније 6 (11,5 %), претходни преломи 24 (46,1 %) - најчешће преломи кука, подлактице, кичмених пршљенова. Алкохол није користила ниједна испитаница, реуматоидни артритис има 6 (11,5%). Менопауза је наступила у просеку са 46,4 године.

Табела 1. Фактори ризика у првој групи - остеопороза и остеопенија ($n=52$)

Фактори ризика	Прва група
Претходни преломи	24 (46,2%)
Породична анамнеза	6 (11,5%)
Кортикостероиди	6 (11,5%)
Реуматоидни артритис	6 (11,5%)
Пушење	10 (19,2%)
Употреба алкохола	0
Укупно	52 (100%)

У другој групи је било 68 особа са нормалном густином кости, просечан BMI је 26 kg/m^2 , пушење је присутно код 9 (13,2%), кортикостероиде користи 5 (7,4%), реуматоидни артритис има 5 (7,4%), позитивну породичну анамнезу 4 (5,8%), претходни преломи код 5 (7,4%). Алкохол није користила ниједна испитаница. Без фактора ризика за развој смањене густине кости је 40 (58,8%). Менопауза је наступила у просеку са 51,2 године.

Табела 2. Фактори ризика у другој групи - нормална густина кости ($n=68$)

Фактори ризика	Друга група
Претходни преломи	5 (7,4%)
Породична анамнеза	4 (5,8%)
Кортикостероиди	5 (7,4%)
Реуматоидни артритис	5 (7,4%)
Пушење	9 (13,2%)
Употреба алкохола	0 (0%)
Без фактора ризика	40 (58,8%)
Укупно	68 (100%)

Истраживање је показало да постоји статистички значајна разлика у појави прелома код пацијената са остеопорозом у односу на нормалну густину кости ($\chi^2=39,9$; $p<0,01$). Не постоји статистички значајна разлика у учесталости прелома код особа са остеопенијом у односу на нормалну густину кости ($\chi^2=3,46$; $p>0,05$).

Особе које су користиле кортикостероиде имале су 1,2 пута већи ризик за остеопорозу ($PP=1,2$), као и особе са реуматоидним артритисом ($PP=1,2$). Анализирајући повезаност пушења и минералне густине кости, утврђено је да је код пушача 1,3 пута већи ризик за развој смањене густине кости ($PP=1,3$). Особе које су имале позитивну породичну анамнезу чешће су имале смањену густину кости ($PP=1,5$).

Од укупно 24 прелома (46,2%), остеопороза је била код 17 (32,6%), а са остеопенијом 7 (13,6%). Најчешћа локализација прелома код остеопорозе/остеопеније је на подлактици 11 (21,1%), куку 9 (17,3%) и кичменим пршљеновима 4 (7,6%).



Графикон 3. Локализација прелома у првој групи

Дискусија

Сматра се да 15% постменопаузних жена има остеопорозу, а 30% остеопенију. У групи наших испитаница 18,3% је имало остеопорозу, а 25% остеопенију.

Резултати многобројних студија указују на повезаност фактора ризика и појаву остеопорозе¹. Остеопоротични преломи су узрок значајног морбидитета, хроничних болова, умањеног квалитета живота, губитка способности за самосталан живот, инвалидности, а често и узрок морталитета, нарочито код прелома кука и вишеструких прелома пршљенова³. Прорачуни показују да жене од 50 година старости имају 15% вероватноће да у току даљег живота добију фрактуру кука, а у 90. години свака трећа жена⁹. Према подацима из Канаде, око 40% жена старости око 50 година ће у току свог живота имати фрактуру пршљенова око 15,6%, ручја око 16% и кука око 17,5%⁵. Само 25% вертебралних фрактура је симптоматско, али остеопороза остаје непрепозната и после симптоматских прелома¹⁰. У нашем истраживању испитанице које су имале преломе на бази остеопорозе 17 (32,6%) и 7 (13,6%) остеопеније, такође наводе да су они настали при минималној трауми или паду.

Подаци *NAMCS (National Ambulatory Medical Care Survey)* откривају да се остеопороза или вертебралне фрактуре дијагностикују у мање од 2% жена старости преко 60 година, које су посетиле лекара у примарној здравственој заштити, мада се процењује да је преваленција од 20% до 30%¹¹. У нашој испитиваној групи прелом кичмених пршљенова је био заступљен код три (5,7%), прелом кука код 5 (9,6%), а подлактице код

11 (21,1%). После 80 година старости остеопорозу има око 70% жена¹². Данашња искуства говоре да су особе које су имале једном прелом због остеопорозе, у високом ризику да доживе нове, мултифокалне преломе⁵.

Одређена истраживања¹³ су показала да је *BMI* важан предиктор коштане минералне густине целог скелета. Постоји позитивна корелација између *BMI* и *BMD* на *LS* кичми ($r=0,22$; $p=0,2033$), а на куку ($r=0,26$; $p=0,012$)¹⁴. Иста студија је показала да је код тренутних пушача преваленција остеопорозе већа (31,3%) него код бивших пушача (28,6%) или непушача (7,5%).

Међу пушачима није било значајне линеарне корелације између дозе цигарета и *BMI* и дужине пушења цигарета. Резултати нашег истраживања су показали да се остеопороза 1,3 пута чешће јавља у групи пушача ($PP=1,3$).

Многобројни радови показују повезаност остеопорозе и реуматоидног артритиса (РА). У истраживању које је спроведено у Великој Британији на 30.262 болесника са РА, код 2.460 је утврђено постојање прелома. У поређењу с контролном групом постојала је већа учесталост прелома на куку ($PP=2,0$) и кичми ($PP=2,4$). Индикатори значајног повећања прелома су трајање болести преко 10 година, низак *BMI* и употреба оралних гликокортикоида¹⁴.

Хронична примена гликокортикоида (ГК) је најчешћи узрок остеопорозе услед употребе лекова. Селективни ефекти ГК зависе од дозе и дужине примене. Дневне дозе преднизона 15 *mg* до 30 *mg* могу довести 15% до 50% редукције коштане минералне густине у периоду од 12 до 18 месеци. Трајање терапије и кумулативна доза су најзначајнији ризик од појаве остеопорозе. Студија која је пратила ефекте гликокортикоидне терапије на густину кости, обухватила је 191.752 пацијента који су користили ГК. Установљено је да су пацијенти који су повремено користили високе дозе ГК (15 *mg* дневно), чија је кумулативна експозиција била 1 *g*, имали мало повећан ризик за остеопоротичне фрактуре, који је растао с повећањем кумулативне експозиције. Међу испитаницама које су примале дневне дозе 30 *mg* и чија је кумулативна изложеност преко 5 *g*, релативни ризик за остеопоротичне фрактуре је био 3,63, релативни ризик прелома кука 3,13 а за вертебралне ломове 14,42¹⁵. У нашој испитиваној популацији 11,5% је користило гликокортикоиде у дневној дози од 20 *mg*, у периоду од 12 до 24 месеца. У групи са остеопорозом 9,6% је користило гликокортикоиде, а у групи са остеопенијом 1,9%. Наше истраживање је потврдило позитивну корелацију између употребе ГК и остеопорозе ($PP=1,2$). Учесталост фрактура у тој групи пацијената је била код 4 (7,7%).

Истраживањем које је спроведено у Сао Паулу, Бразил од јуна 2005. до јануара 2006. год. на 83 жена са РА које су биле подељене у три групе у зависности од *BMD*

(нормалан *BMD* – 24; остеопенија – 38 и остеопороза – 21), утврдило се да постоји веза између *BMD*, старости, трајања болести, концентрације паратиреоидног хормона и уноса масти. Модел линеарне регресије је показао да су старији, с дужином трајањем болести, нижом тежином, имали негативну корелацију са *BMD*¹⁶.

Луз (*Luz*) и сарадници¹⁷ су спровели истраживање у Шпанији у трајању од 10 месеци на 4.960 постменопаузних жена, где су испитивали повезаност фактора ризика и остеопорозе. Код 30% испитаница установљен је низак унос калцијума, 43% су користиле лекове који могу довести до смањења минералне густине кости, 35% је имало снижену физичку активност, 10% је имало најмање један лом, 22,3% позитивну породичну анамнезу о постојању остеопоротичних фрактура, са преминацијом мајке (17,5%), 21% је било пушача. У нашој студији позитивну породичну анамнезу је имало 13,4%.

Један од фактора ризика за остеопорозу је и употреба алкохола. У једној студији праћен је ефекат алкохола на минералну густину кости¹⁸. Истраживање је спроведено на 8 пацова мужјака од два месеца, који су током три месеца свакодневно добијали 7,6 *g* 95% алкохола. Ова количина је еквивалентна с дозом од 1 *l* вина и 2,5 *l* пива код људи. Утврђено је да алкохол значајно смањује кортикалну дебљину кости, повећава ресорпцију кости и смањује ниво калцијума и фосфора.

Током првих 5-10 година после менопаузе, жене губе око 1% густине коштане масе годишње. Код појединих жена тај губитак је бржи, тако да оне могу изгубити чак 2% до 5% густине коштане масе годишње, и код њих је већи ризик од фрактура него код жена које спорије губе минералну густину кости¹⁹. Развој остеопорозе је у вези с недостатком естрогена, па постоји низ студија које су показале корист од примене хормонске супституционе терапије (енгл. *Hormon Replacement Therapy* - *HRT*).

Систематска метастудија, која је укључила 57 рандомизираних студија и плацебо контролисаних истраживања, показала је да је након једне године примене *HRT* дошло до побољшања *BMD* за 5,4% у лумбалној кичми, за 3% на куку, а на пети за 2,5%. После две године примене *HRT*, побољшање је било на сва три места за 1,5%²⁰.

Закључак

Улога лекара примарне здравствене заштите је изузетно велика у циљу процене фактора ризика за развој остеопорозе. Наш рад је био базиран да у склопу систематских прегледа жена преко 50 година живота, проценимо постојање фактора ризика за развој остеопорозе према алгоритму, упутимо их на одређивање коштане густине, а након тога применимо одговарајућу терапију. Раном дијагностиком и благовременим лече-

њем може се превенирати настанак тешких фрактура првенствено кичменог стуба, кука и подлактице. Скрининг на остеопорозу представља у свету прихваћен метод тријаже особа са повећаним ризиком за остеопорозу.

Превенција остеопорозе је борба за јаче, гушће и квалитетније кости. Она може бити примарна, секундарна и терцијарна.

Примарна превенција се спроводи у општој популацији, а то је посао свих: медија, учитеља, наставника и професора (кроз едукацију деце), лекара и друштва као целине. Мере примарне превенције подразумевају:

- здраву и разноврсну исхрану (млеко и млечни производи, риба, зелено поврће), ради задовољења дневних потреба калцијума и витамина *D*.
- редовно излагање сунцу
- одржавање телесне тежине (30% калоријских потреба треба да задовоље протеини)

- редовно вежбање и свакодневна физичка активност
- прекид штетних навика (пушење, претерано конзумирање алкохола, кофеина и газираних пића).

Секундарна превенција има за циљ да из опште популације препознају и издвоје ризичне особе које су у високом ризику да развију остеопорозу. Успешно обављање овог задатка је повезано с познавањем фактора ризика. Неки данас познати фактори ризика су непромењиви, али нас значајно упућују да обратимо пажњу на особе које их поседују.

Терцијерна превенција подразумева превенцију нових прелома код особа које су већ имале остеопоротичну фрактуру. То подразумева укључивање специфичне антиостеопоротичне терапије уз терапију калцијумом и *D* витамином.

Dragana Bosić-Živanović,
Zlatka Markov

Health Center „Ruma“, Ruma,
Health Center „Novi Sad“, Novi Sad, Serbia

The risk factors associated with the reduction bone mineral density

Key words:

Osteoporosis,
risk factors,
DEXA

Abstract

Introduction. Osteoporosis (OP) is a systemic progressive disease, characterized by low bone mineral density (BMD) and a deterioration in the micro-architecture of bone, resulting in increased susceptibility to fracture. It is the most common in women after menopause. The World Health Organization defines OP as a BMD that is 2.5 standard deviations or more (as measured by dual-energy X-ray absorptiometry) below the reference mean for healthy, young white women. There are numerous factors that may affect the development of osteoporosis: gender, age, race, early menopause, positive family history, low body weight, physical inactivity, alcohol abuse, caffeine, chronic diseases and use of certain drugs.

Objective. To determine the impact of risk factors on the development of reduced bone mineral density in females.

Method. In this prospective study participated 120 women, older than 50 years, in period between 01.06.2009. and 31.12.2009. in Health Center Novi Sad and Health Center Ruma. Instrument of the study was the osteoporosis risk-assessment questionnaire. All patients were submitted to bone scan test (DEXA) and according to results divided into two groups. Group I-reduced bone density (osteopenia/osteoporosis) and Group II-normal bone density. The collected data were statistically processed using χ^2 test and RR.

Results. Group I comprised 52 (43.3%) subjects, 22 (18.3%) with osteoporosis and 30 (25%) with osteopenia. Group II with normal mineral density included 68 subjects (56.7%). In Group I- 19.2%, were smokers, 11.5% used corticosteroids, 11.5% suffered from Rheumatoid arthritis, 11.5 had positive family history, and 46.2% positive history of the previous bone fractures. In Group II 13.2% were smokers, 7.4% used corticosteroids, 7.4% had rheumatoid arthritis, 5.8 a positive family history, and 7.4 history of previous fractures. The difference in the occurrence of fractures in patients with osteoporosis compared to normal bone density subjects was statistically significant ($\chi^2=39.9$, $p<0.01$). Rheumatoid arthritis and the use of corticosteroids were associated with reduced bone mineral density (RR = 1.2). Cigarette smoking was associated with osteoporosis (RR = 1.3).

Conclusion. Risk factors play important role in the development of osteoporosis. General practitioner's role is to recognize these factors. Prevention of osteoporosis and its sequelae should be targeted at women with high risk factors for osteoporosis, i.e.: age, family history, personal history of previous fractures in adult age, early oestrogen deficiency (<45 years), administration of oral glucocorticoids >3 months, low calcium and vitamin D intake, low physical activity, low body mass index (BMD<18), cigarette smoking, impaired vision, dementia, abuse of alcohol and coffee.

Литература

References

1. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consens Statement 2000;17(1):1-36.
2. Weil A. *Bones of contention*. Time 2006; 67(12):121.
3. Palacios S, Sanchez Borrego R, Forteza A. *The importance of preventive health care in post-menopausal women*. Maturitas 2005 Nov 15;52(Suppl.1):7-22.
4. Iki M, Fujita Y, Tamaki J, Kounda K, Yura A, Kadowaki E, et al. *Design and baseline characteristics cohort study for determinants of osteoporotic fracture in community-dwelling elderly Japanese - men: the Fujiwara-kyo osteoporosis risk in men (FORMEN) study*. BMC Musculoskelet Disord 2009;24;10(1):165.
5. Ferrer J, Neyro JL, Estevez A. *Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of asymptomatic postmenopausal women*. Maturitas 2005; 52 Suppl 1: 7-22.
6. Gullberg B, Johnell O, Konis JA. *World-wide projections for hip fracture*. Osteoporosis Int 1997; 7:407-13.
7. *NOF Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. <http://www.nof.org/professionals>.
8. Јелић Ђ, Стефановић Д, Петронијевић М, Анђелић-Јелић М. *Зашто је двострука апсорпција X - зрака златни стандард у дијагностици остеопорозе*. Војносаниететски преглед 08;65(12): 919-22.
9. Capper C, Flanagan M. *OPTIONS: osteoporosis prevention in UK schools*. Journal of Orthopaedic Nursing 2005;9:39-42.
10. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. *Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture*. JAMA 2001; 285:320-23.
11. Gehlbach SH, Fournier M, Bigelow C. *Recognition of osteoporosis by primary care physicians*. Am J Public Health 2002; 92:271-73.
12. Zizic TM. *Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures*. Am Fam Physicians 2004; 70(7): 1293-300.
13. Baheiraei A, Pocock NA, Eisman JA, Nguyen DN, and Nguyen TV. *Bone mineral density, body mass index and cigarette smoking among Iranian women: Implications for prevention*. BMC Musculoskelet Disord 2005; 24:6-34.
14. Van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JVV, Leufkens HG, Cooper C. *Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Reum. 2006; 54(10):3104-12.
15. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JVV, Cooper C, Van Staa TP. *Fracture risk with intermittent high dose oral glucocorticoid therapy*. Arthritis Rheum 2007;56 (1):208-14.
16. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Zerbina CA, Martini LA. *Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study*. Sao Paulo Med J 2009; 27(4):216-22.
17. Luz RM, Carbonell C, Casillas M, Gonzales BM, Berenguer R. *Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: a questionnaire*. Open Rheumatol J.2008;2:58.
18. Broulik PD, Rosenkrancova J, Růžicka P, Sedláček R, Zima T. *The effect of chronic alcohol administration on bone mineral content and bone strength in male rats*. Physiol Res. 2009; 20.
19. Hadji P, Rabe T, Ortmann O, Mueck A, Van HT, Emos G. *The possible role of estrogens and progestagens in the prevention of osteoporosis*. Geburtsh Frauenheilk 2002;62:436-45.
20. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N. *Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women*. Endocr Rev 2002;23(4):529-39.

Примљен • Received: 12. 01. 2011.
 Прихваћен • Accepted: 13. 03. 2011.

Бранислава Најић,
Драгана Босић-Живановић

Дом здравља "Рума", Рума, Србија

Радиолошки праћен ток ванболничких пнеумонија и најчешће примењени антибиотици

Кључне речи:

ванболнички стечена пнеумонија,
радиографија,
терапија,
антибиотици

Сажетак

Увод. Инциденција оболевања од пнеумоније у свету износи око 1% до 1,5%, а повећава се са старošћу и постојањем придружених обољења на 2,5% до 4,5%. Према подацима Америчког торакалног друштва пнеумоније су шести водећи узрок смрти у свету и први узрок смртности од инфективних болести. Дијагноза пнеумоније се поставља на основу клиничке слике, физикалног, радиолошког и микробиолошког налаза. Најприхваћенија подела пнеумонија је по месту где је настала: ванболнички стечена пнеумонија, болничка пнеумонија, пнеумонија у јединици интензивне неге. За процену тежине пнеумоније и одређивања места где ће се лечити, постоје различити бодовни (*scoring*) системи. Терапија ванболничких пнеумонија је у већини случајева емпиријска.

Циљ рада. Утврдити временски период радиолошке регресије ванболнички стечених пнеумонија и најчешће примењену антибиотску терапију.

Метод. Истраживање је спроведено у Дому здравља у Руми, Служба пнеумофтизиологије, а обухватило је 137 пацијената оба пола оболелих од ванболнички стечене пнеумоније од јануара 2007. до децембра 2009. године.

Резултати. После месец дана, добру радиолошку регресију имало је 77,2% а лошу 22,8% пацијената. Ради дефинитивне дијагнозе, код 13 (10,6%) пацијената је урађена компјутеризована томографија (СТ) грудног коша, а код 6 (4,9%) СТ грудног коша и бронхоскопија, код 5 је узет спутум за преглед на бацил туберкулозе, од којих су 2 (1,6%) била позитивна. Код 3 (2,4%) пацијента откривен је карцином бронха, а код 2 (1,6%) метастазе на плућима. Бета-лактамске антибиотике је користило 84,8%, макролиде 38,2%, хинолоне 21,9%, тетрациклине 5,7%, аминогликозиде 2,1%. Већина (53,6%) је користила само један антибиотик, два 33,4%, три 10,6%, а четири антибиотика 2,4%.

