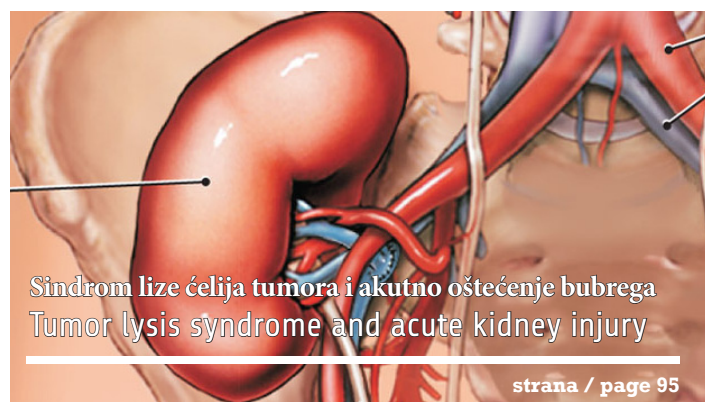
**STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE**

Uticaj veličine izliva u kolenom zgloboju na funkcionalnu sposobnost, intenzitet bola i obim fleksije kod pacijenata sa primarnom osteoartrozom kolena
Influence of the amount of outpour in knee joint on functional ability, pain intensity and flection range in patients with primary knee osteoarthritis

strana / page 84

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

Sindrom lize ćelija tumora i akutno oštećenje bubrega
Tumor lysis syndrome and acute kidney injury

strana / page 95

KOMENTAR / COMMENT

Oktobar, mesec pravilne ishrane

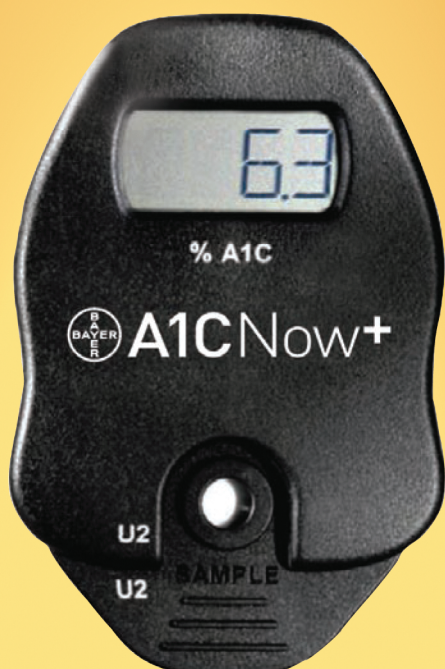
strana / page 107

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

Učestalost niskih vrednosti HDL-a kao faktora rizika kod pacijenata sa STEMI	The incidence of low HDL levels as risk factor in patients with STEMI
strana / page 79	

IZVEŠTAJ SA KONGRESA / CONFERENCE REPORT

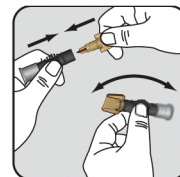
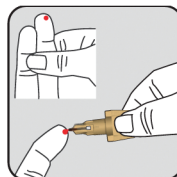
10. Kongres Evropskog udruženja za kliničku farmakologiju i lekove, 26-29.06.2011., Budimpešta	10th Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 26-29.06.2011., Budapest
strana / page 106	



Bayer A1C Now+

Karakteristike

- » Preciznost u skladu sa zahtevima NGSP standarda
- » Svaki aparat je fabrički kalibrisan, što znači da nema potrebe za dnevnim kalibrisanjem i održavanjem aparature
- » Može se čuvati na sobnoj temperaturi 4 meseca
- » Potrebno je samo 5ul kapilarne krvi
- » Rezultati gotovi za 5 minuta
- » Može se koristiti u većem broju ordinacija
- » Portabilan aparat
- » Dostupna pakovanja od 10 i 20 analiza
- » Jednostavan postupak izvođenja analize



Brzo. Jednostavno. Precizno.

Za detaljne informacije
možete se obratiti

Generalnom distributeru

MEDINIC

011/304-77-44



Bayer HealthCare
Diabetes Care

 **A1C Now+**
MULTI-TEST A1C SYSTEM

OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia

IZDAVAČI / PUBLISHERS

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji
Podružnica Srpskog lekarskog društva, Čuprija
Društvo za neuronauke "Sozercanje iz Šumadije",
Kragujevac
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
in Cuprija, Serbia
Regional Section of Serbian Medical Society,
Cuprija, Serbia
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije",
Kragujevac, Serbia

GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF

Dr sc. med. Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR

Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS

Prof. dr Isidor Jevtović, Čačak (SRB)
Prof. dr Vladimir Jurišić, Kragujevac (SRB)
Dr Slobodan Gajić, Čuprija (SRB)

UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD

Prof. dr Rade Babić, Beograd (SRB)
Prof. dr Vlasta Damjanov, Beograd (SRB)
Prof. dr Nebojša Krstić, Kosovska Mitrovica (SRB)
Prof. dr Dragan Milovanović, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Budimka Novaković, Novi Sad (SRB)
Prof. dr Milija Pavićević, Podgorica (MNE)
Prof. dr Branislav Petrović, Niš (SRB)
Prof. dr Dragan Ravanić, Kragujevac (SRB)
Prof. dr Branislav Todorović, Niš (SRB)
Prof. dr Dragan Velimirović, Beograd (SRB)
Doc. dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)
Doc. dr Katarina Ilić, Beograd (SRB)
Doc. dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)
Doc. dr Vesna Škodrić Trifunović, Beograd (SRB)
Doc. dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)
Prim dr Miomir Pušac, Banja Luka (BIH)
Mr sc. med. dr Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)
Dr Jovan Delić, Čuprija, (SRB)
Dr Predrag Drenovaković, Čuprija (SRB)
Dr Petar Vuković, Split (HRV)

IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL

Inž Sao. Miroslav Pešić, Čuprija (SRB)
Dr Dragan Bogdanović, Despotovac (SRB)
Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)
Ecc Vladan Arsić, Jagodina (SRB)
Prof. dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)
Prof Dr Snježana Pejičić, Banja Luka (RS)
Steven Hall, Ph.D., Cheshire (GBR)

REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF

Dr Ivica Jocić
Mr sc. med. dr Vladan Vlajković
Inž El. Vladimir Tomić
Sanja Mihajlović

LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING

Prof. Zorica Marinković

PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING

Prof. Nevena Šimšić

DIZAJN I TEHNIČKA OBRADA / DESIGN

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

ŠTAMPARIJA / PRESS

Štampa se ćirilicom i latinicom
Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION

Izlazi tromesečno / Published quarterly
Za pravna lica 4000,00 dinara
Za fizička lica 2000,00 dinara
Foreign Countries 50,00 Euros

ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija
PONS Medicinski časopis
35230 Čuprija, Miodraga Novakovića 78, SRBIJA
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"
PONS Medical Journal
35230 Cuprija, Miodraga Novakovica 78, Serbia

TELEFON / PHONE

+381 (0)35/847-00-36, +381 (0)35/847-32-89

FAX

+381 (0)35/847-05-59

E-MAIL

redakcija@ponsjournal.info

SAJT / HOME PAGE

www.ponsjournal.info

INDEXED / ABSTRACTED

SCIndeks, Index Copernicus

ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE

- Učestalost niskih vrednosti HDL-a kao faktora rizika kod pacijenata sa STEMI /
The incidence of low HDL levels as risk factor in patients with STEMI
Nataša Vukanović, Srđan Milanov, Aleksandra Dimitrijević, Goran Davidović..... 79

STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE

- Uticaj veličine izliva u kolenom zglobovima na funkcionalnu sposobnost, intenzitet bola i obim fleksije kod
pacijenata sa primarnom osteoartrozom kolena / Influence of the amount of outpour in knee joint on func-
tional ability, pain intensity and flexion range in patients with primary knee osteoarthritis
Jelena Krstić, Sandra Živanović..... 84

- Značaj abdominalne muskulature kod dece sa skoliozom /
Importance of abdominal musculature in children with scoliosis
Dragan Komnenić, Dragan Stanojević, Milorad Jevtić, Dragan R. Milovanović, Sandra Nikolić..... 89

PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE

- Sindrom lize ćelija tumora i akutno oštećenje bubrega /
Tumor lysis syndrome and acute kidney injury
Dejan Petrović, Dragan Milovanović, Aleksandra Nikolić, Predrag Đurđević, Marina Petrović.....95

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT

- Miksom srca / Cardiac myxoma
Šipić Maja, Stolić Radojica, Mitić Javorka i ost./et al.....99

ISTORIJA MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE

- Istorijat infuzija / History of infusion
Dragana Dragaš i Dragan R. Milovanović.....103

ИЗВЕШТАЈ СА КОНГРЕСА / CONFERENCE REPORT

10. Конгрес Европског удружења за клиничку фармакологију и лекове, 26-29.06.2011., Будимпешта/
10th Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 26-29.06.2011., Budapest
Доц. др Ђорђевић Наташа.....106

КОМЕНТАРИ / COMMENTS

- Октобар, месец правилне исхране
Др сц. мед. Драгутин Арсић..... 107

НАЈАВА ДОГАЂАЈА / MEETING ANNOUNCEMENT

- Конгрес радиолога Србије 2011, Златибор, 13-16. Новембра 2011. /
Serbian Radiology Congress, Zlatibor, 13-16.11.2011. Serbia
Удружење радиолога Србије, Српско лекарско друштво.....108

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /
Instructions for authors for the preparation of manuscripts.....109
-

Učestalost niskih vrednosti HDL-a kao faktora rizika kod pacijenata sa STEMI

Nataša Vukanović, Srđan Milanov, Aleksandra Dimitrijević,
Goran Davidović

Koronarna jedinica, Centar za kardiologiju, Interna klinika, KC Kragujevac, Kragujevac /
Coronary Unit, Center for Cardiology, Internal Clinic, KC Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 20.05.2011

PRIHVACEN / ACCEPTED 30.08.2011

APSTRAKT

Cilj. HDL (lipoprotein velike gustine) je najmanja lipo-proteinska partikula koja ima kardioprotektivno dejstvo zahvaljujući svojim brojnim ulogama. U akutnom koronarnom sindromu (AKS) i do 80% pacijenata ima niske vrednosti HDL-a što ukazuje na njegov značaj kao nezavisnog faktora rizika za razvoj AKS-a. Cilj rada je da se ispita učestalost niskih vrednosti HDL-a kod pacijenata sa dijagnozom STEMI (infarkt miokarda sa ST elevacijom) kao i njihov odnos sa drugim faktorima rizika za akutni koronarni sindrom.

