

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.