Закључак. Емпиријска терапија се спроводи одмах по откривању болести, након основне рутинске дијагностике, без познатог изолованог узročника. Избор антибиотика зависи од очекиваног узročника на основу сазнања о најчешћем проузроковачу, а на које изабрани лек делује. После месец дана, већина пацијената у нашој студији имала је потпуну регресију пнеумоније.

Увод

Инциденција оболевања од пнеумоније у свету износи око 1% до 1,5% код укупне популације, а повећава се са старашћу и постојањем придружених обољења на 2,5% до 4,5%¹. Према подацим Америчког торакалног друштва (енгл. *American Thoracic Society - ATS*) пнеумоније су шести водећи узрок смртности у свету и први узрок смртности од инфективних болести¹. Смртност код ванболничких пнеумонија је испод 1%, али ако се ток компликује и захтева хоспитализацију, морталитет расте на 12%, да би са смештајем у јединицу интензивне неге износио преко 40%¹. Према *ATS*, дефиниција ванболнички стечене пнеумоније гласи: акутна инфекција плућног паренхима, праћена мањим или већим радиолошким променама или аускултаторним налазом суспектним на пнеумонију (измењен дисајни шум или локализовани пукоти) код болесника који нису били у болници најмање 14 дана пре појаве симптома²; код доказаних узročника заступљеност је следећа: 20% до 60% узročника је *Streptococcus pneumoniae*, 3% до 10% *Hemophilus influenzae*, 10% су атипични проузроковачи, вируси, грам-негативне бактерије и *Staphylococcus aureus*. Код хоспитализованих пацијената атипични проузроковачи су заступљени у 40% до 60% случајева као појединачни или у мешовитим инфекцијама. Дијагноза пнеумоније се поставља на основу клиничке слике, физикалног, радиолошког и микробиолошког налаза (спутум, крв, плеурална течност, трансторакални аспират, бронхолат, при чему је спутум најчешћи клинички узорак) и серолошких тестова². Улога клиничких знакова и симптома у одређивању узročника пнеумоније је непоуздана, мада може послужити као додатна информација и одредити клиничара за избор антибиотика. Сматра се да су "типичне" пнеумоније најчешће изазване бактеријама, по клиничком току почињу нагло, с високом фебрилношћу, кашљем, могућим болом у грудима и исцрпљеношћу. Радиографски их прате већа засенчења плућног паренхима, која прате анатомске границе, сегменте, лобусе. "Атипичне" пнеумоније су изазване вирусима, прелазним микроорганизмима и осталим проузроковачима, настају постепено са симптомима инфламације горњих дисајних путева, субфебрилним температурама, миалгијама и главобољама. Радиолошки знаци показују мања црста и ситномрљава засенчења, која се често шире радијално парихиларно. Приликом одређивања могућег узročника пнеумоније уочавамо да сви поступци који су доступни у примарној здравственој заштити нису поуздани, па се одлука о избору терапије доноси на основу статистички доказаног најчешћег проузроковача за одређену групу пнеумонија. Најприхваћенија подела пнеумонија је по месту настанка, што говори и о степену тежине обољења: ванболнички стечена пнеумонија (енгл. *community*

acquired pneumonia - CAP), болничка пнеумонија (енгл. *hospital acquired pneumonia - HAP*), пнеумонија у јединици интензивне неге (енгл. *intensive care unit - ICU*). Користи се и подела на пацијенте без и са коморбидитетима или модификујућим факторима, у које спадају: ризик за појаву резистентног стрептокока, присуство *Pseudomonas aeruginosa* инфекције најчешће код хроничне опструктивне болести плућа (ХОБП), бронхиектазија, терапије кортикостероидима, потхрањености, широкоспектарни антибиотици коришћени преко седам дана у протеклом месецу, имуносупресиви, инфекција грам-негативним бактеријама, пацијенти са више коморбидитета, непокретни. За процену тежине пнеумоније и одређивања места где ће се лечити постоје различити бодовни (*scoring*) системи. Сложенији обухвата 20 параметара и назива се Индекс тежине пнеумоније (енгл. *Pneumonia Severity Index - PSI*), а дели пацијенте на пет различитих група са растућим ризиком за морталитет³. Много је једноставнија скала коју препоручује Британско торакално друштво (енгл. *British Thoracic Society - BTS*)².

Циљ рада

Циљ рада је био да се утврди временски период радиолошке регресије ванболнички стечених пнеумонија и врста најчешће примењене антибиотске терапије.

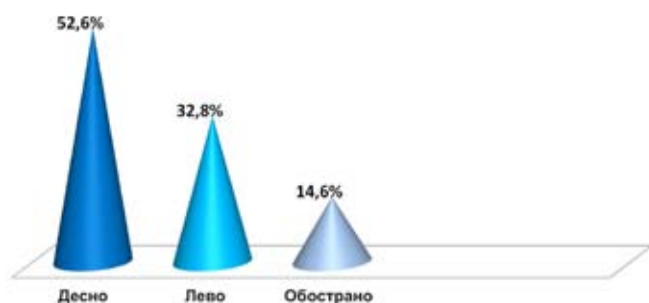
Метод

Истраживање је спроведено у Дому здравља у Руми, а обухватило је 137 пацијената оболелих од ванболнички стечене пнеумоније (*CAP*) од 1. јануара 2007. до 31. децембра 2009. године. Подаци су добијени ретроспективном анализом здравствених картона пацијената. Резултати су приказани табеларно и графички.

Резултати

Истраживање је обухватило 137 пацијената оболелих од ванболничке пнеумоније, 72 мушкарца и 65 жена. Просечна старост у групи мушкараца је 59,9 година и 60,3 године у групи жена.

Анализирајући локализацију пнеумонија, највећи број се налази десно - 72 (52,6%), левострано 45 (32,8%), а обострано 20 (14,6%), (Графикон 1).



Графикон 1. Локализација пнеумоније

Пратећи *Rtg* степен регресије пнеумонија код 123 испитаника (14 је одмах хоспитализовано), установили смо да је већина, 95 (77,2%), имала добру радиолошку регресију, која се дефинише одсуством радиолошких промена повезаних са инфекцијом. Преосталих 28 (22,8%) испитаника је имало лошу регресију након месец дана, а она се дефинише присуством радиолошких промена (Табела 1).

Табела 1. *Rtg* регресија пнеумонија ($n=123$)

Регресија	Укупно	%
Добра	95	77,2%
Лоша	28	22,8%
Укупно	123	100 %

После 7 дана потпуну регресију је имало 20 (21%), после 14 дана 38 (40%), после 21 дан 12 (12,6%), а након месец дана 25 (26,3%) пацијената.

Број контролних *Rtg* снимака до потпуне регресије је био следећи: 1 снимак 60 (63,2%), 2 снимка 29 (30,5%), а 3 снимка 6 (6,3%), (Табела 2).

Табела 2. Број контролних *Rtg* снимака до потпуне регресије

Број контролних <i>Rtg</i> снимака	Укупно	%
1	60	63,2%
2	29	30,5%
3	6	6,3%

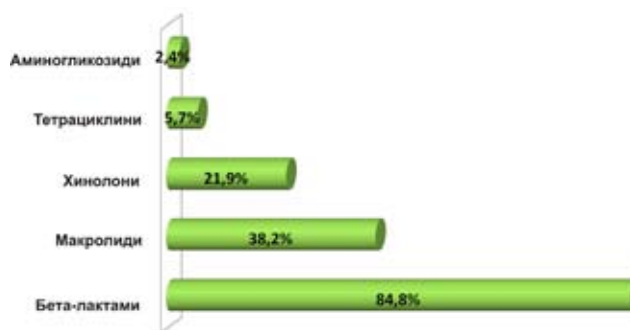
Ради дефинитивне дијагнозе, код 13 (10,6%) пацијената је урађен *СТ* грудног коша, код 6 (4,9%) *СТ* грудног коша и бронхолошка обрада, а код 5 је узет спутум за преглед на бацил туберкулозе, од којих су два била позитивна; осталих 7 пацијената, који су такође били упућени на додатну дијагностику, нису се више јављали на прегледе.

Након урађене додатне дијагностике, код 3 (2,4%) пацијента је откривен карцином бронха, код 2 (1,6%) туберкулоза (*TBC*) плућа, код 1 (0,8%) антракоза, код 2 (1,6%) метастазе у плућима (Табела 3).

Табела 3. Откривене друге плућне патологије

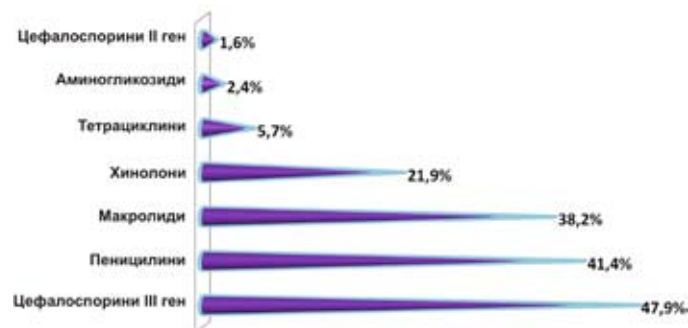
Патологија	Број	%
Са бронха	3	2,4%
Туберкулоза плућа	2	1,6%
Антракоза	1	0,8%
Метастазе у плућима	2	1,6%
Укупно	8	6,4%

Терапија пнеумоније је у већини наших пацијената емпиријска. У испитиваној групи пратили смо употребу антибиотика код 123 пацијента који нису хоспитализовани. Бета-лактамске антибиотике је користило 112 (84,8%), макролиде 47 (38,2%), хинолоне 27 (21,9%), тетрациклине 7 (5,7%), аминогликозиде 3 (2,4%) пацијента (Графикон 2).



Графикон 2. Антибиотици у терапији ванболнички стечених пнеумонија

Од бета-лактами најчешће су се употребљавали цефалоспорини III генерације 59 (47,9%), пеницилин 51 (41,4%) и цефалоспорини II генерације 2 (1,6%), (Графикон 3).



Графикон 3. Група антибиотика у терапији ванболнички стечених пнеумонија

Већина испитаника - 66 (53,6%) је користила само један антибиотик, два антибиотика 41 (33,4%), три антибиотика 13 (10,6%), а четири антибиотика 3 (2,4%).

Дискусија

У дијагностици пнеумоније користе се инвазивни и неинвазивни методи. Неинвазивни методи обухватају радиолошки преглед (стандардна радиографија, компјутеризована томографија - *CT*), бактериолошки преглед спутума, серолошке методе, хемокултуру, комплетну крвну слику са анализом леукоцитарне формуле, *C* реактивни протеин, фибриноген, биохемијске анализе (бубрега, јетре, електролити), *HIV* серологију, пулсну оксиметрију, анализу плућне функције и гасова у артеријској крви. Микробиолошком анализом спутума немогуће је открити узročника болести у преко 50% случајева пнеумоније, те се по препорукама *ATS* и не препоручује у рутинској дијагностици. У инвазивне методе спадају: бронхоскопија, трансторакална иглена аспирација и пункција, плеурална пункција, видеоасистирана торакоскопија (*VATS*), и отворена плућна биопсија⁴. Узорци добијени бронхолошком обрадом су врло високе осетљивости, приближно око 100%, али ниске специфичности (између 8% и 10%), при чему је аспират бронха специфичан у 10%, а бронхоалвеоларни лават - *BAL* у 8%. Имајући у виду релативну агресивност ендоскопских техника и ограничену поузданост узорака, ова техника се не примењује у редовном дијагностичком поступку за изоловање проузроковача, осим у случајевима слабог одговора на емпиријски употребљен антибиотик, или код животне угрожености пацијента. Правилно узет спутум може да да више података о проузроковачу него бронхолошка обрада⁵. Радиографија плућа је врло доступан и неопходан метод за дијагностиковање пнеумонија. Радиолошки налаз по обиму не прати увек клиничку слику и посматра се у склопу с другим параметрима, а често се радиолошке промене повлаче спорије од клиничког налаза пнеумоније. Радиолошки праћен ток ванболнички стечених пнеумонија је потврдио да је најчешћа локализација у десном плућном крилу 52,5%, у левом 32,8%, а обострано 14,6%. У студији која је спроведена у Институту за плућне болести у Сремској Каменици, такође је пнеумонија чешће била локализована у десном режњу, затим левом, а обострано у 14,46%⁶.

У нашем истраживању већина оболелих (77,2%) је након месец дана имала потпуну регресију, а 22,8% лошу. Анализирајући радиолошки ток регресије у нашој студији, установили смо да је након 7 дана 21% имало добру регресију, после 14 дана 40%, након 21 дан 12,6%, а након месец дана 26,3%.

Брунс (*Bruns*) и сарадници⁷ су пратили клинички и радиолошки ток 119 пацијента са умереном и средње

тешком пнеумонијом. Констатовано је да се радиографија плућа често користи за постављање дијагнозе пнеумоније и праћење одговора на лечење до потпуног повлачења радиолошких знакова. Али, радиографске промене не морају одражавати актуелно клиничко стање пацијента. Потпуна резолуција је дефинисана као одсуство радиолошких промена повезаних са инфекцијом, а радиографије су после почетне рађене десетог и двадесет осмог дана. Две трећине пацијената је имало бар један коморбидитет, а 36% доказану бактеријску инфекцију, од тога 27% пнеумококом. Лечени су амоксицилином интравенски. После десет дана, радиолошку регресију је ималао 30% пацијената, а после 28 дана око 70%; 31% није имало потпуну регресију после 28. дана. Клиничко побољшање у обе групе се кретало око 90%, 11% пацијената је имало погоршан радиолошки налаз током првих десет дана, а ниједан од десетог до двадесет осмог дана и сви су били праћени и клиничким знацима погоршања: грозница, аускултаторни налаз, убрзано дисање, пораст маркера инфламације, успорење нормализације *CAP* скор⁷. Пацијенти оболели од пнеумококне пнеумоније су имали спорију резолуцију промена од осталих (што се виђа и код инфекције легионелом), а непотпуна резолуција радиолошког налаза није изискивала промену терапије ако није било знакова клиничког погоршања⁷. Комплетна радиолошка регресија промена се јавља спорије од клиничког побољшања, али је неопходно пратити радиолошки налаз да би се искључили неинфективни узročници пнеумонија, у првом реду опструишући тумор бронхија.

Терапија бактеријских пнеумонија може бити емпиријска и етиолошка. Избор антибиотика зависи од тежине болести пацијента, коморбидитета, узраста и претпостављеног узročника. Препоручена дужина примењене антибиотске терапије према савременим смерницама је: 7 дана код повољног тока болести; 10 и више дана код тежег облика болести; 14-21 дан и више када су могуће инфекције микоплазмом, легионелом, стафилококом и грам-негативним узročницима³. Антибиотска терапија се примењује увек када је то могуће перорално, а парентерална када се не може применити перорална због стања пацијента (поремећај свести, губитак рефлекса гутања, гастроинтестинални поремећаји) и када се ради о тежем облику болести². Прелазак са парентералне на пероралну терапију спроводи се 24 часа од нормализације телесне температуре, а најдуже три дана након нормализације.

Учесталост атипичних проузроковача је слична свуда у свету и по неким студијама износи око 22% свих пнеумонија; терапијским покривањем атипичних проузроковача смањује се број хоспитализација и убрзава време излечења⁸.

За рад у примарној здравственој заштити најважније су две групе пацијената са најчешћим проузроковачима пнеумонија и терапијом. Прва група су пацијенти са ванболнички стеченом пнеумонијом без кардиопулмоналних обољења и модификујућих фактора. У тој групи су најчешћи проузроковачи: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* (сама или мешовита инф.), *Haemophilus influenzae*, вируси, *Legionella spp.*, гљивице. У терапији се препоручују: макролидни антибиотици (новије генерације, јер се боље подносе и *Eritromycin* не делује на хемофилус) или *doxycyclin* или бета лактамски антибиотици. Другу групу чине ванболнички стечене пнеумоније с придруженим болестима и модификујућим факторима ризика. Најчешћи проузроковачи су: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, грам-негативне бактерије, вируси, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis*.

У терапији се препоручују: бета-лактамски антибиотици плус макролиди или тетрациклин, или флуорохинолони као монотерапија³. У нашој студији већина пацијената (54%) је користила само један антибиотик, два антибиотика је користило 33,3%, три 10,6%, а четири 2,4%. Најчешће су се користили бета-лактамски антибиотици 84,8%, макролиди 38,1%, хинолони 21,9%, тетрациклини 5,7%, аминогликозиди 2,6%. Од бета-лактамских антибиотика најчешће су примењивани: цефалоспорини треће генерације 48%, цефалоспорини друге генерације 1,6%, пеницилини 41,4%. У већини случајева избор антибиотика је био емпиријски, а одговарао је предложеним групама пацијената са статистички најчешћим проузроковачем. Већина других студија показује да је терапија умерених и средње тешких пнеумонија емпиријска, чак 94% у првих 48 сати⁹.

Резултати студије¹⁰ која је спроведена у Чилеу, а трајала је од 2005. до 2008. године на 192 случаја са *SAP*, најчешће употребљаван антибиотик је амоксицилин/клавулонска киселина у 61%, а следе клатромицин у 17% и амоксицилин у 12%. Антимикробни одговор није био регистрован код 5% испитаника.

Закључак

Иницијална - емпиријска терапија ванболничких пнеумонија се спроводи одмах по откривању болести, након основне рутинске дијагностике, без познатог изолованог узрочника. Избор лека зависи од старости пацијента, клиничког и радиолошког налаза, лабораторијских налаза, услова под којима је пнеумонија настала, постојања или одсуства придружених болести, епидемиолошких параметара и постојања компликација. Избор антибиотика зависи од очекиваног узрочника на основу сазнања о најчешћем проузроковачу, а на које изабрани лек делује. Анализирајући употребу антибиотика, установили смо да је већина користила бета лактамске антибиотике, макролиде, хинолоне, тетрациклине, аминогликозиде. Код 54% пацијената употребљаван је само један антибиотик, док су остали захтевали комбиновану употребу антибиотика. Према препорукама, антибиотици се увек када је могуће употребљавају перорално, а парентерално само када се не може применити перорална терапија и када се ради о тежем облику болести. Пратећи степен *Rtg* регресије, установили смо да је већина пацијената у нашој студији имала потпуну регресију пнеумоније (77,2%) после месец дана, што одговара и подацима из литературе.

Branislava Najić,
Dragana Bosić-Živanović

Health Center „Ruma“, Ruma, Serbia

Radiological monitoring of the course of community acquired pneumonias and the most frequently used antibiotics

Key words:

community acquired pneumonia,
radiography,
therapy,
antibiotics

Abstract

Introduction. The incidence of pneumonia in the world is about 1% - 1.5%, and increases with age and the presence of comorbidity from 2.5% to 4.5%. According to data of American Thoracic Society *pneumonia* is the sixth leading cause of death world-wide, and first cause of death from infections. The diagnosis of pneumonia is made on the basis of clinical, physical, radiological and microbiological findings. The most popular classification of pneumonia is according to place where the patient acquired disease: community acquired pneumonia, hospital pneumonia, pneumonia in intensive care unit. For severity of pneumonia and decision about treatment there are different scoring systems. The therapy of community acquired pneumonia is empirical in most cases.