Metod. Retrospektivnom studijom je obuhvaćeno 200 pacijenata sa dijagnozom infarkta miokarda sa ST elevacijom, lečenih u Koronarnoj jedinici u periodu od 01.12.2009. do 01.12.2010. godine. Analizirani su anamnestički i laboratorijski verifikovani podaci o prisustvu faktora rizika za akutni koronarni sindrom prikupljeni iz istorija bolesti i koronarnih listova.

Rezultati. Studija je pokazala da je 66% pacijenata sa dijagnozom infarkta miokarda sa ST elevacijom imalo niske vrednosti HDL-a, među kojima je bilo 76,5% muškaraca i 23,5% žena. U uporednoj analizi, visoku statističku značajnost pokazale su niske vrednosti HDL-a udružene sa: visokorizičnim vrednostima indeksa ateroskleroze, poželjnim vrednostima

Zaključak. Niske vrednosti HDL-a su vodeći faktor rizika za AKS-STEMI (akutni koronarni sindrom-infarkt miokarda sa ST elevacijom) u posmatranom uzorku pacijenata sa dijagnozom STEMI, češće su prisutne kod muškaraca nego kod žena.

Ključne reči: lipoproteini, LDL; akutni koronarni sindrom; faktori rizika; miokardna infarkcija; incidenca.

The incidence of low HDL levels as a risk factor in patients with STEMI

ABSTRACT

Objective. High-density lipoproteins are the smallest lipoprotein particles with cardioprotective effect based on their numerous roles. In acute coronary syndrome up to 80% of patients have a low high-density lipoprotein level which indicates its importance as an independent risk factor. The aim of this study is to determine the incidence of low high-density lipoprotein levels in patients with diagnosed ST elevation myocardial infarction, as well as identifying correlation between high-density lipoprotein and other risk factors for acute coronary syndrome.

Method. Retrospective study included 200 patients with diagnosed ST elevation myocardial infarction, hospitalized in Coronary Unit, from 01.12.2009. to 01.12.2010. We analyzed anamnesis and laboratory verified data were taken from the patient protocols and coronary lists.

Results. The study has shown that 66% of patients with diagnosed ST elevation myocardial infarction had low high-density lipoprotein levels, of whom 76,5% were males and 23,5% were females. In comparative analysis of low high-density lipoprotein levels and other risk factors, high statistical significance was shown between low high-density lipoprotein levels and: high-risk levels of atherosclerotic index, desirable low-density lipoprotein (LDL) levels, desirable total cholesterol levels and high levels of total cholesterol/HDL ratio.

Conclusion. Low high-density lipoprotein levels are the main risk factor for acute coronary syndrome in the observed sample of patients with diagnosed ST elevation myocardial infarction, and they are more frequent in males than in females.

Key words: lipoproteins, LDL; acute coronary syndrome; risk factors; myocardial infarction; incidence.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Nataša Vukanović, Vladimira Mičića, 34000 Kragujevac, Tel. 0346357112, E-mail: nvukanovic75@gmail.com

Natasa Vukanovic, MD, Vladimira Micica, 34000 Kragujevac, Serbia. Phone: *381346357112, E-mail: nvukanovic75@gmail.com

UVOD

Lipidi se u cirkulaciji nalaze u obliku lipoproteinskih molekula koji se međusobno razlikuju prema količini lipida i apoproteina, i dele na 5 frakcija. HDL čestice su najmanje lipoproteinske partikule, dijametra 5-15 nm. HDL sadrži oko 50% apolipoproteina i ima najveću gustinu od svih lipoproteina. Glavni apolipoproteini HDL čestice su apo A-I i apo A-II. Približno 60% HDL-a sadrži apo A-I i apo A-II, a ostatak sadrži samo apo A-I. HDL je najmanja i najgušća lipoproteinska čestica jer protein čine 50% ukupne mase HDL-a. Postoje dve klase HDL-a: HDL2 i HDL3, od kojih je HDL2 veća i sadrži više lipida nego HDL3. Razlike u veličini čestice uglavnom zavise od broja apolipoproteinskih molekula i zapremine holesterolskih estara u jezgru.

Osnovna uloga HDL-a je preuzimanje holesterola iz perifernih tkiva na njegovom povratnom transport u jetru, u hepatocite, gde se on dalje metaboliše ili ulazi u sastav drugih lipoproteinskih čestica. Pored toga, HDL ima i antioksidativno dejstvo (štiti LDL čestice od slobodnih kiseoničnih radikala i posledičnog stvaranja oksidisanih LDL čestica), antiinflamatorno dejstvo (sprečava adheziju monocita na endotelne ćelije, suprimira ekspresiju VCAM, ICAM, E-selektina i IL-8 u kulturi endotelnih ćelija), anti-trombogeni efekat (smanjuje ekspresiju tkivnih faktora i selektine, nishodne regulacije trombina koji nastaju preko ciklusa protein-C, utiče na direktnu i indirektnu inhibiciju agregacije trombocita), pospešuje korekciju oštećenja endotela, pospešuje endotelnu funkciju.

Zahvaljujući ovim ulogama HDL čestice imaju kardioprotektivno dejstvo. Protektivni efekat HDL čestica se odnosi primarno na HDL2 subfrakciju i postiže se pri visokim vrednostima ovog lipoproteina. Za niske vrednosti HDL-a je dokazano da predstavljaju nezavistan faktor rizika za nastanak ateroskleroze i kardiovaskularnih bolesti, pre svega akutnog koronarnog sindroma u kome i do 80% pacijenata ima niske vrednosti. Iako su brojne studije dokazale da su niske vrednosti HDL-a bitan faktor za nastanak kardiovaskularnih bolesti, u većini studija je potenciran efekat LDL čestica i sagledavan celokupan lipidni profil pacijenata. Cilj našeg rada je, stoga, primarno praćenje vrednosti HDL čestica kod pacijenata sa dijagnozom AKS-STEMI i njihov nezavistan efekat u odnosu na ostale faktore rizika.

BOLESNICI I METOD

Sprovedena je retrospektivna studija koja je obuhvatala 200 pacijenata sa dijagnozom AKS-STEMI. Svi pacijenti su lečeni u Koronarnoj jedinici, Centra za kardiologiju, Interne klinike KC Kragujevac u periodu između 01.12.2009. i 01.12.2010. Analizirani su anamnestički podaci o prisustvu faktora rizika za AKS kod pacijenata, kao i rezultati laboratorijskih analiza o nivou lipida u prvih 24h po prijemu pacijenata u Koronarnu jedinicu. Svi podaci su dobijeni iz istorija bolesti i koronarnih listova pacijenata uključenih u studiju.

Prema preporukama AHA – Američkog Udruženja za Srce, NIH – Nacionalnih Instituta za Zdravlje i NCEP – Nacionalnog Holesterol Edukacionog Programa, vrednosti HDL-a su podeljene prema riziku koji nose za razvoj kardiovaskularnih bolesti na: niske vrednosti ($<1,03$ mmol/L za muškarce i $<1,01$ mmol/L za žene) sa visokim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti; srednje (granične) vrednosti ($1,03/1,01 - 1,55$ mmol/L) i visoke vrednosti ($>1,55$ mmol/L) sa manjim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

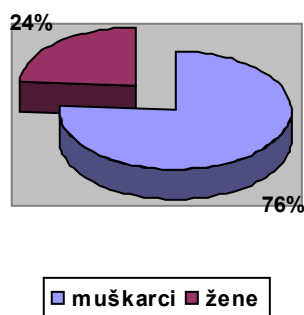
Osim vrednosti HDL holesterola praćeni su i drugi faktori rizika za AKS: pol i starost pacijenata, porodično opterećenje za kardiovaskularne bolesti, pušenje, hipertenzija, gojaznost, vrednosti triglicerida, LDL holesterola, ukupnog holesterola, indeks ateroskleroze (LDL/HDL), odnos ukupni holesterol/HDL.

U studiju nisu uključeni pacijenti sa dijagnozom STEMI koji boluju od dijabetesa zbog razlike u preporučenim vrednostima lipidnog profila koje važe za ove pacijente.

Podaci su statistički obrađeni u programu SPSS 8.0 for Windows pomoću χ^2 (Chi-square) testa.

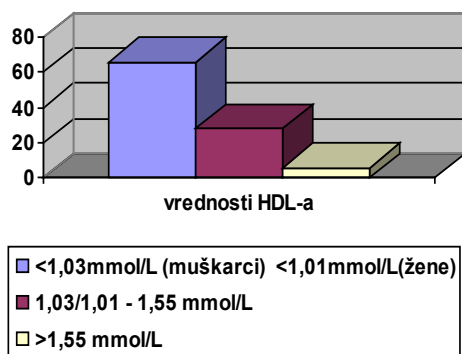
REZULTATI

Analiza strukture bolesnika prema životnoj dobi je pokazala da je najmlađi pacijent imao 35 a najstariji pacijent 88 godina, sa prosekom od 66,53 godina starosti. Najveći broj pacijenata sa dijagnozom STEMI je u grupi osoba starosti 71-80 godina (56%). Postoji značajna razlika prema polu pošto je od ukupno 200 lečenih pacijenata sa dijagnozom STEMI 131 muškarac (65,5%) primljen sa ovom dijagnozom, u odnosu na 69 žena (34,5%) (Slika 1).



Slika 1. Distribucija niskih vrednosti HDL-a kod pacijenata sa STEMI prema polu

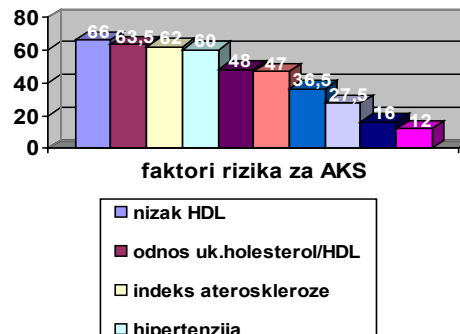
Od ukupno 200 pacijenata uključenih u studiju 133 (66%) je imalo niske vrednosti HDL-a ($\chi^2=11,560$; $df=2$; $p=0,000$) što ukazuje na visoku statistički značajnu zastupljenost niskih vrednosti HDL-a kao faktora rizika kod pacijenata sa STEMI (Slika 2). Postoji statistički značajna razlika i u zastupljenosti niskih vrednosti HDL-a prema polu jer je u posmatranom uzorku bilo 100 muškaraca (76,5%) u odnosu na 33 žene (23,5%) sa niskim vrednostima.



Slika 2. Distribucija niskih vrednosti HDL-a kod pacijenata sa STEMI

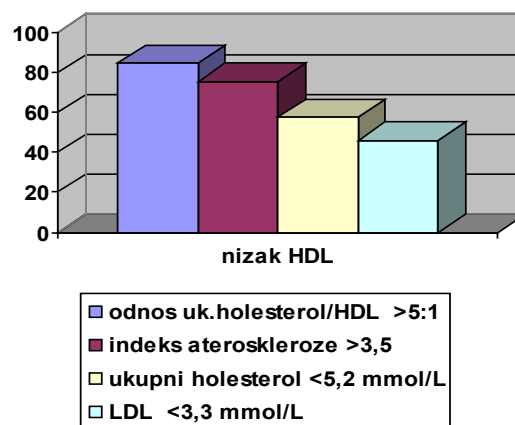
Od ostalih posmatranih faktora rizika, visoku statistički značajnu zastupljenost u posmatranom uzorku imali su hipertenzija (120 pacijenata – 60%), visoke vrednosti indeksa ateroskleroze ($>3,5$ – 124 pacijenata (62%)) i visoke vrednosti odnosa ukupni holesterol/HDL ($>5:1$ – 127 pacijenata (63,5%)). Što se tiče gojaznosti, najveći broj pacijenata pripada kategoriji predgojaznosti, BMI=25 – 29,9 kg/m² (56 pacijenata (28%)); a gojaznih pacijenata sa BMI >30 kg/m² je bilo 24 (12%) (Slika 3). Ostali faktori rizika pokazali su sledeću zastupljenost: pušenje (96 pacijenata – 48%), pozitivno porodično opterećenje za kardiovaskularne bolesti (94 pacijenata – 47%), visoke vrednosti LDL-a

(>4 mmol/L – 73 pacijenata – 36,5%), visoke vrednosti triglicerida (>2 mmol/L – 32 pacijenata – 16%), visoke vrednosti ukupnog holesterola ($>6,2$ mmol/L – 55 pacijenata – 27,5%) što nije pokazalo statističku značajnost.



Slika 3. Zastupljenost faktora rizika kod pacijenata sa STEMI

Upoređenjem odnosa niskih vrednosti HDL-a i drugih faktora rizika dobijeni su rezultati koji su pokazali da visoku statističku značajnost ima povezanost niskih vrednosti HDL-a sa: visoko-rizičnim vrednostima indeksa ateroskleroze ($>3,5$); poželjnim vrednostima LDL-a ($<3,30$ mmol/L); poželjnim vrednostima ukupnog holesterola ($<5,20$ mmol/L); visokim vrednostima odnosa ukupni holesterol/HDL ($>5:1$) što ukazuje na to da je najveći broj pacijenata imao niske vrednosti HDL-a pri normalnim vrednostima ostalih lipida izdvajajući ih kao nezavistan faktor rizika za AKS (Slika 4).



Slika 4. Odnos niskih vrednosti HDL-a i drugih faktora rizika

DISKUSIJA

Kod nekih osoba sa potpuno normalnim nivoima ukupnog holesterola i triglicerida, ustanovljeni su poremećaji samo u pojedinim vrstama lipoproteina, odnosno samo u njihovim subfrakcijama ili proteinskom delu. Za mnoge od ovih poremećaja dokazano je da su kao i manifestne hiperlipoproteinemije u direktnoj vezi sa nastankom ishemijske bolesti srca i ateroskleroze uopšte. Takvi poremećaji su nazvani normolipidemijske dislipoproteinemije.¹

Nizak nivo HDL-holesterola je vrlo čest poremećaj, zapravo najčešći lipoproteinski poremećaj, češći nego povišenje LDL-holesterola, s tim da približno kod jedne trećine slučajeva postoji kao izolovana pojava. Dokazano je da je sniženje HDL-holesterola nezavisni faktor rizika za nastanak koronarne bolesti i ateroskleroze. Izolovano niske vrednosti HDL-a postoje u nekim posebnim situacijama: pušenje, nedovoljna fizička aktivnost, gojaznost.¹

Porodična pojava izolovano niskih vrednosti takođe postoji i to uz potpuno normalne vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida i drugih vrste lipoproteina. Poremećaj se nasleđuje verovatno autozomno dominantno. Ove osobe nemaju nikakve subjektivne tegobe, i kod njih se pre razvitka ateroskleroznih promena, ne mogu ustanoviti nikakvi objektivni znaci bolesti.¹

Povezanost lipoproteina velike gustine (HDL)-holesterola i koronarne bolesti je prvi put uočena 1950-ih godina kada su Barr i Russ otkrili niske nivoe ovog lipoproteina kod pacijenata koji su preživeli infarkt miokarda.² Kasnije su brojne studije pružile čvrste dokaze o nezavisnoj ulozi HDL-a kao prediktora koronarne bolesti. Možda najznačajniji dokaz o značaju otkrivanju niskih vrednosti HDL-a je pružila interventna studija, the Helsinki Heart Study, koja je pokazala da podizanje nivoa HDL-a gemfibrozilom značajno smanjuje rizik od koronarne bolesti.^{2,3}

Koliko su česte izolovane niske vrednosti HDL-a? Ovo je pitanje na koje je bitno naći odgovor pošto vodiči Panela za Lečenje Odraslih (Adult Treatment Panel) Nacionalnog Holesterol Edukacionog Programa i Nacionalnih Instituta za Zdravlje ne daju preporuke o rutinskom određivanju vrednosti HDL-a kod pacijenata sa poželjnim nivoom ukupnog holesterola (<5,2 mmol/L). Da bi se ispitao ovaj problem analizirani su podaci 1000 pacijenata koji su podvrgnuti dijagnostičkoj koronarografiji u Johns Hopkins bolnici. Oni su otkrili značajan procenat pacijenata (34%) imao ukupan holesterol u optimalnom opsegu.

Kada je ova podgrupa podeljena na one sa i bez koronarne bolesti, 2 od 3 muškarca i 1 od 3 žene su imale niske vrednosti HDL-a (<1 mmol/L). Kod ovih pacijenata su i vrednosti LDL-holesterola bile normalne.^{2,4} Rezultati naše studije su pokazali da je poželjan nivo ukupnog holesterola (<5,2 mmol/L) imalo 48% pacijenata sa koronarnom bolešću tj. infarktom miokarda. U ovoj podgrupi 82,3% pacijenata je imalo niske vrednosti HDL-a, od toga 60 muškaraca i 19 žena. Slični rezultati su dobijeni i u Bostonu gde je skoro 80% pacijenata sa normalnim vrednostima ukupnog holesterola i angiografski dijagnostikovanom koronarnom bolešću imalo vrednosti HDL-holesterola manje od 1 mmol/L.⁵

Rezultati studije sprovedene u Španiji od januara 2004. do septembra 2007. godine, koja je obuhvatila 648 pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom pokazali su da je niske vrednosti HDL-a imalo 367 (56,6%) posmatranih pacijenata.⁶ Prema rezultatima naše studije 66% tj. 133 od 200 pacijenata koje smo uključili u studiju je imalo niske vrednosti HDL-a.

Da li prisustvo izolovano niskih vrednosti HDL-a može predvideti koronarnu bolest je jedno od pitanja postavljeno od strane istraživača uključenih u Framingham-sku studiju.

Kod 2400 pacijenata srednjih godina koje su pratili, otkrili su da je učestalost koronarne bolesti među muškarcima i ženama sa niskim vrednostima HDL-a upravo najveća kod onih koji imaju normalne vrednosti ukupnog holesterola.⁷ Prognostički značaj HDL-a za kardiovaskularne bolesti je nezavistan od vrednosti LDL-a, čak i kod pacijenata sa niskim vrednostima LDL-a. U prospektivnoj analizi, Physicians Health Study, najveći rizik za infarkt miokarda povezan sa niskim vrednostima HDL-a je uočen kod pacijenata sa normalnim ili poželjnim vrednostima ukupnog holesterola. Rezultati Procama studije pružili su slične podatke kojima je dokazano da je rizik za koronarnu bolest povezan sa niskim vrednostima HDL-a, bio nezavistan od trigliceridemije.^{6,8,9} Rezultati naše studije su pokazali da je najveći procenat naših pacijenata koji su imali niske vrednosti HDL-a imali vrednosti ostalih lipida u normalnom opsegu: LDL-holesterol (63,5%), ukupni holesterol (73,5%), trigliceridi (84%) što je u korelaciji sa rezultatima prethodnih studija i ukazuje na to da je najveći broj naših pacijenat imao izolovano niske vrednosti HDL-a.

Na osnovu našeg istraživanja i drugih istraživanja moglo bi se zaključiti sledeće:

Niske vrednosti HDL-a su snažan i nezavistan faktor rizika za AKS.

Niske vrednosti HDL-a su vodeći faktor rizika za AKS-STEMI u posmatranom uzorku pacijenata sa dijagnozom STEMI.

Niske vrednosti HDL-a su zastupljenije kod muškaraca nego kod žena.

Kod najvećeg broja pacijenata niske vrednosti HDL-a postoje pri normalnim vrednostima ostalih lipida što ukazuje na prisustvo izolovano niskih vrednosti HDL-a kao posebnog oblika normolipidemijske dislipoproteinemije u posmatranom uzorku pacijenata.

LITERATURA

1. Lepšanović L. Hiperlipoproteinemije. U: Kažić T, Ostojić M, ur. Klinička kardiovaskularna farmakologija. V izdanje. Beograd: Integra, 2009: 179-80.
2. Miller M, Kwiterovich PO Jr. Isolated low HDL-cholesterol as an important risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1990; 11(Suppl H): H9-H14.
3. Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *J Am Med Assoc* 1988; 260: 641-50.
4. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-68.
5. Miller M, Mead L, Kwiterovich PO, Pearson TA. Dyslipidemias with desirable plasma cholesterol levels and angiographically demonstrated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1-5.
6. Pinto X, Millan J, Munoz A, Corbella E, et al. A very high prevalence of low HDL cholesterol in Spanish patients with acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2010; 33: 418-23.
7. Abbott RD, Wilson PWF, Kannel WB, Castell WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction: the Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 207-11.
8. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willett WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-81.
9. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.