Objective. Determine the time of radiological regression of community acquired pneumonia and antibiotic therapy commonly used.

Method. The study was conducted in the Health Center of Ruma and included 137 patients with community acquired pneumonia in the period from January 2007 – to December 2009.

Results. After one month radiological regression was good in 77.2% and poor in 22.8%. In order to obtain definitive diagnosis in 13 (10.6%) patients underwent CT of the chest, and 6 (4.9%) CT of the chest and bronchoscopy, and in 5 sputum examination for *Mycobacterium tuberculosis* (positive in 2 cases). Lung cancer was detected in 3 patients (2.4%); lung tuberculosis in 2 (1.6%) and lung metastases in 2 (1.6%). Therapy of pneumonia was the empirical. Beta-lactam antibiotics were used in 84.8% cases, macrolides in 38.2%, quinolones in 21.9%, tetracycline in 5.7%, and aminoglycosides in 2.1%. The majority of our patients, 53.6% used only one antibiotic, 33.4% used two, 10.6% three, and 2.4% used four antibiotics.

Conclusion. Empirical therapy is carried out immediately after the initial diagnosis, after routine diagnostic procedures and without isolation of pathogens. The choice of antibiotic depends on the expected cause on the basis of the most frequent causes. Most patients in our study had a complete regression of pneumonia after one month.

Литература References

1. American Thoracic Society. *Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163(7):1730-54.
2. British Thoracic Society. *Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults*. Thorax. 2001;56 (Suppl 4):1-64.
3. Поважан Ђ, Ненић С. *Савремени приступ бактеријским пнеумонијама*. Институт за плућне болести Сремска Каменица. Graphit, Нови Сад, 2006.
4. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. *Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections*. First ed, US Professional communications. A Medical Publishing Company 1999;53-78.
5. Пономарев Д. *Бронхоскопија у дијагностици бактеријских пнеумонија*. Pneumon. 2004; (41):46-52.
6. Поважан Ђ, Ђурић М, Косјерина-Оштрић В, Шкрбић Д, Јовић Ј. *Карактеристике ванболничких стечених пнеумонија у петнаестогодишњем материјалу Института за плућне болести Војводине у Сремској Каменици*. Pneumon 2007;44:78.
7. Bruns AH, Oosterheert JJ, Moussaoui RE, Ormeier BC, Hoepelman AI, Prins JM. *Pneumonia recovery; discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient*. J Gen Intern Med. 2010; 25(3):203-6.
8. Arnold FW, Summersgi JS, LaJoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P, et al. *A worldwide perspective of atypical pathogens in Community acquired Pneumonia*. Am. J. Resp. Crit Care Med 2007;175:1086-93.
9. Chaubey VP, Pitout JD, Dalton B, Ross T, Church DL, Gregson DB, Lauplan KB. *Clinical outcome of empiric antimicrobial therapy of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia*. BMC Res Notes 2010; 3(1):116.
10. Sánchez H, Albala C, Dangour AD, Uauy R. *Compliance with guidelines for the management of community acquired pneumonia at primary health care centers*. Rev Med Chil 2009;137(12):1575-82.

Примљен • Received: 15.12.2010.
Прихваћен • Accepted: 17.03.2011.

Романа Мијовић

Катедра за патолошку физиологију,
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду,
Нови Сад, Србија

Значај одређивања тиреоидних антитела у дијагностици ауто-имуних обољења штитасте жлезде

Кључне речи:

аутоимуна обољења
штитасте жлезде,
тиреоидна антитела,
TPOAt, TgAt, TSHR-At

Сажетак

Аутоимуна болест штитасте жлезде је орган-специфична аутоимуна болест, која је последица ћелијског и хуморалног имуног одговора на властито ткиво штитасте жлезде са последичним оштећењем њене функције. Клинички се испољава као Грејвс-Базедовљева болест, имуногена хипертиреоза и Хашимото тиреоидитис, запаљењски процес у ткиву штитасте жлезде. Главни тиреоидни антигени су тиреоглобулин (*Tg*), тиреоидна пероксидаза (*TPO*) и тиреостимулишући рецептор (*TSHR*). Лабораторијска дијагностика ових обољења подразумева одређивање нивоа тиреоидних хормона и *TSH* и, према потреби, одређених тиреоидних антитела. Пошто се она споро развијају, веома је важно дијагностиковати их на време, јер то води лечењу и смањењу последица болести, што је значајно са медицинског и социоекономског аспекта. Још увек се поставља питање који су дијагностички параметри којима можемо тачно и на време поставити дијагнозу аутоимуног обољења штитасте жлезде. Свакако је у дијагностичком процесу незаобилазно мерење нивоа тиреоидних антитела. Приликом одређивања тиреоидних антитела потребно је добро познавати њихове карактеристике, лабораторијску методологију одређивања и клиничку примену добијених резултата. На основу свих спроведених истраживања и многобројних искустава из клиничке праксе, сматра се да постоји велика оправданост широке употребе тиреоидних антитела у диференцијалној дијагностици аутоимуних обољења штитасте жлезде. У првом степену дијагностике требало би одредити ниво антитела на тиреоидну пероксидазу, *TPOAt*, специфична за аутоимуни процес у штитастој жлезди, која су високо позитивна у Хашимото тиреоидитису и Грејвс-Базедовљевој болести. Антитела на *TSHR*, *TSHR-At* одређујемо у диференцијалној дијагностици Грејвс-Базедовљеве болести, те их пратимо у току терапије обољења. Сама тиреоглобулинска антитела, *TgAt*, не могу бити једини дијагностички показатељ аутоимуног процеса у штитастој жлезди.

Увод

Једна од најважнијих улога имуног система јесте успостављање имуне толеранције, тј. спречавање реакције имуног система према властитим структурама ткива и самим тим развој аутоимуних обољења¹. Аутоимуне болести настају услед активације ћелијског или хуморалног имуног одговора на властите структуре ткива, изазивајући његово оштећење^{1,2}. Ова обољења имају још увек у потпуности неразјашњену етиологију, али је познато да она укључује генетску предиспозицију и утицај многобројних спољних фактора околине. Након препознавања аутоантигена од стране *T* лимфоцита, следи активација аутореактивних *T* или *B* ћелија, уз немогућност имуног система да успостави пређашње механизме ауто толеранције^{1,2}.

Аутоимуна болест штитасте жлезде је орган-специфична аутоимуна болест, која настаје услед активације ћелијског и хуморалног имуног одговора на властито ткиво штитасте жлезде са последичним оштећењем њене функције^{1,3}. Клинички се испољава као Грејвс-Базедовљева (*Graves-Basedow*) болест, имуногена хипертиреоза са или без орбитопатије и Хашимото (*Hashimoto*) тиреоидитис, хронични прогресијентни запаљењски процес у ткиву штитасте жлезде. Иако различити клинички и морфолошки, ови ентитети су етиопатогенетски уско повезани^{1,3}. Будући да аутоимуна обољења штитасте жлезде имају високу инциденцију, њихова етиопатогенеза, дијагностика и терапијски приступ и даље су предмет интензивних мултидисциплинарних истраживања у областима имунологије, молекуларне биологије, ендокринологије.

Хашимото тиреоидитис је веома често обољење и сматра се да око 2% популације болује од ове болести, од тога 95% жена, а само 5% мушкараца. Болест се јавља у свим животним добима, али преваленција расте у старијем животном добу. Инциденција појаве овог обољења је 5 новооболелих на 1.000 здравих особа. Етиопатогенеза је свакако генетска предиспозиција уз придружене факторе околине, који током живота потпомажу развој ове болести². Клинички се испољава као атрофични тиреоидитис или хипертрофична форма са струмом. Функција жлезде може бити различита у зависности од фазе болести у којој се дијагностикује, а то је еутиреоидна, хипертиреоидна или, најчешће, хипотиреоидна. Хистолошки се обољење карактерише опсежном инфилтрацијом лимфоцита, који делују цитотоксично и воде деструкцији тиреоцита⁴.

Грејвс-Базедовљева болест је аутоимуно обољење са инциденцијом од 8 новооболелих на 10.000 здравих, с тим да се однос оболелих жена и мушкараца креће између 5:1 и 10:1. Најчешће се јавља између четврте и шесте деценије живота⁵. Етиопатогенеза овог обољења није у

потпуности разјашњена, али се сматра да је у основи утицај фактора околине у генетски предиспонираних особа^{2,3}. Клинички се испољава као хипертиреоза са дифузном струмом, са или без орбитопатије и дермопатијом^{2,5}.

Тиреоидни антигени

Главни тиреоидни антигени су тиреоглобулин (*Tg*), тиреоидна пероксидаза (*TPO*) и *TSH* рецептор (*TSHR*). Наравно, постоје и други као што су натријум-јодни транспортер (*NIS*) и мегалин, али није са сигурношћу утврђен њихов клинички значај⁶.

Тиреоглобулин је протеин који се састоји од два идентична полипептидна ланца, синтетише се у тиреоциту и прекурсор је синтезе тиреоидних хормона³. У одређеној количини *Tg* се налази изван тиреоцита у циркулацији и доступан је имунокомпетентним ћелијама, али постоји периферна толеранција на овај антиген. Здраве еутиреоидне особе имају одређену количину тиреоглобулинских антитела (*TgAb*) која је мерљива; *Tg* је веома хетерогена молекула, која у току синтезе тиреоидних хормона трпи посттранслацијске модификације, као што су јодинација, гликозилација и сулфурација, што утиче на имуногеност молекуле, мењајући је^{6,8}.

Тиреоидна пероксидаза је ензим неопходан у свим фазама синтезе тиреоидних хормона; *TPO* је хемогликопротеин веома сложене структуре који је везан за апикалну површину тиреоцита, већи део је екстраћелијски а мањи је трансмембрански и смештен интраћелијски. Постоје различите тродимензионалне форме *TPO*, а разликују се и према степену гликозилације и везивању хема.^{6,7} Ниски нивои антитела на *TPO* (*TPOAb*) су присутни у циркулацији здраве еутиреоидне особе и мерљиви су високоосетљивим имунометријским методима. Зофел (*Zophel*) и сарадници су 2003. године извели проспективну студију на 1.295 еутиреоидних, одраслих здравих испитаника. Користећи високоосетљиве имунометријске методе, открили су да 98,6% испитаника има ниске, али детектабилне нивое ових антитела. Дошли су до закључка да је нормално низак ниво *TPOAb* присутан у здравих особа, а без присутне аутоимуне болести штитасте жлезде⁹.

Тиреостимулишући рецептор - *TSHR* се налази на мембрани тиреоцита, а *TSH*, везујући се за њега, остварује стимулишуће ефекте на раст и функцију ткива штитасте жлезде; *TSHR* сматрамо главним аутоантигеном у Грејвс-Базедовљевој болести, јер је у основи овог обољења стварање антитела на *TSHR* (*TSHRAb*). Везујући се за рецептор, ова антитела имитирају стимулативно дејство *TSH*¹⁰.

Лабораторијска дијагностика аутоимуних обољења штитасте жлезде свакако игра веома важну улогу у њиховом откривању. Стога, при сумњи на постојање ових

обољења обавезно одређујемо нивое тиреоидних хормона и *TSH* ради процене функцијског стања штитасте жлезде, те према потреби нивое одређених тиреоидних антитела.

Аутоимуна обољења штитасте жлезде се споро развијају, дуго остају непрепозната и самим тим не лечена. Непознат је период од иницијалног догађаја који претходи настанку болести до њеног клиничког испољавања. Веома је важно дијагностиковати их на време, јер то води лечењу и смањењу последица, што је значајно с медицинског и социоекономског аспекта. Још увек се поставља питање који су то дијагностички параметри којима можемо тачно и на време поставити дијагнозу аутоимуног обољења штитасте жлезде. Свакако је у том процесу неопходно мерење нивоа тиреоидних антитела, али је потребно добро познавати њихове карактеристике, лабораторијску методологију и клиничку примену добијених резултата.

Тиреоидна антитела

Иако је услед високе хетерогености молекуле *Tg* било тешко стандардизовати тестове за њихово одређивање, *TgAt* се данас одређују веома сензитивним имунометријским анализама⁸. Први проблем у свакодневном раду приликом одређивања нивоа *TgAt* и интерпретације добијених резултата је њихова ниска специфичност због високе интерференције са нивоом *Tg*. Други проблем је висока преваленција *TgAt* у здравих особа без тиреоидне дисфункције и до 11% у општој популацији, а познато је да је титар *TgAt* у порасту код особа старијих од 60 година¹¹. Због тога *TgAt* не могу бити једини параметар за дијагностику аутоимунних обољења штитасте жлезде у подручјима са довољно јода. Сматра се да није неопходно мерити *TgAt* у овим подручјима, јер особе које имају позитивна *TgAt* а негативна остала тиреоидна антитела, веома ретко испољавају тиреоидну дисфункцију⁸. Јасне су препоруке за клиничку употребу мерења нивоа *TgAt*. Њихово одређивање је индиковано у подручјима са дефицитом јода када болесник има струму, а сумња се на аутоимуно обољење штитасте жлезде⁸. Такође је индиковано код болесника са диферентованим тиреоидним карциномом увек приликом мерења нивоа *Tg* због могуће високе интерференције *Tg* и *TgAt* ради правилне интерпретације резултата. Преваленција *TgAt* у ових болесника је и до 25%. Након тоталне тиреоидектомије, серијска мерења *TgAt* могу бити показатељ постојања остатка тиреоидног ткива, функционих метастаза или рецидива тумора^{8,11}. Према досадашњим истраживањима, повишен ниво *TgAt* има 70-80% болесника са Хашимото тиреоидитисом и 30-40% болесника са Грејвс-Базедовљевом болешћу¹².

До 1985. године могуће је било говорити само о микрозомалним антителима, а тек тада је изолована

TPO као део микрозома, а самим тим су детектована и *TPOAt*. Данас се *TPOAt* одређују високоосетљивим и специфичним стандардизованим имунометријским анализама⁶; *TPOAt* су веома специфичан показатељ одвијања аутоимуног процеса у штитастој жлезди. Познато је да ова антитела нису само маркер аутоимуног процеса, већ су и цитотоксична тако да су одраз деструкције ткива штитасте жлезде. Повишен ниво *TPOAt* налази се у преко 95% болесника са Хашимото тиреоидитисом и у преко 80% болесника са Грејвс-Базедовљевом болешћу⁸. Препоруке за одређивање *TPOAt* се првенствено односе на постављање дијагнозе аутоимуног обољења штитасте жлезде, увек у свакој новооткривеној хипотиреози или хипертиреози. Такође, мерење ових антитела је увек индиковано код болесника са повишеним нивоом *TSH*, до 10 *mIU/L*, без обзира на нормалан ниво тиреоидних хормона. На овај начин можемо поставити сумњу на постојање Хашимото тиреоидитиса још у фази супклиничке хипотиреозе. У том случају је оправдано праћење кретања нивоа *TPOAt* и *TSH* сваких 6 месеци¹¹. Код болесника са струмом, независно од биохемијских показатеља тиреоидне функције, индиковано је мерење *TPOAt*. Многа истраживања су показала да су управо ова антитела она која прва порасту приликом развоја аутоимуног обољења жлезде, те као тако осетљив показатељ има смисла одређивати их у првом степену дијагностике. Преваленција у здравих еутиреоидних особа креће се од 0% до 3%, док у старијих преко 60 година може износити и до 12%. Оно што је још увек неразјашњено јесте значај повишеног нивоа антитела у особа са нормалним T_3 , T_4 и *TSH*, те постоји дилема да ли је овај налаз предиктиван за настанак аутоимуног обољења штитасте жлезде. Викам (*Wickham*) кохорт студија је указала на значајно повишен ризик развоја хипотиреозе код жена са повишеним нивоом *TPOAt*¹¹. У сваком случају, једном нађен повишен ниво *TPOAt* у особа без тиреоидне дисфункције свакако треба, уз евалуацију функцијског статуса штитасте жлезде пратити у интервалима од око 6 месеци, а посебно ако особе имају позитивну породичну анамнезу за аутоимуно обољење или већ болују од неке друге аутоимуне болести. Једном измерена *TPOAt* у болесника са Хашимото тиреоидитисом нема потребе серијски мерити и пратити у каснијем току обољења¹¹. Студије које су пратиле вредности *TPOAt* у току лечења Грејвс-Базедовљеве болести, указале су на то да без обзира на снижење њиховог нивоа у току тиреосупресивне терапије, она нису показатељ функцијског стања штитасте жлезде, већ само маркер аутоимуног процеса у жлезди^{13,14}, те не могу бити предиктивна за ток и исход обољења¹³. Пошто се сматрају фактором ризика за развој тиреоидне дисфункције у трудноћи и развој постпарталног тиреоидитиса, као и за настанак опстетричких компликација и неуспех *in*

vitro фертилизације, индиковано је одређивање *TPOAt* у трудноћи¹¹. Процењује се да се у око 5% до 9% трудница развија постпартални тиреоидитис, који је повезан с повишеним нивоом *TPOAt* у раној трудноћи¹⁵. Постпартални тиреоидитис се развија у чак 50% жена с повишеним нивоом *TPOAt*¹⁵. Након овог обољења остаје велика могућност каснијег развоја неког од аутоимуних обољења штитасте жлезде. Неке земље су због тога усвојиле одређивање *TPOAt* у првом и трећем триместру трудноће, а обавезним се сматра његово мерење пре започињања *in vitro* фертилизације¹¹. Ова антитела су фактор ризика за настанак хипотиреоидизма у терапији литијум карбонатом и амиодароном, тако да је њихово одређивање индиковано у току терапије овим лековима¹¹.

Постоје три врсте *TSHRA*t која делују на *TSHR* - симулишућа, која имитирају дејство *TSH* на тиреоцит, затим блокирајућа, која се везују за рецептор и ометају везивање и дејство *TSH*, и неутрална, која се везују уз мале фрагменте рецептора и не ометају физиолошко дејство *TSH*¹¹. Задатак лабораторијске дијагностике је био стварање есеја који би разлучио све три компоненте *TSHRA*t понаособ, али, нажалост, ови тестови још увек нису у рутинској употреби. Данас се *TSHRA*t могу одредити на два начина: *компетитивним тестовима*, који су осетљиви и специфични тестови, али не дају могућност да разлучимо да ли су антитела стимулативна или инхибишућа, што им је наравно недостатак; друга врста су *биолошки есеји*, који одређују *TSHRA*t у култури ћелија са могућношћу да се одреди биолошка активност антитела^{6,8}. Постоје јасне препоруке одређивања

*TSHRA*t, будући да је *TSHR* главни аутоантиген у Грејвс-Базедовљевој болести, те је самим тим налаз *TSHRA*t најспецифичнији дијагностички показатељ овог обољења. Повишен ниво *TSHRA*t¹¹ има 98% болесника са Грејвс-Базедовљевом болешћу. Новија истраживања указују да се ниво *TSHRA*t у току тиреосупресивне терапије снижава, што може бити индикативно за ремисију болести, те се препоручује њихово праћење у току тиреосупресивне терапије^{16,17,18}. У неких пацијената са Хашимото тиреоидитисом детектује се, такође, повишен ниво *TSHRA*t, од 0% до 20% зависно од изведене студије, али су истраживања помоћу биотестова показала да су то неутрална и блокирајућа антитела¹¹.