Uticaj veličine izliva u kolenom zglobu na funkcionalnu sposobnost, intenzitet bola i obim fleksije kod pacijenata sa primarnom osteoartrozom kolena

Jelena Krstić¹, Sandra Živanović²

1. Služba za zdravstvenu zaštitu odraslih, Dom zdravlja, Kragujevac / Adults' Health Care Unit, Primary Health Care Center, Kragujevac, Serbia

2. Reumatološka služba, Dom zdravlja, Kragujevac / Rheumatology Unit, Primary Health Care Center, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 02.06.2011

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 30.08.2011

APSTRAKT

Cilj. Osteoartritis kolena je degenerativno oboljenje koje uzrokuje intenzivne tegobe. Cilj rada je komparativna analiza kliničkih parametara kao što su intenzitet bola, izliv, obim fleksije i funkcionalna sposobnost kod bolesnika sa primarnom osteoartrozom (OA) kolena i determinisanje njihovog međusobnog odnosa.

Metod. Kod 88 bolesnika sa dijagnozom primarne osteoartroze kolena sprovedena je prospektivna studija u trajanju od godinu dana, pri čemu je rađen klinički pregled kolena, utvrđena je veličina izliva, obim fleksije, intenzitet bola određen ocenom bolesnika na VAS ("Visual Analogue Scale") i funkcionalna sposobnost izražena "Health Assessment Questionnaire – HAQ" indeksom.

Rezultati. Minimalni izliv je bio dijagnostikovao kod 34,1% pacijenata, srednji kod 22,7% a značajan kod 4,5%. Ocene intenziteta bola su bile u korelaciji sa veličinom izliva ($r=0,238, p=0,025$) i HAQ indeksom ($r=0,502, p<0,001$), a u negativnoj korelaciji sa obimom fleksije ($r=-0,346, p=0,001$). Najveća ocena intenziteta bola je bila kod pacijenata sa značajnim izlivom 70 (60-95) ($p=0,014$). Srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika sa značajnim izlivom je bila 90 (82,5-90°) ($p<0,001$), a HAQ indeksa 1,99 (1,49-2,30) ($p=0,078$). HAQ index je zavisio od veličine izliva i pokazivao je pozitivnu korelaciju sa ovim parametrom ($p=0,014$).

Zaključak. Umeren ili značajan izliv dovode do povećanja bola u zglobu kolena kod bolesnika sa dijagnozom primarne osteoartroze kolena. Bolesnici sa većom funkcionalnom nesposobnošću imaju intenzivniji bol, značajan izliv i znatno limitirane pokrete. Funkcionalna sposobnost bolesnika je manja sa porastom izliva u zglobu kolena.

Ključne reči: zglob kolena; osteoartritis; sinovijalna tečnost; merenje bola; evaluacija invaliditeta.

Influence of the amount of outpour in knee joint on functional ability, pain intensity and flexion range in patients with primary knee osteoarthritis

ABSTRACT

Objective. Knee osteoarthritis is a degenerative disease which induces intensive difficulties. Comparative analysis of clinical parameters as pain intensity, flexion range, functional ability in patients with primary knee osteoarthritis, and determination of their inter-correlation.

Method. In 88 patients with diagnosis of primary knee osteoarthritis were submitted to prospective study which lasted one year, where patients received clinical exam of the knee, values of the amount of outpour were determined, as well as flexion range, intensity of pain expressed on VAS ("Visual Analogue Scale") and functional ability expressed by HAQ – Health Assessment Questionnaire index.

Results. Minimal fluid was diagnosed in 34,1% , medium in 22,7%, large in 4,5% of patients. The score on pain VAS was correlated with HAQ index ($r=0,502, p<0,001$), and was not in correlation with size of flexion ($r=-0,346, p=0,001$). The highest score on VAS was registered in patients with significant outpour 70 (60-95) ($p=0,014$). Average value of flexion at patients with significant outpour was 90 (82,5-90°) ($p<0,001$), HAQ index 1,99 (1,49-2,30) ($p=0,078$). HAQ index depended on the amount of outpour and showed positive correlation with this parameter ($p=0,014$).

Conclusion. Moderate and significant joint fluid lead to increase of intensity of pain. Patients with larger functional disability had more intensive pain, significant outpour and significantly limited motion. Functional ability of patients is smaller with the increase in knee fluid.

Key words: knee joint; osteoarthritis; synovial fluid; pain measurement; disability evaluation.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dr Jelena Krstić, Grada Sirena 22/35, 34000 Kragujevac, Tel. 0611830226, Faks 034323541, E-mail: drjelenakrstic@hotmail.com

Jelena Krstić, MD, Grada Sirena 22/35, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: *381611830226, Fax: *38134323-541, E-mail: drjelenakrstic@hotmail.com

UVOD

Osteoartroza (OA) kolena je degenerativno oboljenje zglobova progresivnog karaktera¹, češće kod žena nego kod muškaraca, i češće u starijem životnom dobu². Periodično, zbog sekundarno nastale inflamacije i proliferacije sinovijalne membrane, može nastati otok koji takodje uzrokuje intenzivne bolove i ograničene pokrete u kolenu i remeti svakodnevne aktivnosti³.

U početnom stadijumu bol je prisutan pri dužem hodu ili stajanju – tokom upotrebe zglobova, a kasnije u uznapređovalom stadijumu bolesti, zbog sinovijalne inflamacije, bol je prisutan kako pri naporu tako i u miru⁴. Naročito je karakteristična tada pojava noćnih bolova u miru, tokom spavanja. Javljaju se ograničeni pokreti zahvaćenih zglobova sa posledničnim skraćanjem okolnih mišića usled uznapređovalosti procesa odnosno reaktivne zapaljenske reakcije. Nastali deformiteti i ograničena pokretljivost ekstremiteta značajno remete obavljanje svakodневnih aktivnosti, i ovakvi pacijenti postaju veoma brzo sa ograničenim radnim sposobnostima i ekonomski predstavljaju veliki problem društva u kojem žive⁵. Ovi troškovi se odnose na efekte funkcionalne nesposobnosti, troškove komorbiditeta kao i troškove lečenja.

Praćenje jednog hroničnog oboljenja i njegove progresije zasnovano je na praćenju simptoma i subjektivnih pokazatelja za procenu stanja i funkcionalne sposobnosti - baziranih na percepciji. Visok nivo bola i nizak nivo funkcionalne sposobnosti, kako je navedeno, utiče na smanjenje kvaliteta života, radnu i socijalnu sposobnost⁶.

U procesu lečenja od osnovnog značaja je formiranje cilja lečenja. U tom smislu neophodno je što približnije odrediti koji faktori najviše doprinose pojavi simptoma ili su sa njima u vezi, i utvrditi njihov uticaj na intenzitet sa jedne strane, a time i na funkcionalnu sposobnost sa druge strane⁷.

Tako se stvaraju preduslovi da se u procesu lečenja može sprovesti prioritizacija, odnosno izdvajanje onih simptoma ili faktora koji najviše utiču na funkcionalnu sposobnost, i posledično na kvalitet života, i da se njima u procesu lečenja posvetiti najveća pažnja. Značaj determinisanja cilja i prioriteta u procesu lečenja nije samo sa dijagnostičkog aspekta ili subjektivnog aspekta pacijenta, već omogućava i dalje procene efikasnosti i troškova sprovedenih različitih medicinskih intervencija⁸. Sve veće usmeravanje na zadovoljstvo korisnika zdravstvene zaštite, na smanjenje troškova lečenja, na produženje životnog veka bolesnika, sa što većim brojem godina

kvalitetnog života^{6,7} - ukazuje na višestruku opravdanost i značaj ove i sličnih studija.

Cilj naseg rada je komparativna analiza kliničkih parametara kao što su intenzitet bola, izliv, obim fleksije i funkcionalna sposobnost kod bolesnika sa primarnom osteoartrozom (OA) kolena, i determinisanje njihovog međusobnog odnosa, odnosa BMI (Body mass indexa) i veličine izliva, kao i odnosa jačine bola i kvaliteta sna, tj. pojave noćnog buđenja.

BOLESNICI I METOD

Studija je rađena u periodu od godinu dana, prospektivna, na Vojno Medicinskoj Akademiji-Beograd. Studija je sprovedena uz odobrenje Etičkog komiteta.

Analizom je obuhvaćeno 88 bolesnika, dvadeset muškaraca i 68 žena, sa dijagnozom primarne osteoartroze kolena, koji su odabrani prema kriterijumima ACR (American College of Rheumatology)⁹, i koji su imali prve simptome bolesti najmanje šest meseci pre početka studije.

Kriterijumi za isključenje bolesnika iz istraživanja su bili: bolesnici sa povredom kolena šest meseci pre uključivanja u istraživanje, bolesnici sa totalnom ili parcijalnom endoprotezom ili osteotomijom kolenog zglobova, bolesnici sa urađenom artroskopijom kolenog zglobova poslednjih godinu dana, bolesnici koji su primili intraartikularno kortikosteroid ili hondroprotektiv poslednje četiri nedelje pre uključivanja u istraživanje.

Kod 88 bolesnika koji su ispunili kriterijume za uključivanje u studiju, izračunat je BMI (Body mass index), urađen je klinički pregled kolena, pri čemu je utvrđen obim izliva, i isti je stepenovan kao: minimalan, umeren i značajan. Utvrđen je obim fleksije - izmeren goniometrom i izražen u stepenima, intenzitet bola je određen ocenom bolesnika na VAS skali (Visual Analog Scale)⁸. Funkcionalna sposobnost je izražena HAQ (Health assessment questionnaire) indexom pomoću upitnika za procenu zdravstvenog stanja^{10,11,12}:

- ocena 1 – umerena nesposobnost
- ocena 2 – teža nesposobnost
- ocena 3 – potpuna fizička nesposobnost koja zahteva tuđu pomoć i procenjen je intenzitet noćnog bola, koji remeti san, pomoću verbalne skale.

U obradi dobijenih rezultata korišćene su deskriptivne

statistike; mere varijabiliteta su standardna devijacija, medijana, kvantili. Za ispitivanje normalnosti raspodele obeležja korišćeni su testovi Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilk. Poređenje srednjih vrednosti dvaju populacija rađeno je pomoću nezavisnog t testa i Mann-Whitney-evog testa. Zavisnost kategorijskih promenljivih rađena je pomoću Hi-kvadrat testa. Zavisnost neprekidnih promenljivih ispitivana je pomoću Spearman-ovog koeficijenta korelacije. Linearna regresija je korišćena za ispitivanje zavisnosti neprekidne promenljive od drugih promenljivih.

REZULTATI

Klinički pregled je urađen kod 88 bolesnika, 20 (22,7)% muškaraca i 68 (77,3)% žena sa primarnom osteoartrozom kolena.

Prosečna starost bolesnika je bila $69,97 \pm 9,37$ godina, a dužina trajanja OA kolena prosečno je iznosila $6,46 \pm 6,73$ godina.

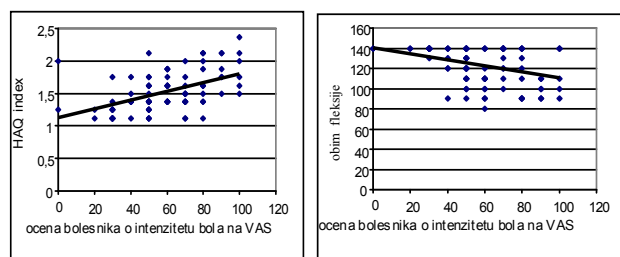
Srednja vrednost BMI ispitanika je iznosila $28,68 \pm 3,91$ kg/m². Optimalnu telesnu težinu ($BMI \leq 25$ kg/m²) imalo je 16 bolesnika (18,2%). Trideset devet (44,3%) bolesnika bilo je u granicama $25 < BMI \leq 30$ kg/m², a 33 (37,5%) je bilo gojazno ($BMI > 30$ kg/m²).

Kliničkim pregledom je utvrđen minimalan izliv kod 34,1% bolesnika, umeren kod 22,7%, značajan kod 4,5%, a bez izliva je bilo 38,6% bolesnika.

Ocene intenziteta bola su u korelaciji sa veličinom izliva ($r=0,238$, $p=0,025$) i HAQ indeksom ($r = 0,502$, $p=0,000$), a u negativnoj korelaciji sa obimom fleksije ($r = -0,346$, $p=0,001$). Najveća ocena intenziteta bola bila je kod pacijenata sa značajnim izlivom 70 (60-95) ($p=0,014$), 50 (30-70) sa minimalnim i sa umerenim izlivom 60 (50-80) (Tabela 1 i Slika 1).

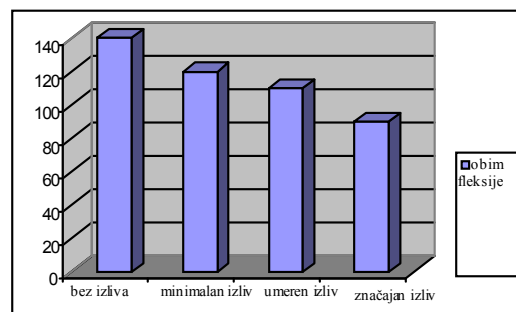
Tabela 1. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) ocene bolesnika o intenzitetu bola na VAS između bolesnika bez izliva, sa minimalnim, umerenim ili značajnim izlivom pri kliničkom pregledu i sa prisutnom ili odsutnom efuzijom i sinovitisom viđenih artrosonografskim pregledom

izliv	ocena bolesnika na VAS		
	medijana		
	25	50	75
odsutan	30	50	70
minimal	50	60	72,5
umeren	50	60	80
značajan	60	70	95
			$p = 0,014$



Slika 1. Povezanost srednjih vrednosti (medijana) ocene bolesnika na VAS bola sa obimom fleksije i vrednostima HAQ indexa

Srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika sa značajnim izlivom je bila 90 ($82,5-90$)° ($p=0,000$), sa umerenim 110 ($100-130$)°, sa minimalnim izlivom 120 ($110-140$)° (Slika 2).



Slika 2. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) obima fleksije kolena između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili značajno prisutan pri kliničkom pregledu

Srednja vrednost HAQ indeksa kod bolesnika sa odsutnim kliničkim izlivom je bila $1,37$ ($1,21-1,75$), sa minimalnim takođe $1,37$ ($1,37-1,62$), sa umerenim $1,62$ ($1,37-1,75$) i sa značajnim $1,99$ ($1,49-2,30$) ($p = 0,078$) (Tabela 2).

Prosečna vrednost HAQ indexa kod bolesnika sa osteoartrozom kolena je iznosila $1,52 \pm 0,30$.

Tabela 2. Poređenje srednjih vrednosti (medijana) HAQ indeksa između bolesnika kod kojih je izliv odsutan, minimalno, umereno ili značajno prisutan pri kliničkom pregledu

Izliv	HAQ index						
	medijana						
	5	10	25	50	75	90	95
odsutan	1.12	1.12	1.21	1.37	1.75	2.00	2.12
minimal	1.12	1.12	1.37	1.37	1.62	1.87	2.05
umeren	1.12	1.25	1.37	1.62	1.75	2.10	2.12
značajan	1.37	1.37	1.49	1.99	2.30	.	.
							$p = 0,078$

DISKUSIJA

Osteoartroza predstavlja zajednički završni put za niz patoloških procesa na hrskavici.¹³

Glavni i vodeći klinički simptom kod osteartroze je bol.^{1,4} Intenzitet i dužina trajanja bola zavisi od stepena izraženosti patoloških promena. Utvrđeno je da postoje razlike u oboljevanju među polovima, kao i povezanost sa godinama života.² Osteoartroza predstavlja vodeći uzrok funkcionalne nesposobnosti i smanjenog kvaliteta života kod starijih.^{3,13}

Takođe su sprovedene studije u kojima je utvrđeno da postoji jaka povezanost BMI i pojave osteoartroze kolena koja je pod uticajem faktora sredine, a manje pod uticajem naslednih faktora.¹⁴ Rizikofaktori za koje se smatra da utiču na pojavu ili pogoršanje osteoartroze kolena su gojaznost, teže povrede, poslovi sa savijenim položajem kolena, kao i težak fizički rad.¹⁵

U našem istraživanju ispitivana je povezanost BMI i veličine izliva, povezanost izliva i obima fleksije, povezanost veličine izliva i jačine bola, povezanost funkcionalne sposobnosti i veličine izliva, funkcionalne sposobnosti i jačine bola, kao i uticaj bola na noćno buđenje odnosno kvalitet sna.

Za procenu bola od strane bolesnika, kao subjektivnog parametra, korišćene su dve skale¹⁶:

- procenu intenziteta bola u kolenu od strane bolesnika pomoću VAS za bol (0-100 mm) .

- procenu bola koji se javlja u toku noći i remeti san (noćni bol) od strane bolesnika, pomoću verbalne skale, gde je gradacija izvršena na sledeći način: nema noćnog bola; minimalan bol u toku noći; intermitentan bol i retko buđenje noću; jak, intermitentan ili kontinuiran bol koji remeti san; kontinuiran noćni bol, koji onemogućava san.

Među našim ispitanicima samo bolesnici sa ocenom većom na VAS od 30mm su imali ukočenost preko 30 minuta i noćne bolove. Bol ocenjen kao veći od 30mm na VAS remeti san kod 60/74 (81,08%) bolesnika, 25/74 (33,80%) se retko budilo, 30/74 (40,54%) često, a 5/74 (6,70%) nije moglo da zaspi zbog intenzivnog bola kolena.

Od ispitivanih bolesnika sa osteoartrozom kolena 81,8% je imalo veću telesnu težinu od optimalne, što se slaže sa rezultatima istraživača u drugim studijama.^{14,15}

Prosečne vrednosti BMI kod bolesnika sa minimalnim, umerenim i značajnim izlivom nisu se značajno razlikovale ($p=0,724$), što ukazuje da prekomerna telesna težina nije jedini faktor koji opredeljuje veličinu izliva u kolenom

zglobu, kod bolesnika sa osteoartrozom kolena .

Prisustvo izliva u kolenom zglobu se fizičkim pregledom lekara procenjuje i stepenuje u sledeće kliničke kategorije :

- odsutan otok kolena;
- minimalan otok kolena;
- umeren otok kolena;
- značajan otok kolena.

Kod naših bolesnika kod kojih pregledom nije nađen izliv ocena bola na VAS je bila najmanja i iznosila je 50 (30-70). Bolesnici sa minimalnim i umerenim izlivom su ocenili svoj bol nešto višom ocenom 60 (50-80), a bolesnici sa značajnim izlivom bol opisuju kao veoma jak i obeležavaju ga najvišim ocenama 70 (60-95) ($p = 0,014$).

Slične rezultate je objavila i studija Hilla sa saradnicima, koji zaključuju da umeren ili značajni izliv, koju su detektovali magnetnom rezonancom, dovode do intenzivnijeg bola kod osteoartroze kolena.¹⁷ Artroskopske studije takođe sugerišu da pojava izliva predviđa pogoršanje hondropatije, a samim tim i bola, u posttraumatskim patelofemoralnim oštećenjima¹⁶, kao i kod artroza kolena .

Sa porastom veličine zglobnog izliva pokreti fleksije u zglobu kolena su sve manjeg obima, a intenzitet bola sve veći ($r = - 0,346$, $p = 0,001$). Tako je srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika bez izliva bila maksimalna, 140°, dok je srednja vrednost obima fleksije kod bolesnika sa minimalnim izlivom 120 (110-140)°, sa umerenim 110 (100-130)°, a sa značajnim 90 (82,5-90)° ($p = 0,000$).

Utvrđeno je da je teže zdravstveno stanje zbog osteoartroze kolena, iskazano HAQ indeksom a procenjeno upitnikom Health Assessment Questionnaire, prezentovano intenzivnijim bolom, prikazanim ocenom na VAS skali ($r = 0,502$, $p = 0,000$) i da su ovi parametri veoma povezani. Slični rezultati su dobijeni i u istraživanju odnosa bola i funkcionalnog invaliditeta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom^{18,19}, kao i u studiji u kojoj je ocenjivan kvalitet života pomoću SF 36 upitnika, kod pacijenata sa hroničnim artritisom.²⁰

Takođe je utvrđeno i da bolesnici sa težim zdravstvenim stanjem, odnosno najvećom vrednošću HAQ indeksa imaju i značajan izliv ($p = 0,078$). Srednja vrednost HAQ indeksa kod bolesnika bez i sa minimalnim izlivom na kliničkom pregledu je veoma slična, odnosno 1,37 (1,21-1,75) i 1,37 (1,37-1,62). Kod bolesnika sa umerenim izlivom je nešto veća srednja vrednost HAQ indeksa 1,62 (1,37-1,75), dok je kod bolesnika sa značajnim izlivom najveća i iznosila je 1,99 (1,49-2,30) ($p = 0,078$). Bolesnici sa najvećim izlivom imaju najveći stepen funkcionalne nesposobnosti procenjeno upitnikom procene zdravstvenog stanja, što je očekivano.