На основу спроведених истраживања и многобројних искустава из клиничке праксе, сматра се да постоји велика оправданост широке употребе тиреоидних антитела у диференцијалној дијагностици аутоимуних обољења штитасте жлезде. У првом степену дијагностике требало би одредити *TPOAt*, која су специфични показатељ аутоимуног процеса у жлезди, високо позитивна у Хашимото тиреоидитису и Грејвс-Базедовљевом обољењу, а доступна су рутинском раду великог броја лабораторија. *TSHRA*t, иако технички захтевнија и мање доступна, одређују се и прате у току Грејвс-Базедовљеве болести. Сама *TgAt* не могу бити једини дијагностички показатељ аутоимуног процеса у штитастој жлезди, али је њихово мерење неопходно у болесника са диферентованим тиреоидним карциномом и то увек заједно са мерењем нивоа тиреоглобулина (*Tg*).

Romana Mijović

Department of Pathophysiology,
Medical faculty, University of Novi Sad, Novi Sad, Serbia

Importance of thyroid autoantibodies estimation in autoimmune thyroid disease diagnostics

Key words:

autoimmune thyroid disease,
thyroid autoantibodies,
TPOAb, TgAb, TRAb

Abstract

Autoimmune thyroid disease is an organ specific autoimmune disease. It is a consequence of cell-mediated and humoral immune response toward the own thyroid tissue which leads to alteration of thyroid function. Clinical forms of autoimmune thyroid disease are Graves disease and Hashimoto thyroiditis. Main thyroid antigens are thyroglobulin (Tg), thyroid peroxidase (TPO), and thyrotropin receptor. Laboratory diagnostics of autoimmune thyroid disease consider estimation of thyroid hormones and TSH levels and autoantibodies to thyroid antigens. From medical and socioeconomic aspects, it is very important to estimate the diagnosis of these diseases on time. It is still a question, which are the appropriate diagnostic parameters for their estimation. Estimation of thyroid autoantibodies is inevitable during this diagnostic process. We must know the characteristics of thyroid autoantibodies itself, laboratory methodology and clinical application of obtained results. First step should be estimation of autoantibodies to thyroid peroxidase (TPOAb), highly specific for autoimmune process in thyroid gland and highly positive in Hashimoto thyroiditis and Graves disease. Autoantibodies to thyrotropin receptors (TRAb) are highly specific diagnostic marker for Graves disease and should be followed up during the course of disease. TgAb itself, can't be unique diagnostic parameter in autoimmune thyroid disease diagnosis.

Литература

References

1. Rotondi M, Chiovato L, Romagnani S, Serio M, Romagnani P. *Role of chemokines in endocrine autoimmune diseases*. Endocrine Reviews 2007;28(5):492-520.
2. Ђурица С, Трбојевић Б, Милошевић ДП, Марковић Н. *Аутоимунска болест тиреоиде - клинички облици испољавања*. Срп Арх Целок Лек 2005;133 (1):16-24.
3. Swain M, Swain T, Kumar Mohanty B. *Autoimmune thyroid disorders - an update*. Indian Journal of Clinical Biochemistry 2005;20(1):9-17.
4. Милошевић ДП, Ђурица С, Давидовић М, Стевић Р, Рајић М, Марковић Н. *Супклинички и манифестни хипотиреоидизам као последица аутоимунске болести штитасте жлезде*. Срп Арх Целок Лек 2005;133 (1):34-39.
5. Brent GA. *Graves' disease*. N Engl J Med 2008;358:2594-605.
6. Sinclair D. *Analytical aspects of thyroid antibodies estimation*. Autoimmunity 2008;41(1):46-54.
7. McDonald DO, Pearce SHS. *Thyroid peroxidase forms thionamide - sensitive homodimers: relevance for immunomodulation of thyroid autoimmunity*. J Mol Med 2009;87:971-80.
8. Трбојевић Б, Ђурица С. *Дијагноза аутоимунске тиреоидне болести*. Срп Арх Целок Лек 2005;133 (1):25-33.
9. Zophel K, Saller B, Wunderlich G, Gruning T, Koch R, Wilde J, Mann K, Franke WG. *Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects :implications for the definition of TPOAb reference intervals*. Clin Lab 2003;49(11-12):591-600.
10. Davies TF, Ando T, Lin RY, Tomer Y, Latif R. *Thyrotropin receptor - associated diseases: from adenomata to Graves disease*. J Clin Invest 2005;115:1972-83.
11. Sinclair D. *Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies*. Ann Clin Biochem 2006;43:173-83.
12. Pinchera A, Marino M, Fiore E. *The significance of thyroid antibody measurment in clinical practice*. Thyroid Interntional 2003;3:3-10.
13. Guilhem I, Massart C, Poirier JY, Maugendre D. *Differential evolution of thyroid peroxidase and thyrotropin receptor antibodies in Graves' disease: Thyroid peroxidase antibody activity reverts to pretreatment level after carbimazole withdrawal*. Thyroid 2006;16:1041-44.
14. Мијовић Р, Ђурић Н, Аврамовић Р. *Кретање TPOAt и TgAt током лечења Грејвсове болести радиојодном и медикаментном терапијом*. Journal of Medical Biochemistry 2008;27(2):288.
15. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. *Best practice no 184 - Screening for thyroid disease in pregnancy*. Journal of Clinical Pathology 2005;58:449-52.
16. Capelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, Agosti B, Delbarba A, Pirola I, De Martino E, Rosei EA. *Prognostic Value of Thyrothropin Receptor Antibodies (TRAb) in Graves' Disease: A 120 Months Prospective Study*. Endocrine Journal 2007;54(5):713-20.
17. Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Nordling MA, Lundell G, Törring O. *TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study*. European Journal of Endocrinology 2008;158:69-75.
18. Алексић АЗ, Алексић ЖП, Митов ВМ, Јовић МЈ. *Поузданост одређивања нивоа антитела за TSH рецепторе за дијагнозу и прогнозу аутоимунског хипертиреозидизма*. Војносанит Прегл 2009;66(10):779-84.

Примљен • Received: 16. 02. 2011.
Прихваћен • Accepted: 16. 03. 2011.

Милоранка Петров-Киурски, Розалија
Кормањош-Сенти

Дом здравља „Др Б. Вребалов“, Зрењанин, Србија

Ефекат примене алфа-липоинске киселине и В витамина на симптоме дијабетесне сензомоторне полинеуропатије

Кључне речи:

дијабетес,
сензомоторна полинеуропатија,
 α -липоинска киселина,
витамини B_1 , B_6 , B_{12}

Сажетак

Увод. Дијабетесна полинеуропатија (ДПН) је веома комплексан скуп клиничких синдрома, који захватају различите делове нервног система код пацијената са дијабетес мелитусом (ДМ). Спада у хроничне, микроваскуларне компликације ДМ. Најчешћи тип дијабетесне неуропатије (ДН) је дијабетесна сензомоторна полинеуропатија (ДСМП).

Циљ рада. Испитати ефикасност и безбедност примене алфа лipoинске киселине (*Alfa Lipoic Acid* - *ALA*) и комплекса В витамина на редукцију симптома ДСМП.

Метод. Испитивањем је обухваћено укупно 379 пацијената. Формиране су две групе испитаника: прва група (305 испитаника) и друга група (74 испитаника), оба пола, са дијабетес мелитусом и верификованом ДСМП. Испитаници обе групе су пет дана недељно током 4 недеље примали 600 mg *ALA* у 250 ml 0,9% *NaCl* у инфузији, а викендом су лек у истој дози узимали перорално. Учесталост и интензитет најчешћих симптома ДСМП процењивани су пре почетка и после примљене комплетне терапије помоћу *Total symptom score (TSS)* и *Michigan screening test-a (MST)*. Током спровођења терапије праћена је и појава нежељених реакција на лек. Прва група испитаника је у терапији имала само *ALA* по наведеном протоколу, док је друга група поред *ALA* примала свакодневно и препарат са комплексом витамина B_1 , B_6 и B_{12} (100 mg + 100 mg + 1 mg) интрамускуларно.

Резултати. Прву групу чинило је 305 испитаника оба пола, 142 мушкарца и 163 жене, просечне старости $64,141 \pm 10,18$ година; другу групу - 74 испитаника оба пола, 27 мушкараца и 47 жена, просечне старости $61,26 \pm 10,62$ год. Просечна дужина трајања ДМ у првој групи износила је 13,76 год., а у другој групи 14,41 год. Обрадом добијених података, укупан *TSS* скор у првој групи је терапијом редукован за 57,07%. Посматрајући појединачно симптоме: бол, жарење, мравињање и трњење, терапијом је највише редуковано трњење (61,05%) а најмање жарење (53,28%). У другој групи, укупан *TSS* скор редукован је чак за 73,40%. Посматрајући појединачно највише је редуковано мравињање 75,50%. Симптоми ДСМП мерени су и помоћу *MS* теста, па је анализом добијених података утврђено да су примењеном терапијом тегобе редуковане у првој групи за 50,70% а у другој групи за 69,63%. Занимљив је податак да у другој групи, након спроведеног терапијског протокола, ниједан пацијент није имао жарећи бол и боцање у ногама. Од укупно 379 пацијената који су примали *ALA*, само код 6 су се (1,58%) јавиле нежељене реакције у виду мучнине главобоље и дрхтавице, пролазног карактера, те није дошло до прекида терапије. Још увек постоје контроверзна мишљења о улози и ефикасности примене *ALA* у лечењу и редукцији симптома ДСМП. Постоје бројне студије које су доказале да *ALA*

поправља ендонеурални проток крви, поправља нервну спроводљивост и поправља активност $Na^+-K^+-ATPaze$ у нервима.

Закључак. Доказана је висока терапијска ефикасност примењене *ALA* у редукцији симптома ДСМП, мерено помоћу упитника *TSS* и *MST*. Тај ефекат је значајно повећан уз примену комплекса В витамина. Примењена терапија је показала одличну подношљивост и безбедност.

.....

Увод

Дијабетесна полинеуропатија (ДПН) је веома комплексан скуп клиничких синдрома, који захватају различите делове нервног система код пацијената са дијабетес мелитусом (ДМ). Спада у хроничне, микроваскуларне компликације ДМ доводећи до инвалидности и вишеструко нарушава квалитет живота ових болесника^{1,2}. Најчешћи тип дијабетесне неуропатије (ДН) је дијабетесна сензомоторна полинеуропатија (ДСМП) или дистална симетрична полинеуропатија^{3,4,5}. Симптоми ДПН су парестезије са осећајем печења, бридења, потмуо или оштар бол и грчеви. Долази и до хипестезија, хипалгезија, снижења тетивних рефлекса, мишићних пареза, атрофија и оштећења вибрационог сензибилитета.

Подаци о учесталости неуропатија код оболелих од ДМ су веома различити, што је условљено применом различитих дијагностичких критеријума и крећу се од 7% до 100%. Применом једноставних дијагностичких тестова, ДПН је нађена код 50% дијабетичара код којих ДМ траје дуже од 25 година, а да у моменту постављања дијагнозе ДМ 12% оболелих има симптоме ДПН^{4,6,7}. Према неким ауторима више од 50% дијабетичара развије неки облик ДПН током трајања дијабетеса³. Епидемиолошке студије су показале да заступљеност ДПН расте с дужином трајања ДМ и с годинама старости⁴.

Међу једноставне тестове за постављање дијагнозе ДПН користе се и *Total symptom score (TSS)* и *Michigan screening test (MST)*, којима се вреднује и интензитет присутних симптома^{6,8}.

И поред бројних истраживања етиологија ДПН још увек није у потпуности разјашњена. Сигурно је да је етиологија мултифакторска. Дегенерација нерава је углавном условљена хипергликемијом, која доводи до дисрегулације ћелијског метаболизма и оксидативног стреса^{8,9}. Пораст интрацелуларне глукозе у нервима активира полиолски пут метаболизма глукозе, у којем се глукоза метаболише у сорбитол и фруктозу преко ензима алдозо-редуктазе и сорбитол-деhidрогеназе. Долази до акумулације сорбитола, смањења миоинозитола и смањене активности $K^+-Na^+-ATPaze$, што доводи до оштећења нервне ћелије и погоршања аксоналног

транспорта. Хронична хипергликемија и повишена концентрација слободних масних киселина доводе до појачаног стварања реактивних кисеоничних и азотних једињења и до оксидативног стреса^{9,10}. Услед повећане активности слободних радикала долази и до ендонеуралних микроваскуларних оштећења, до умножавања ендотелних ћелија базалне мембране, што доводи до њеног задебљања, па се повећава дифузиона дистанца за хранљиве материје и кисеоник. Смањен је и ендонеурални проток крви и нервна проводљивост^{9,11,12,13}.

У терапији ДПН користе се аналгетици, анти-депресиви, антиепилептици и седативи. Како у етиологији ДПН значајно место заузима оксидативни стрес, у лечењу се велика пажња поклања примени антиоксиданаса и витамина. Још увек постоје контроверзна мишљења о улози и ефикасности примене α -липоинске киселине (*Alpha Lipoic Acid - ALA*) у редукцији симптома ДПН, али постоје бројне студије које потврђују да примена *ALA* може бити ефикасна у лечењу многих неуродегенеративних поремећаја.

Алфа липоинска киселина је снажан антиоксиданс, ендогени је продукт у ћелијама и има улогу коензима у пируват и кетоглутанат-деhidрогенази, које су део ензимског комплекса у митохондријама¹⁴. Истовремено је и хидро и липосолубилан молекул, због чега представља идеалан антиоксиданс, који неутралише слободне радикале и испољава своје дејство у читавом организму. Поред тога, има способност да кроз редокс циклус регенерише и молекуле других антиоксиданаса, као што су витамини *C*, *E* и глутатион^{13,15}, убрзава метаболизам глукозе повећавајући унос глукозе у ћелије, чиме смањује ниво глукозе у крви¹⁵; *ALA* такође побољшава ендонеурални проток крви, неуроваскуларни рефлекс, нормализује аксонални транспорт и редукује симптоме ДПН^{11,13,16,17}.

Витамини су природни катализатори многих ензима који учествују у процесима ослобађања енергије и стимулацији бројних биолошких функција. Витамини *B* групе нарочито су значајни за функционисање нервног система. Студије су показале да и примена *B* витамина доводи до редукције симптома ДПН, нарочито бола и парестезија¹⁸.

У Дому здравља “Др Б. Вребалов” у Зрењанину се од 4.12.2006. год. у Амбуланти за дијабетесно стопало и полинеуропатију у оквиру Службе опште медицине, примењује терапија α -липоинском киселином код пацијената са ДСМП. Поред *ALA*, један број пацијената је примао и комплекс В витамина.

Циљ рада

Циљ рада је био да се испита ефикасност и безбедност примене алфа липоинске киселине (*ALA*) и комплекса В витамина на редукцију симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије.

Метод

Као метод рада коришћено је проспективно праћење ефеката примене α -липоинске киселине на присуство и интензитет симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије код пацијената са дијабетесом. Као инструмент истраживања за мерење присуства и интензитета симптома коришћена су два упитника за пацијенте: *Total symptom score (TSS)*¹⁹ и *Michigan screening test (MST)*²⁰. Оба теста представљају субјективне изјаве пацијената о присуству најчешћих симптома ДСМП. Код *MST* упитника евидентира се само одговорима *да* и *не* присуство 18 симптома ДН, док се код *TSS* упитника добијају подаци о присуству, учесталости и интензитету четири најчешћа симптома ДСМП: бол, жарење, мравињање и трњење.

Испитивањем је обухваћено укупно 379 пацијената, оба пола, са дијабетесом и верификованом (од стране неуролога) дијабетесном сензомоторном полинеуропатијом. У циљу терапије ДСМП свим пацијентима обе групе је ординирано 600 mg *ALA* у трајању од 4 недеље, коју су пет дана недељно примали парентерално у инфузији у 250 ml 0,9% *NaCl*, а викандом су лек у истој дози узимали перорално (таблете 2 x 300 mg *ALA*). На почетку спровођења терапије пацијентима је предложено да им се додатно укључи и комплекс В витамина интрамускуларно, што је прихватило 74 пацијента, па су стога формиране две групе испитаника: прва група испитаника (305), који су у терапији примали само *ALA* по наведеном протоколу и друга група (74), који су поред *ALA* примала свакодневно и препарат са комплексом витамина B_1 , B_6 и B_{12} .



Графикон 1. Полна структура испитаника

Учесталост и интензитет најчешћих симптома ДСМП процењивани су пре почетка и после примљене комплетне терапије, помоћу *Total symptom score (TSS)* и *Michigan screening test-a (MST)*, (слике 1 и 2).

Упитник за пацијента

Molimo Vas da na dole postavljena pitanja odgovorite zaokruživanjem DA ili NE.
Nakon sumiranja rezultata i popunjavanja osnovnih podataka, obratite se našem stručnom
Saradniku za tumačenje rezultata.

	pre Berlithiona		posle Berlithiona	
1. Da li su Vam noge i/ili stopala utnuli ?	Da	Ne	Da	Ne
2. Da li ikada imate žareći bol u nogama?	Da	Ne	Da	Ne
3. Da li su Vam noge preosetljive na dodir?	Da	Ne	Da	Ne
4. Da li imate grčeve u nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
5. Da li imate osećaj bockanja u nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
6. Da li Vas boli dodir posteljine u krevetu ?	Da	Ne	Da	Ne
7. Kada perete noge, ne razlikujete toplu od hladne vode ?	Da	Ne	Da	Ne
8. Da li ste imali ranu na stopalu koja je teško zarastala ?	Da	Ne	Da	Ne
9. Da li Vam je rečeno da imate neuropatiju?	Da	Ne	Da	Ne
10. Da li osećate slabost u nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
11. Da li Vam se tegobe pojačavaju noću ?	Da	Ne	Da	Ne
12. Osećate li bolove u nogama dok hodate ?	Da	Ne	Da	Ne
13. Da li, dok hodate, nemate osećaj tla pod nogama ?	Da	Ne	Da	Ne
14. Da li Vam je koža na nogama toliko suva da često puca ?	Da	Ne	Da	Ne
15. Da li ste imali amputaciju ?	Da	Ne	Da	Ne
16. Da li su Vam noge toplije/cirkulacija?	Da	Ne	Da	Ne
17. Bol u rukama, ramenima ?	Da	Ne	Da	Ne
18. Problem erektivna disfunkcija (impotencija) ?	Da	Ne	Da	Ne

Укупан број одговора : Da _____ Ne _____ Da _____ Ne _____

Име и презиме: _____

Адреса: _____

Телефон : _____

Година рођења: _____ Трајање ДМ _____ година

Слика 1. Упитник за пацијента - *Michigan screening test (MST)*.

TOTAL SYMPTOM SCORE (TSS) ZA DIJABETESNU POLINEUROPATIJU					
BOL					
Učestalost javljanja bola	bez simptoma	blag	umeren	jak	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	
ŽARENJE					
Učestalost javljanja žarenja	bez simptoma	blago	umereno	jako	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	
MRAVINJANJE					
Učestalost javljanja mravinjanja	bez simptoma	blago	umereno	jako	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	
TRNJE					
Učestalost javljanja trnjenja	bez simptoma	blago	umereno	jako	
povremeno	0	1.00	2.00	3.00	
često	0	1.33	2.33	3.33	
stalno	0	1.66	2.66	3.66	
UKUPAN ZBIR:					
Napomena: Ukupan zbir može biti u rasponu od 0-14.66					

Слика 2. Total symptom score (TSS)

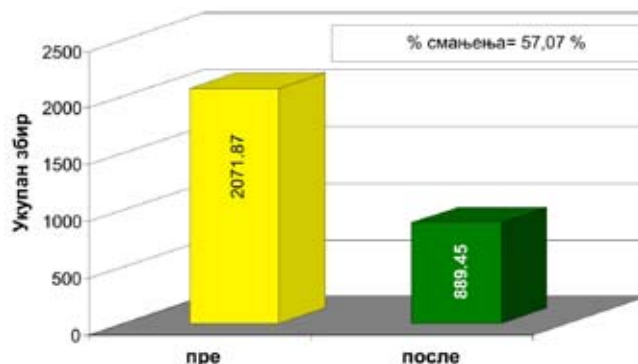
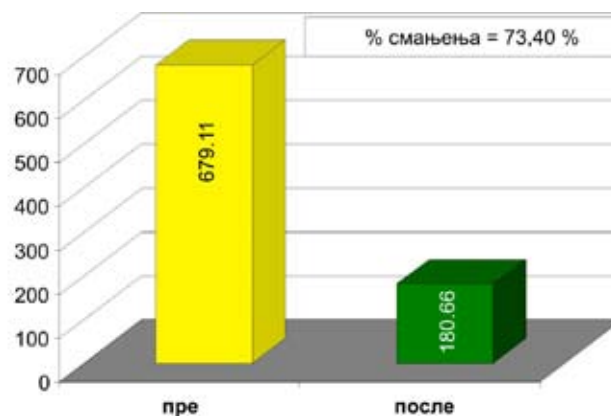
Током спровођења терапије праћена је и појава нежељених реакција на лек у виду: мучнине, главобоља, црвенила лица и дрхтавице. Прва група испитаника (305 испитаника) у терапији је имала само *ALA* по наведеном протоколу, док је друга група (74 испитаника) поред *ALA* примала свакодневно и препарат са комплексом витамина B_1 , B_6 и B_{12} ($100\text{ mg} + 100\text{ mg} + 1\text{ mg}$) интрамускуларно.

Резултати

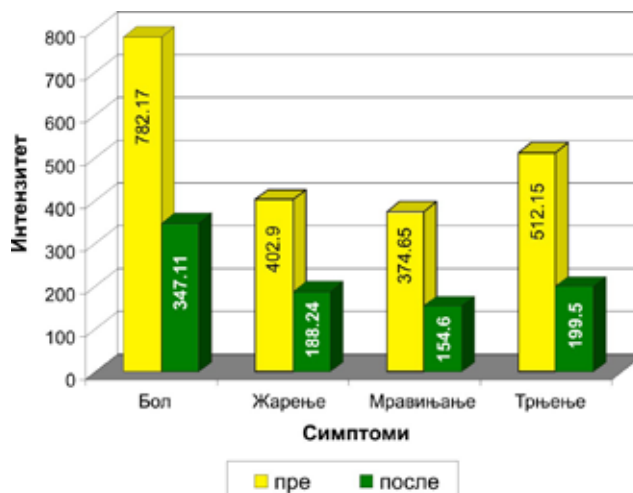
Прву групу чинило је 305 испитаника оба пола, 142 мушкарца и 163 жене, просечне старости $64,141 \pm 10,18$ година (мушкарци $64,69$ год, а жене $63,66$ год.). Другу групу чинило је 74 испитаника оба пола, 27 мушкарца и 47 жена, просечне старости $61,26 \pm 10,62$ година (мушкарци $60,15$ год., а жене $61,89$ год.). Просечна дужина трајања ДМ у првој групи износила је $13,76$ година, а у другој групи $14,41$ година.

Обрадом добијених података, укупан *TSS* скор у првој групи је терапијом редукован за 57,07%. Посматрајући појединачно симптоме: бол, жарење, мравињање и трњење, терапијом је највише редуковано трњење (61,05%), а најмање жарење (53,28%).

У другој групи укупан *TSS* скор редукован је чак за 73,40%.

Графикон 2. Укупан збир поена пре и после терапије са *ALA* (прва група)Графикон 3. Укупан збир поена пре и после терапије са *ALA* (друга група)

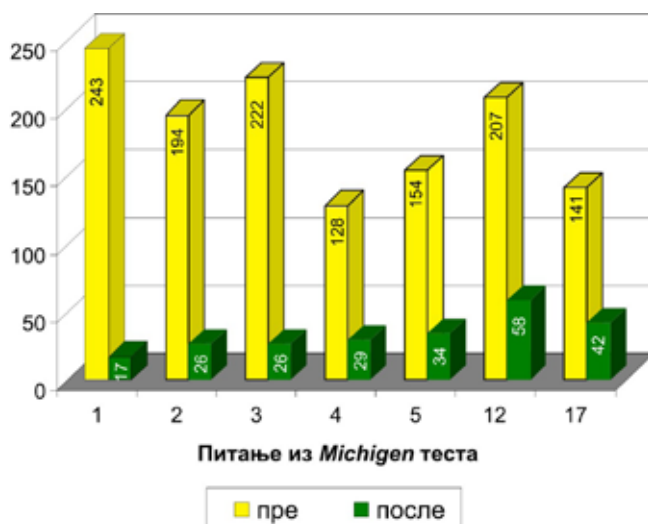
Посматрајући појединачно, највише је редуковано мравињање 75,50%.

Графикон 4. Појединачни симптоми ДСМП пре и после терапије са *ALA* (прва група)

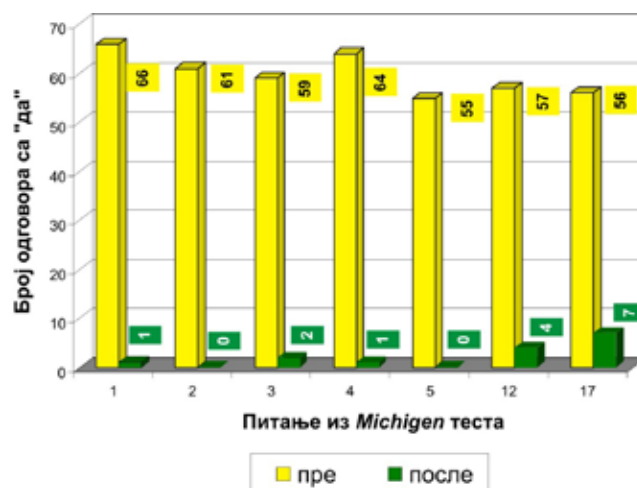


Графикон 5. Појединачни симптоми ДСМП пре и после терапије са АЛА (друга група)

Симптоми ДСМП мерени су и помоћу *MST* упитника, па је анализом добијених података утврђено да су примењеном терапијом тегобе редуковане у првој групи за 50,70% а у другој групи за 69,63%. Занимљив је податак да у другој групи, након спроведеног терапијског протокола, после четири недеље ниједан пацијент није имао жарети бол и боцкање у ногама. Примењеном терапијом су значајно редуковани присутни симптоми ДСМП код свих пацијената обе испитиване групе, а тиме, што је још важније, поправљен је њихов квалитет живота.



Графикон 6. Симптоми ДСМП пре и после терапије са АЛА (прва група)



Графикон 7. Симптоми ДСМП пре и после терапије са АЛА (друга група)

Од укупно 379 пацијената који су примали АЛА, само су се код 6 (1,58%) пацијената јавиле нежељене реакције у виду мучнине, главобоље и дрхтавице, које су биле пролазног карактера и због којих није дошло до прекида терапије.

Дискусија

Још увек постоје контроверзна мишљења о улози и ефикасности примене АЛА у лечењу и редукцији симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије. Постоје бројне студије које су доказале да АЛА поправља ендонеурални проток крви, поправља нервну спроводљивост, као и активност $Na^+K^+-ATPaze$ у нервима^{16,17,18}. У студији коју је спровео Беркли (*Barclay*)¹¹, *TSS* скор је интравенском применом 600 mg АЛА у 14 третмана поправљен за 5,9 поена у групи која је примала АЛА, у односу на 1,8 поена у плацебо групи. У нашем истраживању, применом АЛА успели смо значајно да редукујемо симптоме ДСМП код наших пацијената. У првој групи укупни *TSS* скор је поправљен у просеку за 3,88 поена, а чак 6,74 поена у другој групи, што доказује да је примена комплекса витамина значајно допринела још већој редукцији најчешћих симптома ДСМП. Зиглер (*Ziegler*) и сарадници²¹ су у свом истраживању давали 600 mg, 1.200 mg и 1.800 mg АЛА и добили да се просечни *TSS* скор није значајније разликовао међу групама и у просеку је смањен за 51%. Код наших испитаника смо добили нешто веће смањење у првој групи за 57,07%, а знатно веће у другој групи - 73,40%. И други аутори су у својим радовима добили редукцију симптома за око 50% у односу на плацебо групу^{21,22}. Примењеном терапијом значајно су редуковани присутни симптоми ДСМП код свих пацијената обе испитиване групе, а тиме, што је још важније, поправљен је њихов квалитет живота.

Пратећи појаву нежељених реакција на примену *ALA* и *В* витамина, добили смо да су се јавиле само код 1,58% пацијената и да због њих није дошло до прекида терапије, што говори о високој безбедности примене ових лекова, а што је потврђено и радовима других аутора^{11, 14,16,17, 22}.

Закључак

Доказана је висока терапијска ефикасност примене алфа-липоинске киселине у редукцији симптома дијабетесне сензомоторне полинеуропатије, мерено помоћу упитника *TSS* и *MST*. Тај ефекат је значајно повећан уз примену комплекса *В* витамина. Примењена терапија показала је одличну подношљивост и безбедност.

Miloranka Petrov-Kiurski,
Rozalija Kormanjoš-Senti

Health Center „Dr B. Vrebalov“, Zrenjanin, Serbia

Effects of use of alfa-lipoid acid and vitamin B on the sensory symptoms of diabetic sensorimotor polyneuropathy

Key words:

diabetes mellitus,
sensory polyneuropathy,
 α -lipoic acid,
vitamin B₁, B₆, B₁₂

Abstract

Introduction: Diabetic polyneuropathy (DPN) is very complex variety of clinical syndromes of different parts of nervous system in patients with Diabetes Mellitus (DM). It is a chronic micro vascular complication of DM. The most common type of DN is diabetic sensorimotor polyneuropathy (DSPN).

Objective: To investigate the efficacy and the safety of the use of alfa-lipoic acid (ALA) and complex of B vitamins in order to reduce DSPN symptoms.

Method: 379 patients were involved. Two parallel groups of patients were formed (305 and 74) of both genders with diabetes mellitus (DM) and verified DSPN. Both groups were given intravenously, 5 days a week/4 weeks 600 mg ALA in 250 mg of 0.9% NaCl and 600 mg ALA orally on weekends. The frequency and the severity of the most common symptoms of polyneuropathy were assessed before and after the application of the complete therapy using Total symptom score, (TSS), and Michigan screening test, (MST). Side effects were also investigated during the therapy. The patients in the first group (305) were given only ALA in the previously described way, while the other group (74) received every day and complex of B vitamins: B₁, B₆, B₁₂ (100 mg + 100 mg + 1 mg) intramuscularly.

Results: The first group had 305 patients of both genders; 142 males and 163 females, average age 64,14±10,18 years. Second group had 74 patients of both genders: 27 males and 47 females, average age 61,26±10,62 years. The average persistence of DM in the first group was 13,76 years and 14,41 in the second group. The total TSS score in the first group was reduced by 57,07% using the previously mentioned therapy. Looking at each of the symptoms: pain, burning, formication and numbness, the therapy mostly reduced numbness (61,05%), and the least burning (53,28%). In second group the total TSS score was reduced up to 73.40% the greatest reduction was in formication, 75,50%. Symptoms of DSPN were measured using MST and the analysis of the results revealed that the applied therapy reduced symptoms by 50,70% in first group and by 69,63% in second group. It is interesting to note that after the treatment not one patient in second group had any burning pain or stabbing in the legs. Only 6 patients, out of 379,

who had ALA treatment had some unwilling effects: headache, nausea, shivering but they were short lasting and did not require the cessation of the therapy. There are still opposite opinions about the role and efficacy of the use of ALA in the treatment and reduction of symptoms of DSPN. Numerous studies have shown that ALA improves endoneural blood flow, improves nerve conductivity and an activity of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in nerves.

Conclusion: High therapeutic efficacy of ALA has been proven when it comes to the reduction of DSPN symptoms, measured by TSS and MST. The positive effects significantly increases when complex of B vitamins are added. The applied therapy showed very good patient reaction and safety.

.....

Литература References

1. Ратковић С и сар. Дијабетесна неуропатија као фактор ризика за дијабетесно стопало. Општа медицина 2007;13(3-4):124-128.
2. Илин М. и сар. Дијагностика дијабетесне полинеуропатије. Актуелности из неурологије, психијатрије и граничних подручја 2008;16(3-4).
3. Ђорђевић Г. и сар. Тотални антиоксидативни капацитет плазме код болесника са дијабетес мелитусом тип 2 и дисталном симетричном полинеуропатијом. Војносанитетски преглед 2008;65(9):663-669.
4. Wild S. Global burden of diabetes mellitus in the year 2000. Global Burden of Disease 2000.
5. Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. Diabetologia 2005;48:805-807.
6. Meijer JWG et al. Diabetic Neuropathy Examination: A hierarchical scoring system to diagnose distal polyneuropathy in diabetes. Diabetes Care 2000 June;23:750-753.
7. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy, Current Opinion. Neurology, 2002;15:595-603.
8. Vincent AM, Russell JW, Low Ph, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Endocrine Reviews 2004 Aug;25(4):612-628.
9. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-Lipoic Acid and Diabetic Neuropathy. Rev Diabet Stud 2009;6(4):230-236.
10. Жанић-Грубишић Т. и сар. Оксидацијски стрес-активатор стресних сигналних путева у дијабетесу тип 2. Biochemia medica 2003;13(3-4).
11. Barclay L et al. Alpha-Lipoic Acid Helpful in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care. 2003;26:770-776.
12. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. Radic Biol Med 1996;21(5):631-9.
13. Packer L, Tritschler HJ, Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. Radic Biol Med 1997;22(1-2):359-78.
14. Evans JL, Goldfine ID. Alpha-Lipoic Acid: A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Technology Ther Oct 2000;2(3):401-413.
15. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. Nutrition Oct 2001;17(10):888-95.
16. Хајду ЈЛ. и сар. Неуронпротективни ефекти алфа липоичне киселине у терапији дијабетесних полинеуропатија. Медицина данас 2005;4(1-2):159-163.
17. Ametov AS et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With Alpha-Lipoic Acid (The Sydney Trial). Diabetes Care March 2003;26(3):770-776.
18. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. Acta Neurol Taiwan Jun 2005;14(2):48-54.
19. Herndon RM. Handbook of Neurologic Rating Scales, 2005.
20. MNSI (Michigan neuropathy screening instrument), University of Michigan, Peter Dyck, Neurology 1986;36:1300-1308
21. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine February 2004;21(2):114-121.
22. Ziegler D, Ametov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the Sydney 2 trial. Diabetes Care Nov 2006; 29(11):2365-70.

Примљен • Received: 10. 02. 2011.
Прихваћен • Accepted: 01. 04. 2011.

Нада Вукадиновић

Дом здравља "Крушевац", Крушевац, Србија

Квалитет живота хроничних болесника

Кључне речи:

квалитет живота,
хипертензија,
15D упитник (H. Sintonen)

Сажетак

Увод. Према дефиницији групе Светске здравствене организације за проучавање квалитета живота (*WHO QoL*) из 1995. године, "квалитет живота представља индивидуалну перцепцију своје животне позиције у култури и систему постојећих вредности и успоставља показатеље који показују како болесници функционишу и колико болест ограничава њихове активности".

Циљ рада. Измерити квалитет живота пацијената оболелих од хроничних болести и открити поједине области квалитета које нису задовољавајуће.

Метод. Попуњавање 15D упитника (*Harri Sintonen*, Финска), који садржи 15 питања са 5 градација и покрива физички, ментални и социјални аспект живота. Упитник су попунили пацијенти оболели од хроничних болести у фебруару 2010. у Дому здравља у Крушевцу. Подаци су обрађени по оригиналном програму аутора (збир свих 15 питања даје 1).

Резултати. Испитивањем је обухваћено 150 испитаника просечне старости 68,86 година, 55 мушкараца и 95 жена; 121 је хипертоничар а 29 је с другим болестима. Укупан квалитет је $0,7852 \pm 0,138$; код хипертоничара $0,7633 \pm 0,153$; код других дијагноза $0,7852 \pm 0,138$. Разлике нема. Код појединачних области испитаници с другим дијагнозама су покретљивији, дисање је боље, хране се, ментално су очуванији и боље обављају активности. Хипертоничари имају мање нелагодности и симптома. Разлике по полу постоје а статистички су значајне код дисања и спавања (мушкарци с другим дијагнозама). Жене лошије спавају од мушкараца. Највише симптома и нелагодности имају жене других дијагноза. Квалитет живота опада с годинама. Разлика средњих вредности добних група хипертоничара и оних с другим дијагнозама није значајна. Опадање квалитета код других дијагноза је постепено ($0,8557$; $0,8483$; $0,7269$) и значајно после 70. год $0,5720$ а код хипертоничара је наглије, посебно код добних група 60-69 и 70-79 година, где је статистички високо значајно ($0,8922$; $0,8413$; $0,7027$; $0,6076$). Код посебних обележја статистички значајне разлике постоје код дисања, код пражњења, код уобичајених активности и код менталне функције (боља је код хипертоничара).

Закључак. Квалитет живота опада с годинама и с болестима, посебно испитаника с хипертензијом.

Увод

У последњих двадесет година опажамо интензивни пораст занимања за проучавање и мерење квалитета живота (енгл. *Health Related Quality of Life - HRQoL*) болесника. Појам *HRQoL* произилази из познате и широке дефиниције здравља Свјетске здравствене организације (*WHO*)¹, која здравље опредељује као “стање потпуног телесног, душевног и социјалног благостања, а не само као одсуство болести и инвалидности”. Праћењем болесника са хроничним болестима установљено је да за оцену њиховог здравственог стања и успешности терапије нису довољни само објективни клинички и лабораторијски параметри, већ је јако важно болесничково властито доживљавање болести и утицај на квалитет живота.

У *Index Medicus*-у се од 1966. године појављује категорија “квалитет живота” у одраслих.