Bolesnici sa većom funkcionalnom nesposobnošću imaju intenzivniji bol, značajan izliv i znatno limitirane pokrete, sto je očekivano.

Jačina bola i obim pokreta se značajno razlikuje kod bolesnika sa minimalnim, umerenim ili značajnim izlivom ($p=0,000$). Umeren ili značajan izliv u zglobo kolena ($p=0,014$) dovode do povećanja intenziteta bola kod osteoartroze. Prisustvo značajnog izliva ($p=0,014$) izaziva najintenzivniji bol. Sa porastom veličine izliva pokreti fleksije u zglobo kolena su sve manjeg obima, a intenzitet bola sve veći ($r = -0,346$, $p = 0,001$). Bolesnici sa većim telesnim oštećenjem imaju intenzivniji bol i značajan izliv ($p=0,014$).

Funkcionalna nesposobnost, iskazana HAQ indeksom, zavisi od veličine izliva i pokazana je pozitivna korelacija između ova dva parametra ($p=0,014$).

LITERATURA

- Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophytes formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1193–2006.
- O'Connor MI. Sex and gender differences in hip and knee osteoarthritis. *US Musculoskeletal Disease* 2007; 1: 71–2.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation—United States, 2003–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 1089–92.
- Zivanovic S, Petrovic Rackov Lj, Zivanovic A, Jevtic M, Nikolic S, Kocic S. Cartilage Oligomeric Matrix Protein – inflammation biomarker in the knee osteoarthritis. *Bosn J Basic Med Sci* 2011; 11: 27–32.
- Peat G, Thomas E, Duncan R, Wood L, Hay E, Croft P. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1363–7.
- Hawley DJ. Functional ability, health status, and quality of life. In: Robbins L, Burckhardt CS, Hannan MT, De-Horatus RJ, eds. *Clinical care in the rheumatic diseases*. 2nd ed. Atlanta: Association of Rheumatology Health Professionals, 2001: 53–60.
- Mustur D, Vesović-Potić V, Ille T, Stanisavljević D, Ille M. Procena kvaliteta života u vezi sa zdravljem osoba obolelih od hroničnih artritisa. *Srp Arh Celok Lek* 2009; 137: 684–9.
- Pendleton A, Arden N, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 936–44.
- American College of Rheumatology (Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines). Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905–15.
- Kose SK, Oztuna D, Kutlay S, Elhan AH, Tennant A, Kucuk-deveci AA. Psychometric properties of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ) in patients with knee osteoarthritis. *Turkish Journal of Rheumatology* 2010; 25: 147–55.
- Carr A. Adult Measures of Quality of Life: The Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS/AIMS2), Disease Repercussion Profile (DRP), EuroQoL, Nottingham Health Profile (NHP), Patient Generated Index (PGI), Quality of Well-Being Scale (QWB), RAQoL, Short Form. *Arthritis Rheum* 2003; 49: S113.
- Wolfe F. Which HAQ is best? A comparison of the HAQ, MHAQ and RA-HAQ, a difficult 8 item HAQ (DHAQ), and a re-scored 20 item HAQ (HAQ20): analyses in 2,491 rheumatoid arthritis patients following leflunomide initiation. *J Rheumatol* 2001; 28: 982–9.
- Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 769–81.
- Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, et al. Knee effusion, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1330–7.
- Tomašević-Todorović S, Branković S, Bošković K. An estimate of functional state in patients with rheumatoid arthritis. *Med Pregl* 2009; 62: 273–7.
- Calfova A, Lazurova I, Benka J, Macejova Z. Evaluating of quality of life and functional status in patients with rheumatoid arthritis. *Vnitr Lek* 2011; 57: 170–5. (in Czech).
- Talamo J, Frater A, Gallivan S, Young A. Use of the short form 36 (SF36) for health status measurement in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 463–9.
- Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis predicts the arthroscopic progression of medial tibiofemoral osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (Suppl 9): S101. (abstract).
- Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1024–9.
- Reijman M, Pols HAP, Bergink AP, Hazes JMW, Belo JN, Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SMA. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 158–162.

Značaj abdominalne muskulature kod dece sa skoliozom

Dragan Komnenić¹, Dragan Stanojević², Milorad Jevtić³, Dragan R. Milovanović³, Sandra Nikolić³

1. Osnovna škola „Dragiša Mihailović“, Kragujevac / Elementary School „Dragisa Mihailovic“, Kragujevac, Serbia

2. Specijalna bolnica „Merkur“, Vrnjačka Banja / Special Hospital „Merkur“, Vrnjačka Banja, Serbia

3. Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac / Medical Faculty of University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 30.04.2011

PRIHVACEN / ACCEPTED 25.05.2011

APSTRAKT

Cilj. Naša studija je ispitala snagu aksijalnih mišića kinetičkog lanca kod dece sa skoliozom, sa posebnim osvrtom na abdominalne mišiće.

Metod. Studija je sprovedena kao dijagnostičko istraživanje, naturalnog, pragmatičnog dizajna kod školske dece sa ranije potvrđenom skoliozom. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe prema stepenu skoliozne zakrivljenosti: I grupa (0-20°, n=42) i II grupa (>20°, n=18). Manualni testovi mišićne snage su primenjeni na sledećim skeletnim mišićima: trapezius decedentni i ascendentni deo, serratus anterior, romboidni, latissimus dorsi, infraspinatus, teres major, supraspinatus, rectus abdominis, abdominalni kosi, transversus abdominis, erector spinae, gluteus maximus, quadriceps femoris, kruralni fleksori, plantarni i dorzalni mišići stopala, a korišćenjem pet kategorija intenziteta, za svaku stranu tela ponaosob. Deskriptivne i analitičke statističke metode su korišćene za analizu podataka.

Rezultati. Deca u drugoj grupi su bila znatno starija, sa izraženijim skraćanjem nogu, kao i većim grudnim gibozitetom, češće dvostruko i trostrukom zakrivljenošću, većom translacijom kičme u levo i sa rotacijom kičme. Neke varijable nisu bile značajno različite između studijskih grupa kao što su pol, indeks ravnih stopala i translacija kičme sa desne strane. Jedina statistički značajna razlika u snazi mišića između grupa je zabeležena za latissimus dorsi, 3.71±0.55 (grupa I) odnosno 3.33±0.49 (grupa II) (srednja vrednost, SD, p=0.015). Za većinu ostalih skeletnih mišića beležen je takodje trend slabije snage, bez statističke značajnosti.

Zaključak. Snaga abdominalne muskulature može biti značajno izmenjena kod dece sa skoliozom. Stepen poremećaja razlikuje se u različitim mišićima, a dalja istraživanja su neophodna da razjasne pravi značaj naših nalaza.

Ključne reči: skolioza; dete; mišići, skeletni; trbušni mišići; mišićna snaga.

Importance of abdominal musculature in children with scoliosis

ABSTRACT

Objective. Our study examined strength of axial muscle kinetic chains in children with scoliosis, with special reference to abdominal muscles.

Method. Study was conducted as diagnostic research in school children with previously confirmed scoliosis with natural, pragmatic design. Study participants were divided at two groups according to degree of scoliotic curvature: I group (0-20°, n=42) and II group (>20°, n=18). Manual muscular tests were performed on following skeletal muscles: trapezius descending and ascending part, serratus anterior, rhomboids, latissimus dorsi, infraspinatus, teres major, supraspinatus, rectus abdominis, abdominal oblique, transversus abdominal, erector spinae, gluteus maximus, quadriceps femoris, and crural flexors, plantar and dorsal foot muscles, according to five grade scale, for each of body sides. Descriptive and analytical statistics were used for data analysis.

Results. Children in the second group were significantly older, with leg shortening much more expressed as well as greater thoracic gibbosity, more frequent double curvatures and triple ones, greater spine translation to the left and rotation of vertebrae. Some variables did not differ between groups like gender, flat feet index and spine translation to the right. Only statistically significant difference in strength between groups was recorded for latissimus dorsi muscle, 3.71±0.55 (group I) and 3.33±0.49 (group II), respectively (mean, SD, p=0.015). For majority of other skeletal muscle non-significant trend of less strength was recorded.

Conclusion. Strength of abdominal musculature could be significantly affected in children with scoliosis. Extent of disturbances differs in different muscles, and further studies are necessary to clarify true importance of our findings.

Key words: scoliosis; child; muscle, skeletal; abdominal muscles; muscle strength.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Dragan Komnenić, Spasenije Cane Babović 9-A/35, 34000 Kragujevac, Tel. 0605577034 Faks 03434323422, E-mail: nikolakomnenc@gmail.com

Dragan Komnenc, Spasenije Cane Babovic 9-A/35, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone: *381605577034, Fax: *38134323422, E-mail: nikolakomnenc@gmail.com

INTRODUCTION

Scoliosis is a disease typical of children's and adolescent's age. In growth, the spine begins to bend painlessly with a tendency of worsening. There is not much possibility of treating after the growth stops, only by surgery in severe cases of scoliosis with minimal improvement of postural stature. Therefore, only adequate measures, namely, early prevention during growth, can give the most satisfying results. Although the name "scoliosis" comes from ancient times, from Hippocrates itself, however, its etiopathogenesis has not been clarified yet. Nowadays we can say that scoliosis is not a unique disease as the causes of scoliosis are multiple and therefore there are various types, which specifically affect the evolution, prognosis and therapy.

There are several classifications of scoliosis.^{1,2} The most practical classification system came from Cobb who divided scoliosis on functional and structural types. Functional scoliosis includes bad posture type and inequality of legs, amputation, hip contractures or other similar conditions. Structural scoliosis is divided on idiopathic, osteopathic and neuropathic (paralytic) disease. Osteopathic type is further divided on congenital, thoracogenic and osteodystrophic scoliosis. Finally, neuropathic type consists of a group associated with neurological diseases like poliomyelitis and other muscular dystrophies. Other classification systems includes King's classification on Type I-V and Lenke's classification which divided scoliosis on many subtypes.^{3,4} The first system is important for surgery and the second one for radiological estimation of spinal curvatures.