Разумевање концепта квалитета живота прошло је дугу еволуцију. Средином двадесетог века под квалитетом живота углавном се подразумевао животни стандард, а истраживања на ту тему била су рађена у подручју економије. С повећањем животног стандарда, истраживања квалитета живота усмерена су и на опажање задовољења човекових потреба, чиме су се бавили социолози. Шездесетих година прошлог века се у дефинисању квалитета живота чини јасна разлика између објективне и субјективне компоненте, односно објективних и субјективних показатеља квалитета живота. Трећа генерација испитивања квалитета живота јавила се 70-их година и била је усмерена на субјективне показатеље квалитета живота, тј. на концепт који се разликује од пређашњих по својој усмерености на појединца². Усмереност на појединца карактерише и данашњи приступ у истраживањима квалитета живота.

Према дефиницији групе *WHOQoL* 1995³, “квалитет живота представља индивидуалну перцепцију своје животне позиције у култури и систему постојећих вредности и успоставља показатеље који показују како болесници функционишу и колико болест ограничава њихове активности”.

HRQoL је вишедимензионални концепт, који укључује три главна вида квалитета живота:

- телесно-покретни
- психолошки (емоционални и когнитивни)
- социјални⁴

Последњих година су у различитим центрима развили многобројне тестове за оцењивање квалитета живота код хроничних болесника. Само мали број тестова задовољава строге методолошке критеријуме поузданости и вјеродостојности (*reability*), делотворности и неоспорности (*validity*), те сензитивности на промене (*responsiveness to change*). За оцењивање квалитета живота постоје два различита типа тестова:

- општи - генерички (*generic measures*)⁵.
- специфични у односу на болест (*disease-specific measures*)

Упитник 15D⁶ је општи 15-димензионални, стандардизовани, самопроцењиви упитник везан за здравље и квалитет живота (*HRQoL*), који се може користити као профил и једноиндексна мера. Аутор упитника је проф. др Хари Синтонен (*Harri Sintonen*) на основу репрезентативног узорка одрасле популације Финске, путем самопроцене и поштанске анкете.

Циљ рада

Циљ рада је био да измеримо квалитет живота пацијената који болују од хроничних болести и откријемо поједине области квалитета које нису задовољавајуће, и да сагледамо утицај болести на квалитет живота.

Метод

Метод је попуњавање 15D упитника (уз дозволу аутора упитника *H. Sintonen*-а, Финска)⁶. Упитник садржи 15 питања са 5 градација и покрива физички, ментални и социјални аспект живота. Упитник су попунили пацијенти оболели од хроничних болести у фебруару 2010. у Дому здравља у Крушевцу. Истраживање је спроведено у две амбуланте. Упитник су попунили сви пацијенти који су као водећу дијагнозу имали хипертензију (без других коморбидитета) и пацијенти који се лече хронично од других болести, које немају већи социомедицински значај.

Резултати

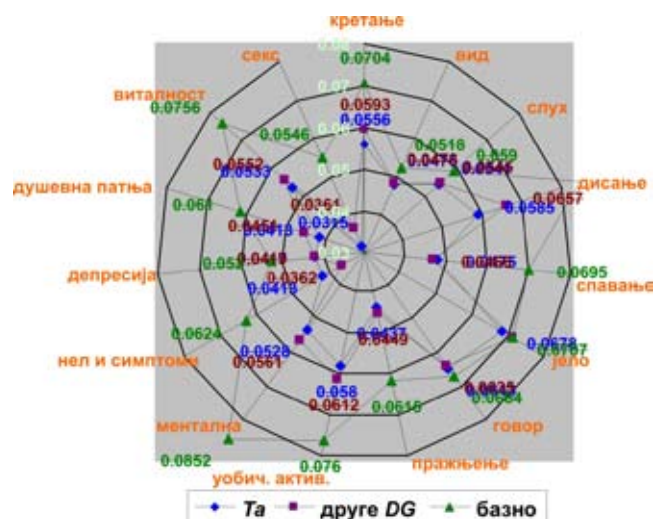
Подаци су обрађени по оригиналном програму аутора (збир свих 15 питања даје 1).

Испитивањем је обухваћено 150 испитаника просечне старости 68,86, од тога 55 мушкараца и 95 жена. Раздвојено по болестима, 121 је хипертоничар а 29 је с другим болестима (неурозе, депресије, лумбалгије, ангина пекторис).

Табела 1. Распоред испитаника по годинама и по дијагнози

Године/ дијагноза	≤ 59	60-69	70-79	> 80	Укупно	Просечно године
Са хиперт.	15	42	50	14	121	69.3
Друге дијагнозе	8	8	11	2	29	66.7
Укупно	23	50	61	16	150	68.86

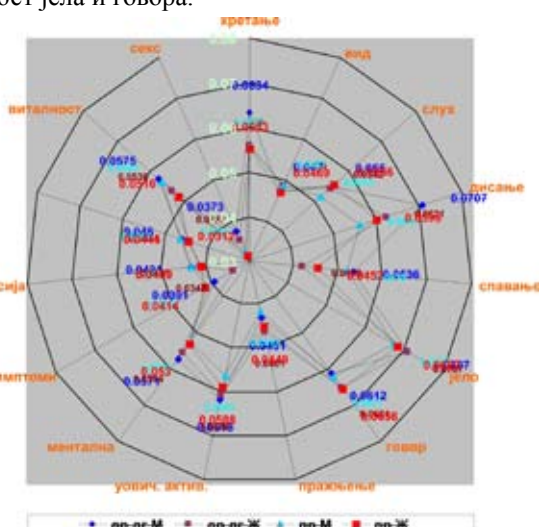
Укупни квалитет је $0,7675 \pm 0,150$; код хиперто-
ничара $0,7633 \pm 0,153$; код пацијената с другим дијагнозама
 $0,7852 \pm 0,138$. Статистички значајне разлике нема. Ако
квалитет разложимо на поједине аспекте, видимо да
разлике постоје по болестима.



Графикон 1. Оцене по појединачним питањима разделене по дијагнозама у односу на базну вредност

Испитаници с другим дијагнозама су покретљивији, дисање је боље, али нема статистички значајне разлике ($p=0,1$). Постоје разлике у хранењу, ментално су очуванији и боље обављају уобичајене активности. Хипертоничари имају мање нелагодности и симптома, као и душевне патње.

Када поредимо квалитет наших испитаника у односу на базну вредност, видимо да болести смањују квалитет живота у свим активностима. Најмање се смањује могућност јела и говора.

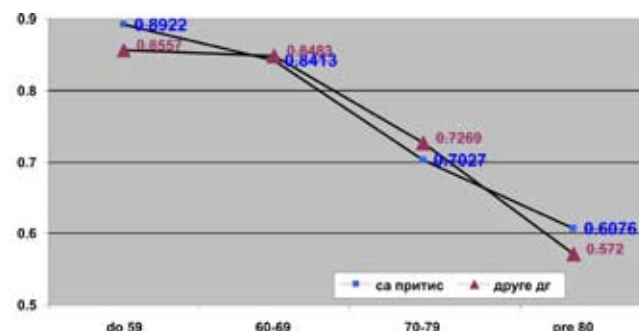


Графикон 2. Оцене дате по дијагнозама и по полу по појединачним одликама

Разлике по полу постоје, а статистички су значајне код дисања и спавања ($p=0,05$).

Мушкарци с другим дијагнозама се боље крећу и најлакше дишу. Жене лошије спавају од мушкараца без обзира на дијагнозу. Највише симптома и нелагодности имају жене других дијагноза. Што се тиче говора, жене имају бољи квалитет неvezано с дијагнозом. Мушкарци су виталнији од жена.

Разлика средњих вредности добних група хипертоничара и оних с другим дијагнозама није значајна.

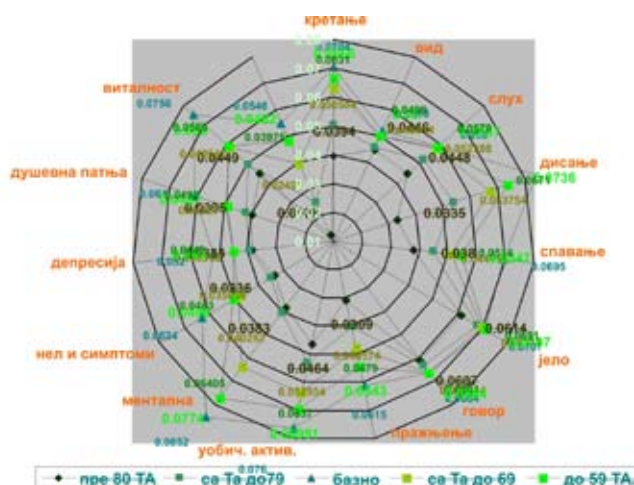


Графикон 3. Кретање средњих вредности квалитета живота по годинама и дијагнозама

Пад квалитета живота код испитаника с другим дијагнозама је постепен ($0,8557$; $0,8483$; $0,7269$; $0,5720$), значајан после 70. год. ($t=2,14$; $p=0,05$)

Код хипертоничара је пад наглији ($0,8922$; $0,8413$; $0,7027^{**}$ на $0,6076^{*}$)

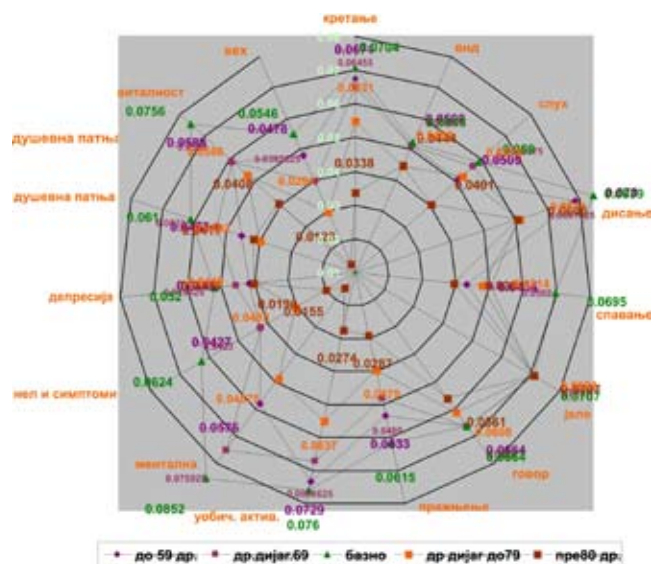
$^{**}p=0,001$; $^{*}p=0,05$



Графикон 4. Квалитет живота код хипертоничара по годинама у односу на базну вредност

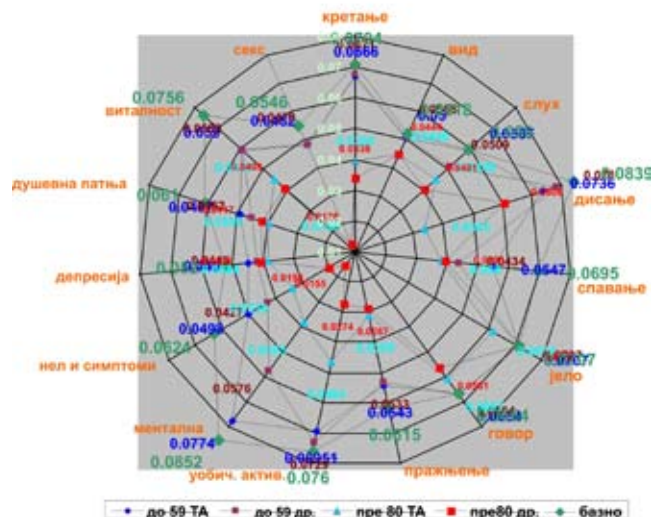
Из графикона 4 видимо да квалитет живота код хипертоничара опада у свим обележјима с годинама живота. Најмање опада вид, могућност јела и говора.

Статистички значајно смањење постоји код дисања, код менталних активности. Висока статистичка значајност постоји код уобичајених активности. Разлике постоје код кретања, али нису статистички значајне.



Графикон 5. Квалитет живота код других дијагноза по годинама у односу на базну вредност

Из графикона 5 се види да код пацијената с другим дијагнозама значајно опада ментална функција и могућност обављања уобичајених активности. Разлике постоје и код присуства нелагодности и симптома, као и код осећаја виталности.



Графикон 6. Појединачна обележја дата по дијагнозама и по годинама

Запажамо да с годинама највише долази до оштећења способности кретања, дисања, могућности обављања уобичајених активности, менталне способности, присуства нелагодности и симптома, као и до пада виталности. Разлика по болести је евидентна код дисања, које је оштећеније код хипертоничара. Менталне функције и обављање уобичајених активности су лошије код пацијената с другим дијагнозама, који имају више нелагодности и симптома у односу на хипертоничаре.

Дискусија

Према наводима из литературе^{7,8} концепт квалитета живота неке особе нема значаја одвојено од осећаја и искустава те особе. Код личног квалитета живота ради се о томе како појединац види и доживљава властити живот, а не како то други процјењују. При томе се наравно не занемарује утицај спољних чинилаца на квалитет живота појединца. Анализа текста одговора испитаника о одредницама личног квалитета живота, такође указује на то да је лични квалитет живота питање субјективне процене и властитога доживљаја појединца².

О квалитету живота налазимо стотинак дефиниција и модела у литератури. Неки од њих се односе на специфичне популационе групе (нпр. особе са сметњама у развоју, особе оболеле од одређене болести). Једну од свеобухватнијих дефиниција квалитета живота износе Фелче (*Felce*) и Пери (*Perry*)⁴, дефинишући квалитет живота као “свеукупно опште благостање, које укључује објективне чиниоце и субјективно вредновање физичког, материјалног, социјалног и емотивног благостања, заједно с личним развојем и сврховитом активношћу, а све вредновано кроз лични скуп моралних норми средине у којој живе”.

У литератури се, такође, налазе многобројне студије са испитивањем квалитета живота болесника са одређеним болестима (хроничне болести плућа, астме, реуматских болести, психијатријских болести, цревних болести) студија са хипертензијом као фактором ризика за кардиоваскуларне болести (КВБ).

Има студија које прате побољшање квалитета живота после употребе антихипертензивних лекова, студија са хипертензијом као фактором ризика за КВБ; *15D scor* пацијената оболелих од хипертензије у једној Грчкој студији⁹ је 0,747 а без хипертензије 0,759. Наши резултати су код пацијената са хипертензијом 0,7633, а код оних без хипертензије 0,7852.

Закључак

Квалитет живота опада с годинама живота и с болестима, посебно испитаника са хипертензијом.

Quality of life of chronic patients

.....

Key words:

quality of life,
hypertension,
15D questionnaire (H. Sintonen)

Abstract

Introduction: According to the WHO QoL group, quality of life is defined as individuals' perceptions of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns, and it is expected to provide means for measuring the effects of disease and health intervention on patients functioning.

Objective: To measure quality of life in patients suffering from chronic diseases and to determine the specific areas of quality that are not satisfactory.

Method: 15D questionnaire (Harri Sintonen, Finland). The questionnaire contains 15 questions with 5 grades and covers physical, mental and social aspect of life. Questionnaire was completed by chronic patients in the Health Center Krusevac during February 2010.. Data are classified according to the original author's program (the sum of all 15 questions given).

Results: The study included 150 subjects with mean age 68.86, of which 55 male and 95 female. 121 patient with hypertension and 29 with other diseases. Total quality is 0.7852 ± 0.138 ; in hypertensive patients 0.7633 ± 0.153 ; in other diagnosis 0.7852 ± 0.138 . There is no difference. Individual patients without hypertension are more mobile, breathing is better, they feed, mentally are conserved and carry out activities better. Hypertensives have less discomfort and symptoms. Gender difference is present and statistically significant for breathing and sleep (men with other diagnoses). Women sleep worse than men. Women with other diagnoses manifest the most symptoms and discomfort. Quality of life declines with age. Difference of mean values in the same age groups is not significant between hypertensive patients and those with other diagnoses. Decline of quality is gradual in patients with other diagnoses (0.8557, 0.8483, 0.7269,) and in older of 70 years is significant (0.5720). In hypertensive patients decline is more abrupt, especially in age groups 60-69 and 70-79 years, which is statistically highly significant (0.8922, 0.8413, 0.7027, 0.6076). Specific parameters with significant difference are breathing, discharge, everyday activities, and the mental functions (better in hypertensive patients).

Conclusions: Quality of life declines with age and with diseases, especially in patients with hypertension.

Литература

References

1. WHOQoL Group. Measuring Quality of Life: The Development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQoL). Geneva: WHO, 1993.
2. Кризманић М, Колесарић В. Покушај концептуализације појма "квалитет живота". Примењена психологија 1989;10:179-184.
3. WHO QoL Group. Soc Sci Med. 1995;41:1403-1409.
4. Felce D, Perry J. *Quality of Life: A contribution to its definition and measurement*. Cardiff: Mental Handicap in Wales Applied Research Unit. 1993.
5. Mc'Gee H, O'Boyle CA, Hickey A, O'Mally K, Joyce CRB. *Assessing the Quality of Life of the individual: the SEIQoL with a healthy and gastroenterology unit population*. Psychological Medicine 1991;21:749-759.
6. Sintonen H. The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications. Ann Med 2001;33(may): 328-336.
7. Schalock RL. *Quality of life - Conceptualization and Measurement*. American Association on Mental Retardation 1996;1.
8. Cummins RA. *Objective and subjective quality of life: An interactive model*. Social indicators research, 2000;52:55-72.
9. Aletras VH, Kontodimopoulos N, Pelteki JH, Karatzoglou GI, Sintonen H, Yfantopoulos NJ. *Valuation and Preliminary Validation of the Greek 15D in a Sample of Patients with Coronary Artery Disease*. Value in Health 2009;12(4):574-579.

Примљен • Received: 19. 01. 2011.
Прихваћен • Accepted: 10. 03. 2011.

Споменка Чучак¹, Бранислав С. Гвозденовић²,
Александар Т. Гвозденовић³

¹Дом здравља "Др Милутин Ивковић" Палилула, Београд, Србија

²AbC.R.O., Inc. Београд, Србија

³Здравствени центар "Студеница", Служба хитне помоћи,
Краљево, Србија

Кахексија као клинички параметар старења и тешких обољења

Кључне речи:

кахексија,
карцином,
старење,
терапија

Сажетак

Кахексија означава изражени губитак мишићне масе и телесне тежине и прихваћена је као препознатљив показатељ одмаклог старења, а такође је изражена и код тешких обољења као што су малигни тумори, сида и хронична бубрежна инсуфицијенција. Уочљиве клиничке карактеристике овог стања укључују присуство анорексије, сигнификантног губитка телесне тежине са губитком мишићне масе и поремећајима функције. Присуство кахексије, често назване и анорексија-кахексија синдром, указује на повећан морбидитет и морталитет тих болесника. Студије које обухватају резултате испитивања на животињама, затим праћења ткивних култура и на крају и клиничке студије, указују на то да се базични патофизиолошки механизми кахексије налазе у екстензивном преклапању кахексије и системске инфламације. Уз сва досадашња сазнања, ипак треба нагласити да су дефинитивни и потпуни подаци о овом проблему још увек непознаница. Досадашња истраживања су открила низ системских проинфламаторних фактора и цитокина, који имају важан утицај на развој кахексије. У патогенези и метаболичким манифестацијама кахексије потврђена је улога проинфламаторних цитокина, као што су: интерлеукин 1, интерлеукин 6, фактор туморске некрозе алфа, који се такође назива и *кахексин*, интерферон-гама, леукемија инхибитор фактор, протеолитички-индукујући фактор и простагландин E_2 . Код болесника са малигнитетима доказано је да системска инфламација изазива ексцесивно ослобађање цитокина који доводе до акутног одговора.