Diagnosis of scoliosis is based on clinical examinations (position of head, height of shoulders, position of shoulder blades, measuring triangles of posture, position of pelvis, muscle test of axial kinetic chains, contracture of pelvic and femoral muscles, height of costal hump, and translation of spinal column) which is completed with neurological and radiological assessment.^{1,2,5} Today, the outpatient physiotherapy represent the treatment choice as scarce, if at all, valid evidence, support surgery.^{6,7}

Etiopathogenesis of idiopathic scoliosis is complex and some theories stress the relationships with skeletal muscle function. For example, a theory is based on proposed imbalance of pelvic and femoral muscles.⁸ Further, some believe that alternating muscle tonus of the spine and the extremities during childhood beyond physiological changes causing improper postural stature and,

consequently, lateral bending of spinal column.^{9,10} Some assessment measures also approximate existence of dysfunction of muscle connected with posture control. Index of posture by Frohner, for instance, assess four body segments (sternum, thoracic kyphosis, lumbar lordosis and prominence of abdomen) and gives unfavorable, weak, stable and clearly weak categories with the index exact values depending on the particular age.^{11,12} It is proposed that, as a rule, the basic reasons for bad posture are shortenings of one muscular groups (hip flexors) and weakness of another ones (abdominal and gluteal muscles).

Surprisingly, scarce data exist about relationships between abdominal musculature and scoliosis. This is contrary, for example, to other muscular group like those included in shoulder movements.^{13,14} In addition, some disturbances in abdominal muscle status could indicate serious condition in children with scoliosis. Some studies showed that the absence of abdominal reflexes could be a marker for the presence of syringomyelia, in substantial number of children with idiopathic scoliosis.^{15,16}

Therefore, the aim of our study was to examine the axial muscle kinetic chains in children with scoliosis, with special reference to abdominal muscles.

SUBJECTS AND METHOD

The study was designed as the diagnostic research in school children with previously confirmed scoliosis. The natural, pragmatic design was used similarly to other anthropometric investigations.¹⁷ Except the existence of scoliosis and voluntary consent of both the children and their parents for study participation there were no other specific inclusion and exclusion criteria.

The study was conducted in Special Hospital "Merkur" in Vrnjacka Banja Spa, Serbia. The sample was randomly selected from the pool of all available children treated in the hospital during the study period. All children were divided into two groups according to the degree of scoliotic curvature: I group 0-20 degrees - 42 subjects and II group over 20 degrees - 18 subjects. All participants are matched according to gender and age.

In order to be able to take into consideration all relevant indicators a unique system of examination and recording has been established through a personalized scoliosis card. The variables included were as follows: test date, initials, year of birth, gender, thoracic circumference during the breathing, respiratory index, height of shoul-

ders, winged scapula (alata), Lorenz's triangle, muscle contractures, length of legs, arch supports wearing, flat feet, types of scoliotic curvature (single, double, triple), gibbosity (cervico-thoracic, thoracic, thoracic-lumbar), translation of spine, X-ray diagnostic criteria per Cobb (5-10°, 11-20°, 21-30°, over 30°), rotation of vertebrae and exact diagnosis at inclusion. The selection of variables followed the current knowledge in the field.²

Manual muscular tests (MMT) were performed on the following skeletal muscles: trapezius descending and ascending part, serratus anterior, rhomboids, latissimus dorsi, infraspinatus, teres major, supraspinatus, rectus abdominis, abdominal oblique, transversus abdominal, erector spinae, gluteus maximus, quadriceps femoris, and crural flexors, plantar and dorsal foot muscles, according to five grade scale, for each of body sides.¹⁸

Descriptive and analytical statistics were used for data analysis.¹⁹ The methods of descriptive statistics applied were tabular presentation, central tendency (arithmetic mean) and variability measures (standard deviation, minimum, maximum). Depending on the type and distribution data the following methods were used: Mann Whitney U test, t-test and χ^2 -test. To single out factors (predictors) for manual muscular test grades (MMT) concerning the amount of the spine curvature, the binary logistic regression analysis was used. The probability level for statistical significance was established at $p < 0.05$.

RESULTS

The main demographic and clinical variables of study population are summarized in the table 1. Generally, in many assessed characteristics the study groups differed significantly. The children in the group with greater curvature were statistically older (t-test); leg shortening was much more expressed in subjects with greater spine curvature (χ^2 -test). Children with smaller curvature had single spine curvature in a higher percentage while the others had mostly the double curvatures and the triple ones (χ^2 -test). In the children with greater scoliosis significantly greater thoracic gibbosity has been recorded (Mann Whitney U test) and they had much greater spine translation to the left (Mann Whitney U test). All the children in the group with the large curvature had rotation of vertebrae as well (χ^2 -test). On the other side, some variables did not differ between study groups. For example, there was no statistically significant difference observed in the frequency of the subjects of different gender (χ^2 -test) as related to flat feet index (t-test) and spine translation to the right (Mann Whitney U test).

Table 1. General characteristics and accompanying deformities in subjects with scoliosis.

Variable	Group I (0-20°, n=42)	Group II (>20°, n=18)	p
Age	11.90±2.36	13.22±2.10	0.045
Boys	17 (40.5)	7 (38.9)	0.908
Girls	25 (59.5)	11 (61.1)	
Respiratory index (cm)	4.90±1.61	4.94±1.47	0.929
Right winged scapula			
Yes	29 (69)	15 (83.3)	0.252
No	13 (31)	3 (16.7)	
Left winged scapula			
Yes	33 (78.6)	13 (72.2)	0.594
No	9 (21.4)	5 (27.8)	
Lorenz, right (cm)	1.85±1.08	2.08±1.00	0.367
Lorenz, left (cm)	1.92±0.99	1.53±0.81	0.097
Contracture of right iliopsoas			
Right	7.50±4.31	8.89±4.04	0.363
Left	8.24±3.95	6.11±4.04	0.067
Leg difference ¹			
0-0.4 cm	21 (50)	1 (5.6)	0.003
0.5-0.9 cm	16 (38.1)	15 (83.3)	
>=1 cm	5 (11.9)	2 (11.1)	
Index of flat feet	22.28±3.49	21.50±6.80	0.558
Single scoliosis			
Yes	25 (59.5)	1 (5.6)	<0.001
No	17 (40.5)	17 (94.4)	
Double scoliosis			
Yes	17 (40.5)	9 (50)	0.045
No	25 (59.5)	9 (50)	
Scoliosis triple			
Yes	0 (0)	8 (44.4)	0.045
No	42 (100)	10 (55.6)	
Gibbosity			
Thoracic	0.89±0.52	1.71±0.71	<0.001
Lumbar	0.12±0.24	1.06±0.61	<0.001
Translation of spine			
Right	0.75±0.73	0.50±0.77	0.178
Left	0.16±0.43	0.94±0.82	<0.001
Rotation of vertebrae			
Yes	33 (78.6)	18 (100)	0.033
No	9 (21.4)	0 (0)	

group I (0-20°, n=48), group II (>20°, n=18); the numbers represents the mean, standard deviation, absolute value or percentages, as appropriate; the distances were measured in cm and angles in grades (°);

¹-difference in length between left and right leg

The results of muscle strength testing were presented fully in the table 2. Among the several muscles or muscle groups there were no significant differences, except for latissimus dorsi muscle. The mean values stayed between 3 and 4, with pretty small variations within study sample. Similarly, for majority of skeletal muscles there was no statistically significant difference in distribution frequency of different grades of muscle strength between groups. For example, concerning rectus abdominis muscle, in the group of children having the curvature smaller than 20 degrees more than half the children (54.8%), had the grade 4, 28.6% had grade 3 and 16.7% had grade 5. One third of the children, 33.3% with the curvature greater than 20 degrees had the grade 3, 44.4% grade 4 and 22.2% had the grade 5 (χ^2 -test; $p=0.753$). Further, for transversus abdominis muscle, in children with curvature smaller than 20 degrees, the grade 3 was recorded in 57.1% cases, 38.1% of the subjects had the grade 4 and 4.8% had 5. Two thirds of the children, 66.7% with curvature greater than 20 degrees had the grade 3. 22.2% had 4 and 11.1% had grade 5 (χ^2 -test, $p=0.386$). The mean values and frequency distribution of muscle strength for other, smaller muscle groups which were tested but not presented in detail in the table 2, showed also absence of significant differences between study groups (data are in the study archive). The results for several minor muscular groups (e.g. foot muscles) were, in essence, similar in two groups and for the reasons of text clarity were omitted here.

Table 2. The results of manual testing of strength (MMT) for main skeletal muscles in study groups.

Skeletal muscle(s) tested	Study group I	Study group II	p
Trapezius muscle	3.71±0.64	3.78±0.55	0.634
Serratus anterior muscle	3.83±0.70	3.56±0.78	0.126
Rhomboid muscles	3.48±0.59	3.28±0.57	0.164
Latissimus dorsi muscle	3.71±0.55	3.33±0.49	0.015
Teres major muscle	3.52±0.71	3.39±0.61	0.530
Supraspinatus muscle	3.52±0.67	3.67±0.69	0.406
Rectus abdominis muscle	3.88±0.67	3.89±0.76	0.989
Abdominal oblique muscles	3.48±0.63	3.56±0.86	0.970
Transversus abdominis muscle	3.48±0.59	3.44±0.70	0.654
Erector spine muscles	3.88±0.45	3.67±0.49	0.108

for the legend, see table 1

Univariable, binary logistic regression was used to investigate the influence of the extent of spine curvature upon the grade of each of the muscles observed (table 3). As only one muscle (latissimus dorsi) showed statistically significant difference in strength between study groups, multivariable logistic regression analysis was not performed.

Table 3. Results of univariable logistic regression used in analysis of difference in MMT grades for the muscles strength observed depending on the extent of curvature

Muscle tested	B	RR	p
Trapezius muscle	-1.503	1.191	0.708
Serratus anterior muscle	-0.566	0.568	0.178
Rhomboid muscles	-0.645	0.525	$p=0.237$
Latissimus dorsi muscle	-1.372	0.254	$p=0.018$
Pectoralis major	-0.666	0.514	$p=0.119$
Teres major muscle	-0.317	0.728	$p=0.478$
Supraspinatus muscle	0.313	1.368	$p=0.450$
Rectus abdominis muscle	0.017	1.017	$p=0.967$
Abdominal oblique muscles	0.161	1.175	$p=0.686$
Transversus abdominis muscle	-0.084	0.919	$p=0.855$
Erector spine muscles	-0.981	0.375	$p=0.108$
Iliopsoas muscle	-0.337	0.714	$p=0.396$

B-coefficient, RR-relative risk, p-probability

DISCUSSION

The scoliosis has received continuous attention of medical community from decades ago until now.²⁰⁻²⁴ However, there are many unexplained issues in etiology of idiopathic scoliosis, yet. Some theories (e.g. central dysregulation and segmental theory) point to changes in neuromuscular structures (e.g. loss of motor units in individual paravertebral myotomes). For this reason emphasis of our research has been on the importance of axial musculature through the analysis of association between the extent of scoliotic curvature and muscular strength.