Лечење кахексије обухвата нефармаколошке и фармаколошке мере. Нефармаколошко лечење подразумева примену нутритивних суплемената и уношење хране која има довољну енергетску вредност. Фармаколошке мере обухватају примену лекова - најчешће кортикостероида, дронабинола или мегестрол ацетата.

У Служби за кућно лечење Дома здравља "Др Милутин Ивковић" Палилула у Београду организовали смо испитивање које је имало за циљ праћење ефикасности мегестрол ацетата у лечењу кахексије код 20 болесника, 11 жена и 9 мушкараца, у одмаклој фази малигне болести различите локализације, код којих је било завршено специфично онколошко лечење и налазили су се на симптоматској терапији. Шест болесника је имало немикроцелуларни карцином плућа, 4 карцином утеруса, 3 мултипли мијелом, 3 карцином колона, 2 карцином оваријума и 2 карцином панкреаса. Период праћења је био 12 недеља, а доза лека 800 mg/24h. Од почетних 20 болесника, 4 болесника је егзистирало пре краја 12 недеља праћења, па је испитивање завршило њих 16. Просечно повећање телесне масе је било 1,81 kg (0 kg - 1; 1 kg - 4; 1,5 kg - 4; 2 kg - 3; 3 kg - 3; 4 kg - 1).

Можемо да закључимо да мегестрол ацетат доводи до повећања телесне масе код болесника у одмаклој фази малигне болести. Наше искуство је потврдило оправданост његове примене и код ове групе болесника са клинички манифестном кахексијом.

Увод

Кахексија означава изражени губитак мишићне масе и телесне тежине и прихваћена је као препознатљив показатељ одмаклог старења, а такође је изражена и код тешких обољења као што су малигни тумори, сида и хронична бубрежна инсуфицијенција¹.

До губитка у телесној тежини, генерално посматрано, могу довести различити фактори као што су: примена извесних лекова, психијатријска обољења (депресија, манија, деменција), алкохолизам, проблеми са гутањем, обољења усне дупље, нозокомијалне инфекције, хипертиреозидизам, хиперкалциемија, хипофункција надбубрежне жлезде, ентерички проблеми манифестовани малапсорпцијом, отежани унос хране због тремора, дијета са ниским садржајем соли и холестерола као и специфични социјални елементи (сиромаштво, проблеми са набавком и припремањем хране)¹.

Када говоримо о кахексији, уочљиве клиничке карактеристике овог стања укључују присуство анорексије, сигнификантног губитка телесне тежине са губитком мишићне масе и поремећајима функције. Постојећи стручни радови показују да присуство кахексије, често назване и анорексија-кахексија синдром, указује на повећан морбидитет и морталитет тих болесника².

Патофизиологија кахексије

Најважније студије које обухватају резултате испитивања на животињама, затим праћења ткивних култура и на крају и клиничке студије на пацијентима, указују на то да се базични патофизиолошки механизми кахексије налазе у екстензивном преклапању кахексије и системске инфламације. Уз сва досадашња сазнања, ипак треба нагласити да су дефинитивни и потпуни подаци о овом проблему још увек непознаница. Досадашња истраживања су открила низ системских проинфламаторних фактора и цитокина, који имају важан утицај на развој кахексије. Потврђена је улога проинфламаторних цитокина као што су интерлеукин 6 (*IL-6*), *IL-1*, фактор туморске некрозе алфа (енгл. *Tumor Necrosis Factor Alpha - TNF-α*), интерферон-гама, леукемија инхибитор фактор и простагландин *E₂* у патогенези и метаболичким манифестацијама кахексије. Код болесника с малигнитетима доказано је да системска инфламација изазива ексцесивно ослобађање цитокина, који доводе до акутног одговора. Међутим, још увек је нејасно да ли је ова продукција цитокина настала из туморских ћелија или ћелија домаћина. У сваком случају, показало се да је хиперекспресија цитокина и последични акутни одговор код болесника са малигномима индекс лоше прогнозе и корелира с повећаним ризиком од кахексије и појавом рекурентне болести³.

Иако узрочна веза између ексцесивне продукције цитокина и кахексије тек треба да се дефинише, више студија је идентификовало протеолитички-индукујући фактор (*PIF*) као главни “кахектични фактор”. Код истраживања на животињама овај *PIF* је довео до појачане протеолize и губитка у тежини; *PIF* је такође откривен у урину кахектичних болесника са малигнитетом, а показало се и да његови нивои у циркулацији корелишу са степеном губитка тежине. Неке студије су испитивале концентрацију *PIF*-а у неопластичном ткиву гастроезофагеалних карцинома и поредиле је са концентрацијом *PIF*-а у ткиву бенигних тумора. Показало се да је она знатно већа у малигним ћелијама, чиме је поткрепљен став да *PIF* продуктују ћелије малигног тумора. Раније студије су показале да *PIF* вероватно индукује катаболизам протеина тако што повећава експресију кључних компоненти *ATP*-убиквитно-зависног пута протеолize. Ова активација покреће интересантну терапијску могућност примене *PIF* антагониста у третирању кахексије; *PIF* активност је поништена *in vitro* и *in vivo* еикоспентаноичном киселином (енгл. *eicosapentanoic acid - EPA*). Показано је да орална *EPA* стабилизује телесну тежину болесника са узнапредовалим карциномом панкреаса. Друге студије су показале да орална *EPA* у комбинацији са суплементима исхране богатим енергијом и протеинима, доводи до повећања тежине и мишићне масе болесника са малигномом, док сами нутритивни суплементи то нису могли. Могуће је да *EPA* врши нисходну регулацију експресије кључних компоненти *ATP*-убиквитно-зависног пута протеолize³.

Има студија које се баве улогом различитих цитокина у настанку кахексије. Неке од њих су показале да повремена инфузија *TNF-α* иницијално изазива анорексију, иако се даљим понављањем доза овај аноректички ефекат губи. Континуирана инфузија *TNF-α* изазива перзистентну анорексију и губитак телесне тежине. Ови подаци указују на то да би улога *TNF-α* могла бити у покретању анорексије. Има студија које показују и утицај *IL-1* на анорексију. Из свега наведеног је закључено да су различити цитокини укључени у различите фазе регулације апетита и могу довести до брзих истраживања нових потенцијалних агенаса за лечење кахексије, а један од њих је бортезомиб. Бортезомиб је моћни реверзибилни инхибитор протеазома, који је у Сједињеним Америчким Државама (САД) одобрен за лечење прогресивног мултиплог мијелома резистентног на осталу терапију. Протеазом је интрацелуларни протеолитички ензимски комплекс, који има важну улогу у регулацији ћелијских функција и раста. Инхибиција протеазома прекида нормалне ћелијске процесе и изазива апоптозу. Студије на животињама показују да су канцерске ћелије подложније ефектима инхибиције протеазома од нормалних ћелија. Чак се нормалне ћелије могу опоравити од инхибиције протеазома, док канцерске ћелије чешће

подлежу апоптози. У току су студије које испитују улогу бортезомиба у лечењу других малигнитета³.

С обзиром на показан ефекат инхибитора цикло-оксигеназе 2 и чињеницу да појачана PGE_2 експресија доводи до смањења имунитета, повећања апоптозе, повећања ангиогенезе, могућа су даља испитивања ових супстанција у смислу поништавања ових ефеката³.

Неке студије указују на могућност коришћења моноклонских антитела у лечењу кахексије. Испитивања на животињама су показала да анти-*IL-6* антитела инхибирају остеолizu код мултиплот мијелома и могу поправити преживљавање код оболелих од малигнома. Прелиминарне студије на људима са реналним карциномом, указују да *IL-6* антитела могу да редукују бол, повећају телесну масу и поправе функционални статус³.

Када се говори о кахексији, обично се мисли на губитак телесне масе уз развијање потхрањености, међутим, она се односи и на стања где постоји губитак масе ћелија без битнијег губитка телесне масе. Пример је кахексија код реуматоидног артритиса. У том случају кахексија претходи губитку телесне масе и примена антикахексија средстава би могла зауставити тежи губитак телесне масе. Поред тога, посебно се може говорити о појму саркопеније, који се односи на губитак мишићне масе и функције код старих због редукције анаболичких хормона, посебно тестостерона и хормона раста. Ово стање обично није удружено с хиперкатаболизмом³.

Специфично место у проучавању кахексије има разумевање протеолитичких и катаболичких порцеса који се налазе у основи губитка мишићне масе. У том смислу посебно место има упознавање убиквитин-протеазомског обрасца у настајању кахексије и губитка мишићне масе.

Постојетешкоће припокушају превођењатерапијских опција са анималних модела у ефикасне клиничке терапијске модалитете примењиве код људи. Изгледа да је код људи главни механизам који стоји у основи настајања кахексије код малигнитета хиперекспресија убиквитина и хиперактивација протеазома. Нема довољно доказа из студија на људима, који би дефинисали оштећење миогенезе и мишићне диференцијације као главног механизма у настајању кахексије код малигнитета. Повећање убиквитин-протеазомске активности је веће код старијих пацијената са малигнитетом него код оних без малигнитета, што указује да старење може да изазове егзацербацију катаболичког одговора на протеолитичке стимулансе, као што су малигни тумори или друге болести. Показало се да сигнификантном губитку телесне тежине претходи повећање експресије убиквитин *m-RNK* и хиперактивација протеолитичких протеазома³.

Клиничке карактеристике кахексије

Појава анорексије и кахексије код болесника и старих особа повећава ризик од фаталног исхода. Сви фактори који су везани или проистичу из старења повећавају подложност старих особа ка појави кахексије. Ово укључује редукцију осетљивости хемосензорних рецептора и поремећај динамике гастричног пражњења, што доводи до поремећаја укуса, појаве раног осећаја ситости и дужег трајања осећаја ситости. Хронично повишени цитокини и убиквитин-протеазомска активност код старих са хроничним болестима, повећавају вероватноћу појаве губитка телесне тежине и појаве кахексије. Праћење стања старије популације показало је боље преживљавање код оних без губитка телесне тежине. Прегледом протеолитичких механизма који стоје у основи кахексије, постаје јасно да само давање нутритивних суплемената без редукције хиперекспресије цитокина, није довољно у лечењу кахексије. Анорексија се мора разматрати као посебан ентитет у третирању болесника са малигним туморима. Она има независан негативан ефекат на исход и морталитет оболелих од карцинома. Претпоставља се да вишеструки механизми учествују у настајању анорексије код карцинома: поремећај секреције апетит-стимулирајућег хормона (*ghrelin*), редукција орексигеног пептида (неуропептид *Y-NPY*) и повећање проопиомеланокортина (*POMC*) - аноректичног хормона који продукује кортикотропне структуре предњег режња хипофизе. Претпоставка је, такође, да је укључена и усходна регулација хипоталамичке експресије цитокина, тако да је могуће да би бољи ефекат био постигнут давањем орексигене терапије у форми антагониста цитокина или модулације хипоталамичке серотонинергичке трансмисије, уз давање нутритивних суплемената^{2,4}.

Клиничка евалуација кахексије би се могла користити помоћу компјутеризоване томографије (*CT*) и магнетне резонанције (*MR*) више у истраживачке сврхе. У том смислу је запажено да *CT* има најбољу резолуцију, али захтева излагање значајним нивоима радијације. Магнетна резонанција ствара врло добре слике, резолуција је нижа него код *CT*, а радијација много мања. Уз то, *MP* има јединствену предност – могућност мерења интрамиоцелуларне масти, тако да се може много боље сагледати укупни садржај масти тела⁴.

Лечење кахексије

Лечење кахексије дели се на две групе⁴:

- нефармаколошко лечење и
- фармаколошко лечење.

Нефармаколошко лечење

Неопходан елемент лечења кахексије, чак и његов предуслов је примена нутритивних суплемената, међутим, тек је потребно дефинисати идеални макронутритивни састав дијететског режима. Нека истраживања су показала да је важно уношење хране која има довољну енергетску вредност, али исто тако и уношење исхране која садржи есенцијалне аминокиселине. Студије су показале да уношење есенцијалних аминокиселина има носећи анаболички ефекат како код младих, тако и код старих болесника. Код старијих болесника може бити потребно додатно уношење леуцина, како би се превазишло стање смањеног одговора на анаболичке ефекте протеина. Неки подаци показују да повећано уношење угљених хидрата може умањити ефекат унетих суплемената есенцијалних аминокиселина. Опште стање организма старих особа доприноси чешћој појави онеспособљавајућих повреда, као што су фрактура кука или трауматска оштећења мозга, што захтева смештај у установе за негу. Све то може додатно да утиче на постојећу мишићну масу и појаву кахексије. Неки аутори су показали резултате студија које су потврдиле да физичке вежбе са повећаним напрезањем, уз адекватан калоријски унос исхраном, омогућавају повећање вредности *insulin-like growth* фактор 1 (*IGF₁*) као и развој мишићне хипертрофије. Поред тога, физичке вежбе доприносе повећању густине костију, анаболичко увећање мишићне масе, као и повећање покретљивости и равнотеже у ходу. Овакво вежбање има реверзибилан ефекат на појаву кахексије код различитих болести: хронична бубрежна инсуфицијенција, сида, карцином, као и код старачке исцрпљености. Показало се да вежбе поправљају симптоме и изгледе за повољан исход код различитих неоплазми - карцином колоне, дојке, као и код трансплантације коштане сржи код хематолошких малигнитета⁵.

Фармаколошко лечење

Иако базична научна истраживања нуде различите потенцијалне ефикасне фармаколошке приступе у лечењу кахексије, само неколико ефикасних опција стоји на располагању лекару практичару. Уобичајени терапијски модалитети обухватају стимулацију апетита и/или анаболизма протеина. Резултати неких студија показују да пажљива употреба тестостерона, која би одржавала готово физиолошке нивое тестостерона у серуму, може довести до поправљања мишићне масе и функције код старијих мушкараца. Ови налази су показали да континуирана апликација тестостерона доводи током првог месеца терапије до повећања осетљивости андрогених рецептора, а затим до смањења њихове осетљивости. Додатне студије са применом тестостерона

указују да се као резултат повећава маса мишића, али њихова функција остаје слаба. Све ово свакако оставља простор за даља истраживања ефеката цикличне терапије кахексије применом тестостерона^{6,7}.

Више клиничких студија, укључујући *V-HeFT⁸* и *SOLVD⁹* студије, показују да је губитак телесне тежине независан предиктор смртог исхода код кардиолошких болесника са кахексијом. Код болесника оболелих од срчане инсуфицијенције, затим код оболелих од хроничне бубрежне инсуфицијенције, карцинома или сида, откривен је повишен ниво ангиотензина II, норепинефрина и алдостерона код оних који су имали кахексију. Нивои ових параметара били су нормални код здравих, као и код пацијената који су гладовали и боловали од наведених обољења. Ово потврђује раније поменути хипотезу да неурохормонална активација може бити предоминантан фактор у настајању кахексије. Овакви налази су покренули нове идеје о примени *ACE*-инхибитора и бета-блокатора у лечењу кахексије, али још увек на теоријском нивоу.

Од примене кортикостероида и ципрохептадина у терапији кахексије се одустало због јако изражених нежељених ефеката. Иако је показано да стероиди повећавају апетит, вероватно повећањем неуропептида *Y* (*NPY*) нивоа, нема доказа о томе да они уједно повећавају и искористљивост енергије у ћелији као и телесну масу. Такође, познато је да имају низ нежељених ефеката, као што су делиријум, депресија, остеопороза и миопатија. Слично томе, ципрохептадин, антисеротонинергик и антихистаминик показали су се као неефикасни у враћању изгубљене телесне тежине. Поред тога, нежељени ефекти, као што су седација, делиријум и ортостатска хипотензија, чине га непогодним за примену код старијих или исцрпљених болесника⁶.

Дронабинол (делта-9-тетрахидроканабинол) је синтетски дериват тетрахидроканабинола и делује на централне ендogene канабиноидне рецепторе и стимулише апетит. За сада је дронабинол регистрован као стимулатор апетита код оболелих од сида са кахексијом и као антиеметик код цитостатске терапије малигнитета. О примени у геријатријској популацији нема довољно искуства, иако има неколико студија које су показале повећање телесне тежине после давања дронабинола код старих дементних болесника, праћено смањењем агитираности и редукијом потрошње енергије⁶.

Најновија искуства у лечењу кахексије обухватају примену антагониста цитокина - мегестрол ацетата. Више студија је потврдило позитивне фармаколошке ефекте код кахексије геријатријских болесника. Познато је да је код старих са геријатријском кахексијом повећан морталитет и ниво цитокина. Рандомизована контролисана студија која је трајала 12 недеља, показала је смањење нивоа цитокина, редукију нивоа *TNF* рецептора и повећање масе слободне масти у телу (енгл. *free fatty mass* - *FFM*),

као и повећање телесне тежине у групи леченој мегестрол ацетатом. Редукција нивоа цитокина после лечења је била у корелацији с повећањем телесне тежине и *FFM*. Компаративна рандомизована студија између мегестрол ацетата и дронабинола показала је да је мегестрол ацетат ефикаснији стимулатор апетита од дронабинола. Друга компаративна студија на болесницима са кахексијом код малигнитета такође је потврдила боље ефекте мегестрол ацетата на стимулацију апетита и повећање телесне тежине¹⁰.

Наша искуства у примени мегестрол ацетата у лечењу кахексије

Служба за кућно лечење Дома здравља “Др Милутин Ивковић” Палилула у Београду бави се, у склопу свакодневног рада, палијативним збрињавањем онколошких болесника. У оквиру тога, релативно често се срећемо с проблемом кахексије код ових болесника. Клинички ток и ефекти примењене терапије умногоме зависе од фазе болести у којој се болесник налази.

Палијативно збрињавање обухвата болеснике који су у одмаклој фази болести. Организовали смо испитивање које је имало за циљ праћење ефикасности мегестрол ацетата у лечењу кахексије код наших болесника. У испитивање смо укључили 20 болесника, 11 жена и 9 мушкараца у одмаклој фази малигне болести различите локализације, код којих је било завршено специфично онколошко лечење и налазили су се на симптоматској терапији. Шест болесника је имало немикроцелуларни карцином плућа, 2 карцином оваријума, 4 карцином утеруса, 3 мултипли мијелом, 2 карцином панкреаса и 3 карцином колоне. Период праћења је био 12 недеља, а доза лека 800 mg/24h. Четири болесника су егзистирала пре краја 12 недеља, па је испитивање завршило 16 болесника. Просечно повећање телесне масе је било 1,81 kg (0 kg - 1; 1 kg - 4; 1,5 kg - 4; 2 kg - 3; 3 kg - 3; 4 kg - 1). Могли смо да закључимо да мегестрол ацетат доводи до повећања телесне масе код болесника у одмаклој фази малигне болести, и наше искуство је потврдило оправданост његове примене и код ове групе болесника са клинички манифестном кахексијом.

Spomenka Čučak¹, Branislav S. Gvozdenović²,
Aleksandar T. Gvozdenović³

¹ Health Center „Dr. Milutin Ivković“ Palilula, Belgrade, Serbia

² AbC.R.O. Inc., Belgrade, Serbia

³ Health Center “Studenica”, Department for Emergency
Medicine, Kraljevo, Serbia

Cachexia as the clinical parameter in ageing and severe diseases

Abstract

Cachexia or wasting syndrome is loss of weight, muscle atrophy, fatigue, weakness, and significant loss of appetite in someone who is not actively trying to lose weight. The formal definition of cachexia is the loss of body mass that cannot be reversed nutritionally: even if the affected patient eats more calories, lean body mass will be lost, indicating there is a fundamental pathology in place. Cachexia is seen in patients with cancer, AIDS, chronic obstructive lung disease, congestive heart failure, elderly patients, etc.

The exact mechanism in which these diseases cause cachexia is poorly understood, but there is probably a role of inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha which is also nicknamed *cachexin* (also spelled cachectin) for this reason, Interferon gamma, and Interleukin 6, as well as the tumor-secreted proteolysis inducing factor.

Non-pharmacological and pharmacological treatments exist. Non-pharmacological treatment includes additional caloric supplementation. Pharmacological treatment includes the use of several medications: corticosteroids increase appetite and may improve a sense of well-being but do little to increase of body weight; dronabinol increases appetite, but not weight. Progestogens, such as megestrol

Key words:

cachexia,
cancer,
ageing,
treatment

acetate, may increase both appetite and body weight. Drugs to alter cytokine production and its effects are being studied.

We conducted open clinical trial on 20 patients (11 females and 9 males) with different localization of cancer and clinically manifested cachexia, to investigate megestrol acetate therapeutic efficacy. Six patients had non-microcellular lung cancer, 4 had cancer of uterus, 3 had multiple myeloma, 3 had colon cancer, 2 had ovarian cancer, and 2 had pancreatic cancer. The follow up period was 12 weeks, and the dosage of megestrol acetate was 800 mg/24h. From 20 patients, 4 patients had fatal outcome before the end of the 12th week, and therefore 16 patients finished the investigation. The average body weight increase was 1.81 kg (0 kg n=1, 1 kg n=4, 1.5 kg n=4, 2 kg n=3, 3 kg n=3, 4 kg n=1). We concluded that megestrol acetate was effective in increasing body weight in cancer patients with clinically manifested cachexia.

.....

Литература

References

1. Lainscak M, Podbregar M, Anker SD. *How does cachexia influence survival in cancer, heart failure and other chronic diseases?* Curr Opin Support Palliat Care 2007; 1(4):299-305.
2. Bruera E. *ABC of palliative care: Anorexia, cachexia and nutrition.* BMJ 1997;315:1219.
3. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. *Cachexia: pathophysiology and clinical relevance.* Am J Clin Nutrition 2006; 83(4):735-43.
4. Del Fabbro E, Dalal S, Bruera E. *Symptom control in palliative care--Part II: cachexia/anorexia and fatigue.* J Palliat Med 2006;9(2):409-21.
5. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. *Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss.* J Clin Oncol 2005; 23(33):8500-11.
6. Bossola M, Pacelli F, Doglietto GB. *Novel treatments for cancer cachexia.* Expert Opin Investig Drugs 2007;16(8):1241-53.
7. Gagnon B, Bruera E. *A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer.* Drugs 1998; 55(5):675-88.
8. Cohn JN, Johnson G. *Heart failure with normal ejection fraction.* The V-HeFT Study. Veterans Administration Cooperative Study Group. Circulation 1990; 81(2 Suppl):III48-53.
9. The SOLVD Investigators. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.* N Engl J Med 1991; 325:293-302.
10. Leśniak W, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M. *Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome – a systemic review and meta-analysis.* Pol Arch Med Wewn 2008;118(11):636-44.

Примљен • Received: 14. 02. 2011.
Прихваћен • Accepted: 12. 04. 2011.

Правилник о оснивању и додели Годишње награде “Др Дане Жигић”

Члан 1

Годишња награда “Др Дане Жигић” оснива се с циљем да подстиче, развија и афирмише научни, стручни и практични рад у области опште медицине у Србији.

Члан 2

Оснивач Награде је Секција опште медицине Српског лекарског друштва.

Члан 3

Научни одбор Председништва Секције опште медицине именује жири за доделу Награде и одлучује о свим питањима и активностима у вези са доделом Награде.

Члан 4

Годишња награда “Др Дане Жигић” додељује се за објављене публикације наведене у члану 7 Правилника.

Члан 5

Предлог за годишњу награду “Др Дане Жигић” жирију могу упутити: Председништво Секције опште медицине Српског лекарског друштва, Научни одбор Секције, установе и појединци.

Члан 6

Жири за доделу Годишње награде “Др Дане Жигић” именује се из реда истакнутих специјалиста опште медицине, чланова Секције опште медицине Српског лекарског друштва.

Жири чине: председник и два члана са мандатом од годину дана.

Члан 7

Жири за доделу Награде прати научне радове, студије, текстове објављене у стручној и научној периодици, монографије, као и публиковане научне или стручне радове током године за коју се Награда додељује. Предлози за награду из члана 5 овог Правилника достављају се жирију закључно до 28. фебруара наредне године.

Члан 8

Одлука о Награди доноси се већином гласова чланова жирија. Жири задржава право да Награду не додели уколико приспели радови не задовољавају критеријуме.

Члан 9

Жири доноси одлуку најкасније до тридесетпрвог марта за претходну годину.

Члан 10

Одлука Жирија се саопштава изабраном кандидату и кандидатима који су конкурисали за Награду, најкасније до петнаестог априла исте године.

Члан 11

Приговор на одлуку жирија се упућује Научном одбору Секције опште медицине Српског лекарског друштва у року од петнаест дана. Научни одбор доноси одлуку о приговору у року од месец дана од пријема приговора. Одлука Научног одбора је коначна.

Члан 12

Чланови жирија за време свог мандата не могу конкурисати за Награду.

Члан 13

Награда се састоји из два дела: признање у виду Повеље и новачног износа. Новчани износ обезбеђује Секција опште медицине Српског лекарског друштва из својих прихода и донација.

Члан 14

Награда се добитнику додељује на стручним конференцијама Секције опште медицине Србије, увек за претходну годину.

Члан 15

Правилник ступа на снагу даном доношења.

*Председник Секције опште медицине
Српског лекарског друштва,
Примаријус др Мирјана Мојковић*

Конкурс за доделу Годишње награде “Др Дане Жигић” за 2011. годину

На основу члана 4 и 7 Правилника о оснивању и додели Годишње награде “Др Дане Жигић”, расписује се

Конкурс

за пријем научних радова, студија и текстова објављених у стручној и научној периодици, монографија, као и публикованих научних и стручних радова током 2011. године.

Рок за доставу радова је: **28. фебруар 2012. год.**

Радове послати на адресу:

Српско лекарско друштво

Секција опште медицине

11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19/1

Тел. 011/ 3234261- лок. 111

e-mail: ompm@bvcom.net

са назнаком: за Годишњу награду “Др Дане Жигић” за 2011. годину

Председник Научног одбора
Секције опште медицине СЛД,
Мр сц. мед. Милоранка Петров-Киурски

Председник
Секције опште медицине СЛД,
Прим. др Мирјана Мојковић

Општа медицина је научни часопис Српског лекарског друштва. У часопису се објављују радови чланова Секције опште медицине СЛД, чланова других секција медицинских и сродних струка које су од интереса за примарну здравствену заштиту. Часопис објављује оригиналне радове, саопштења, ревијалне радове, прегледне чланке, едукативне чланке, приказ случајева, приказе књига, радове из историје медицине, коментаре и писма Уредништву, и друге прилоге.

Објављују се радови који нису публиковани, што аутори гарантују потписом.

Приспеле рукописе Уредништво шаље рецензентима.

Општа упутства. Текст рада куцати у програму за обраду текста *Word*, ћирилицом или латиницом, искључиво фонтом *Times New Roman* и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину странице на формат А4, а текст куцати са левим поравнањем и увлачењем пасуса за 10 mm, без дељења речи на слоге (хифенације). После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт *Symbol*.

Важно је да се у раду црвеном бојом означе фразе, називи, скраћенице итд. који ће остати у латиници, нпр. јединице мера, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и сл. Имена страних аутора који се помињу у тексту превести на српски језик а у загради навести званично име, на пример, Блекберн (*Blackburn*), Гринич (*Greenwich*) итд.

Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, почев од насловне стране. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима индексира, на пример, дијабетес^{1,2}, оним редоследом којим се појављују у тексту.

Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајући име у нашем језику, заменити тим називом. За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају фабричким називима, а име и место произвођача навести у заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс, на пример, ⁹⁹Tc, IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

Радове слати електронском поштом.

Насловна страна. На првој страни рукописа навести следеће: наслов рада без скраћеница; пуна имена и презимена аутора и коаутора (без титула) индексирана бројевима; званични назив установе у којој аутори раде, место и државу (редоследом који одговара индексираним бројевима аутора); на дну странице навести име и презиме, адресу за контакт, број телефона, факса и e-mail адресу аутора задуженог за кореспонденцију.

Сажетак. Уз оригиналан рад, ревијалне радове, саопштење, приказ болесника приложити сажетак обима 200 - 300 речи. За оригиналне радове сажетак треба да има следећу структуру: Увод, Циљ рада, Метод, Резултати, Закључак; сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус који почиње болдованом речи.

Навести најважније резултате (нумеричке вредности), статистичке анализе и ниво значајности. За приказе болесника сажетак садржи следеће: Увод, Приказ болесника, Закључак; сегменте такође писати као посебан пасус који почиње болдованом речи. За остале типове радова сажетак нема посебну структуру.

Кључне речи. Испод сажетка навести три до шест кључних речи.

Превод на енглески језик. На посебној страници навести наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима, званичан назив установа на енглеском језику, место и државу.

Упутство за сажетак се односи и на превод (Abstract) са кључним речима (Key words), односно са следећом структуром: Introduction, Aim, Method, Results, Conclusion. За приказе болесника је следећа структура: Introduction, Case reporte, Conclusion.

Структура рада. Наслови и поднаслови се пишу великим и малим словима и болдовано. Оригинални и ревијални радови садрже: увод, циљ рада, метод, резултати, дискусија, закључак, литература. Приказ болесника садржи: увод, приказ болесника, дискусија, литература. Не треба користити имена болесника, иницијале или бројеве историја болести, нарочито у илустрацијама. Користити само стандардне скраћенице. Пун назив са скраћеницом у загради навести код првог помињања у тексту.

Увод садржи веома јасну хипотезу или посебан проблем који аутор истражује. Полази се од општепознатих ставова или знања, преко савремених сазнања и проблема, образлаже се шта је аутор одлучио да истражи и креће се од општих ка посебним чињеницама. Не износити опширна разматрања о предмету рада и не износити податке или закључке из рада о коме се извештава.

Циљ рада треба да има јасно дефинисану намеру аутора.

Метод треба да садржи дизајн и план истраживања, извор података, формирање узорка, време и место истраживања, инструменте и значај истраживања.

Статистичке методе који се користе у истраживању ради обраде резултата, треба јасно дефинисати и навести; не треба заборавити да су статистичке анализе само неопходан алат који није сам себи циљ, већ служи извођењу доказа за ауторове претпоставке или тврдње.

Резултати су у функцији хипотезе или истраживања појединих проблема; добијена статистичка сигнификантност треба да буде јасно истакнута. Приказати их логичким редоследом у тексту, табелама и илустрацијама. У тексту нагласити или сумирати само значајна запажања.

Дискусија укључује процену вредности и интерпретацију добијених резултата у односу на циљ истраживања, као и поређење добијених резултата са већ публикованим, њихове теоријске и практичне импликације и сугестије за будућа истраживања. Потребно је истаћи шта је ново добијено спроведеним истраживањем и установити повезаност са уводом и циљем истраживања. Дискусија, за разлику од увода, тече од општег ка посебном закључивању и обезбеђује тумачење и значајност добијених резултата (анализа и синтеза); избегавати понављање добијених резултата.

Закључак треба да садржи јасне и образложене чињенице у краткој форми. Повезати их са циљевима рада, али избегавати несумњиве тврдње и закључке које подаци из рада не подржавају у потпуности.

Графикони, схеме (цртежи)

Графиконе израђивати у програму *Power Point* (не увозити ни линковати у *Power Point* из других програма) а схеме радити у програму *Corel Draw H3* или ранијој верзији (не увозити ни линковати у *Corel Draw* из других програма), означити их арапским бројевима по редоследу појављивања у тексту и навести назив. Сви подаци се куцају у фонту *Times New Roman*. И графиконе и схеме доставити уз рад у електронском облику и наведеном формату, а у раду назначити место где графикони или схеме треба да буду (нпр. графикон 1..., схема 1... црвеним словима). Коришћене скраћенице објаснити у легенди испод.

Табеле

Све табеле радити у програму *Word* (не увозити нити линковати у *Word* из других програма), са проредом 1 (*single*). Обележавати их арапским бројевима редоследом навођења у тексту и свакој дати кратак наслов. И табеле доставити уз рад у електронском облику и наведеном

формату, а у раду назначити место где табеле треба да буду (нпр. табела 1.) црвеним словима. Скраћенице у табели објаснити фуснотом испод табеле (не у заглављу).

Ако се користе туђи подаци, обавезно их навести као и сваки други податак из литературе.

Фотографије

Означавати се арапским бројевима редоследом навођења у тексту (слика 1) и са називом. Фотографије снимати дигиталним фотоапаратом или скенирати са резолуцијом 300 *dpi* и приложити уз рад одвојено а у раду назначити место где слика треба да буде (нпр. слика 1... црвеним словима). Уколико је слика већ негде објављена, цитирати извор.

Литература. Референце означити арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Референце треба да буду новијег датума и не старије од 5 год. Избегавати коришћење сажетака као референце. Поред страних, цитирати и домаће ауторе. Референце се цитирају према Ванкуверским правилима, који је успоставио Међународни комитет уредника медицинских часописа (<http://www.icmje.org>). Примере навођења публикација чланака, књига и других монографија можете пронаћи на интернет страници: [http:// www.nlm.nih.gov/bds/uniform_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bds/uniform_requirements.html)

Приликом навођења литературе веома је важно придржавати се поменутог стандарда, јер је то један од три најбитнија фактора за индексирање приликом класификације научних часописа.

Рок за доставу радова

• 15. јануар 2012

за Вол 18(1-2) који излази маја 2012.

• 31. март 2012

за Вол 18(3-4) који излази септембра 2012.

Молимо ауторе да се строго придржавају Упутства ауторима и рокова!

Радове слати на адресу: omprm@bvcom.net

General Practice is a scientific journal of Serbian Medical Society. Journal considers articles on all aspects of primary health care, written by doctors engaged in General practice - Family medicine, and other health and health-related professionals. Journal publishes original researches, study reports, systematic reviews, educative articles, case reports, and articles on history of medicine, comments and letters to editor and other articles.

Authors are required to confirm that article is unpublished previously.

All papers published in *General Practice* are subject to peer review.

General instructions

Authors should submit their papers in electronic form, as WORD (.doc) file in Serbian language and authors from other countries in English language.

Technical requirements are as follows: Paper size A4 in portrait orientation; all margins 25 mm; font *Times New Roman*, size 12, text alignment left; first line indented by 10 mm; without hyphenation. For special characters use symbol font.

The pages of the main text should be numbered consecutively, (including title page), in the footer. Sentences should be brief and clear. For medicaments only use non-proprietary names. For designation of devices use manufacturer's designation. Manufacturer and his location should be bracketed. Special expressions and symbols should be written clearly, with appropriate use of subscript and superscript. Use widely accepted symbols and abbreviations. Abbreviations should be preceded by the full text at the first appearance.

All measures should be reported in SI units.

Title page: The first page of the manuscript should provide as follows:

Title of the study (without abbreviations)

Full names and titles of the author and co-authors, with indexes.

Institution, city and country of residence for authors and co-authors, indexed accordingly to name indexes

Full name, contact address, phone/fax number and e-mail of the corresponding author (at the bottom of the page).

Abstract: Abstracts are required as addition to original researches, study reports, systematic reviews, and case reports. Abstract should not exceed 300 words

Abstracts to original researches should be organized as follows: background of the study; aim of the study; materials and methods; results; conclusion.

Include the most important numerical values, applied statistical analyses and significance level, in detail sufficient to support the conclusions;

Each segment should be written as separate paragraph, with the first word written *bold*

Abstract to case reports should be organized as follows: Introduction; Conclusion.

The other types of papers do not require specific organization of the abstract

Key words: Authors are asked to provide 3-10 key words defining the essential content of the manuscript, at the end of the abstract.

Structure of the manuscript. Titles and subtitles should be written in bold and preceded by an extra space

Original researches and systematic reviews should be organized as follows: introduction; aim; materials and methods; results, discussing; conclusion; references.

Case reports should be organized as follows: introduction; presentation of the case; discussion; references. Do not use name or initials of the patient.

Introduction: Clearly explains the hypothesis, or defines the problem that is the subject of the research. Do not use the data or conclusions of your research in this part of the paper.

Aim of the study should be defined precisely and clearly.

Method: explains design and plan of the research, sources of data, organizing of the sample, time and place of the researching, instruments and significance of the research

Applied statistical analyses should be clearly cited and defined. Keep in mind that statistical analysis is no more than a tool for proving of the author's hypothesis.

Results: Results should be presented within the frame of the hypothesis or research of the problem. They should be presented as logical sequence, preferably in the form of tables or charts, with emphasized statistical significance. Only the most important observations should be presented or summarized in the text.

Discussion: Discussion comprises interpretation and evaluation of the research, by comparing of the data with already published ones, and theoretical and practical implications and suggestions for the future researches.

Emphasis should be on the originality of the data and contribution to the general knowledge and linking with introduction and the aim of the research

Conclusion: Presents clear and explained facts of research in short and connects them with the aim of the research. Conclusion must be supported by the data obtained in the research.

Illustrations, tables and photos should be submitted separate from the main text. Preferable program for creating *charts* is *PowerPoint*, and for creating *figures*, we recommend *Corel Draw* program. *Tables* should be created in *MSWord*, using single spacing. Preferable resolution for *photos* is 300 dpi, in .jpg format. Each item should be numbered according to the order they appear in the text. Legends for charts, figures, tables and photos should be written using *Times New Roman* font. All used abbreviations should be explained in the legend.

In the main text, mark the place for inserting illustrations and tables in font color red (i.e. Table 1 etc).

References should be in the 1997 Vancouver style <http://www.icmje.org>, in the order made in the text and numbered accordingly. These numbers should be inserted in superscript on each occasion a reference is cited. Numbered references should appear in separate page at the end of the paper. All measures should be reported in SI units. Sample references are available at http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

This standard is one of the three most important factors for indexing in classification of scientific journals.

Deadlines for manuscript submission

January 15th for volume released in May

March 31st for volume released in September

Submission deadline cannot be postponed

Articles should be submitted at ompm@bvcom.net