In the first part of our paper we, mainly, confirmed the findings of previous reports concerning relationships between major demographic and clinical variables and scoliosis. For example, in our study scoliosis was more frequent in girls (two thirds); it can be of importance in clarification of etiology, too, since hormones are likely to have certain influence upon the occurrence and progress of scoliosis. In girls, the growth continues even after menarche for at least 18 to 24 months and this could be an explanation for somewhat more complex problem of scoliotic curvature and its therapy in girls.²³ Interesting fact is that the axial musculature, particularly that of the back, has probably a daily rhythm of muscular activity.²⁵ This could explain, at least in part, differences in muscle strength in various musculature groups, tested in our study. Different types of scoliosis in our study population could differently disturb skeletal muscle function; this could, also, change individual circadian rhythms differently.

In children with smaller scoliosis more than one half had single curvature, while in children with greater extent of the condition the double and the triple curvature were more frequent. It can be explained by the compensatory curvature which was slowing down the progress of the primary curvature; also, the spinal column in postural control was brought into relatively good position to respond to loading.²⁶

Rotation of vertebral bodies in scoliotic curvature indicates significant statistic difference between the different extent of scoliosis. Rotation is an expression of structural changes, so some considered it to be a main criterion for the decision on performing surgery (15, 16).^{26,27} Further, the degree of spine translation being greater in single scoliosis and in children with greater curvature there were more prominent translation of spinal column, that is, there is an expressed deviation from the normal postural stature.

The previous studies linked paraspinal muscle abnormalities and weakening of several muscle groups to scoliosis.^{28,29} However, our paper did not confirmed significant correlation between weaknesses of the all above muscle groups and the extent of scoliotic curvature, except for latissimus dorsi muscle. As we are aware, no published study reported about relationships of this muscle and scoliosis, particularly in correlation with muscle strength and degree of spinal curvature. Therefore, our results that better muscle strength was found in children with smaller scoliosis, and vice versa, could be considered novel, original findings. Indeed, the reports about the abdominal muscle strength and scoliotic deformity are, in general, exceptional in available literature. This is somewhat surprising as abdominal musculature represents an important stabilizer of lumbar spine. Its morphofunctional integrity is very important for both developing children and for adults in prevention of lumbar disturbances (e.g. degenerative vertebral changes).

One of such rare studies in the field included healthy female children and girls with idiopathic scoliosis and examined the factors associated with the length and the strength of iliopsoas muscle. The both, differences and similarities between study subgroups were found. Body weight was common predictor but in healthy girls body height and body mass index and in girls with scoliosis curvature the angle degree were additional factors.¹⁷ This is in the line with our findings as well as literature data proposing important relationships between iliopsoas muscle morphofunctional integrity and scoliosis.^{28,30} Weakness of erector spinae muscles in idiopathic scoliosis could even progress to its isolated paralysis³¹ but in our study we were unable to demonstrated strength differences of this muscles between study subgroups.

The main limitations of our study are small sample size, possibility for investigator's bias in diagnosis of scoliosis extent, the need for inclusion of additional confounders and the absence of long-lasting follow-up. Therefore, readers could take into account these shortcomings during interpretation and extrapolation of our data. However, the lack of similar studies make our results worth for designing further, more comprehensive research aimed to resolve the role of abdominal and axial skeletal muscles both in development of scoliosis and its treatment.

In conclusion, the strength of abdominal musculature could be significantly affected in children with scoliosis. The larger scoliosis curvature the lesser strength of these muscular groups exists. The extent of disturbances differs in different abdominal and axial muscles, and further studies are necessary to clarify the true importance of our findings.

LITERATURE

1. Goldberg CJ, Dowling FE, Fogarty EE. Left thoracic scoliosis configuration. Why so different? *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19(12): 1385-9.
2. Jevtić M. Fizikalna medicina i rehabilitacija. Kragujevac: Medicinski fakultet, 1999. (in Serbian).
3. King HA, Moe JH, Bradford DS, Winter RB. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65(9): 1302-13.
4. Lenke LG, Betz RR, Harms J, et al. Adolescent idiopathic scoliosis: a new classification to determine extent of spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(8): 1169-81.
5. Šutić M. Korelacija manulenog mišićnog testa i skoliotične krivine. Subspecijalitički rad. Beograd: Medicinski fakultet, 1997. (in Serbian).
6. Weiss HR, Goodall D. The treatment of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) according to present evidence. A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008; 44(2): 177-93.
7. Fusco C, Zaina F, Atanasio S, Romano M, Negrini A, Negrini S. Physical exercises in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: an updated systematic review. *Physiother Theory Pract* 2011; 27(1): 80-114.
8. Karaiković E. Kineziterapija. Sarajevo: Univerzitetska knjiga, Svetlost, 1986. (in Serbo-Croatian).
9. Pruss JR. Einfluss der Verticalization auf orofazialen Komplex. *Krankengymnastik* 1999; 51(10): 1728-30. (in German).
10. Schmalz TH. Biomechanische Modellierung menschlicher Bewegung. Schorndorf: Hofmann-Verlag, 1999. (in German).
11. Fröhner G. Objektivierung der Haltung und Beweglichkeit des Rumpfes bei Kindern und Jugendlichen. *Haltung und Bewegung* 1998; 2: 5-13. (in German).
12. Fröhner G, Wagner K. Die Analyse von Rumpffunktionen. *Leistungssport* 2002; 6: 46-53. (in German).
13. Lin JJ, Chen WH, Chen PQ, Tsao JY. Alteration in shoulder kinematics and associated muscle activity in people with idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010; 35(11): 1151-7.
14. Qiu XS, Ma WW, Li WG, et al. Discrepancy between radiographic shoulder balance and cosmetic shoulder balance in adolescent idiopathic scoliosis patients with double thoracic curve. *Eur Spine J* 2009; 18(1): 45-51.
15. Zadeh HG, Sakka SA, Powell MP, Mehta MH. Absent superficial abdominal reflexes in children with scoliosis. An early indicator of syringomyelia. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77(5): 762-7.
16. Saifuddin A, Tucker S, Taylor BA, Noordeen MH, Lehovsky J. Prevalence and clinical significance of superficial abdominal reflex abnormalities in idiopathic scoliosis. *Eur Spine J* 2005; 14(9): 849-53.
17. Starčević-Klasan G, Cvijanović O, Peharec S, et al. Anthropometric parameters as predictors for iliopsoas muscle strength in healthy girls and in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Coll Antropol* 2008; 32(2): 461-6.
18. Hislop HJ, Montgomery J. Daniels and Worthingham's Muscle Testing: Techniques of Manual Examination. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995.
19. Jevtović IM. Medicinska statistika. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2002.
20. Hopf C, Heine, J. Langzeitergebnisse der konservativen Behandlung mit der Chêneau-Orthese *Z Orthop* 1985; 123: 312-22.
21. DiRaimondo CV, Green NE. Brace-wear compliance in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop* 1988; 8(2): 143-6.
22. Goldberg CJ, Dowling FE, Hall JE, Emans JB. A statistical comparison between natural history of idiopathic scoliosis and brace treatment in skeletally immature adolescent girls. *Spine (Phila Pa 1976)* 1993; 18(7): 902-8.
23. Upadhyay SS, Nelson IW, Ho EK, Hsu LC, Leong JC. New prognostic factors to predict the final outcome of brace treatment in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995; 20(5): 537-45.
24. Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic scoliosis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(49): 875-83.
25. Lefta M, Wolff G, Esser KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. *Curr Top Dev Biol* 2011; 96: 231-71.
26. Lenke LG, Betz RR, Clements DH, et al. Curve prevalence of a new classification of operative adolescent idiopathic scoliosis – does classification correlate with treatment? *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27(6): 604-11.
27. Lenke LG, Betz RR, Haer TR, et al. Multisurgeon assessment of surgical decision-making in adolescent idiopathic scoliosis: curve classification, operative approach, and fusion levels. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001; 26(21): 2347-53.
28. Dickson RA. Spinal deformity-adolescent idiopathic scoliosis. Nonoperative treatment. *Spine (Phila Pa 1976)* 1999; 24(24): 2601-6.
29. McIntire KL, Asher MA, Burton DC, Liu W. Treatment of adolescent idiopathic scoliosis with quantified trunk rotational strength training: a pilot study. *J Spinal Disord Tech* 2008; 21(5): 349-58.
30. Aspinall W. Clinical implications of iliopsoas dysfunction. *J Man Manip Ther* 1993; 1(2): 41-46.
31. Bayer H. The behaviour of the dorsal extensors (erector trunci) in a case of scoliosis where the convex erector trunci had been denervated by operation (author's translation). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1980; 118(2): 274-8. (in German).

Sindrom lize ćelija tumora i akutno oštećenje bubrega

Dejan Petrović¹, Dragan Milovanović², Aleksandra Nikolić³, Predrag Đurđević⁴, Marina Petrović⁵

1. Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC "Kragujevac", Kragujevac / Center of Nephrology and Dialysis, Clinic for Urology and Nephrology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

2. Centar za kliničku farmakologiju, KC "Kragujevac", Kragujevac / Center of Clinical Pharmacology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

3. Odeljenje alergologije sa kliničkom imunologijom, Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac / Department of Allergy and Clinical Immunology, Clinical for Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

4. Centar za hematologiju, Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac / Center of Hematology, Clinic for Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

5. Centar za pulmologiju, Klinika za internu medicinu, KC "Kragujevac", Kragujevac / Center of Pulmonology, Clinical for Internal Medicine, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 12.06.2011

PRIHVACEN / ACCEPTED 30.08.2011

APSTRAKT

Sindrom lize ćelija tumora se odlikuje biohemijskim i kliničkim poremećajima koji nastaju kao posledica brze i masivne razgradnje ćelija tumora. Rad je imao za cilj da utvrdi patogenetske mehanizme razvoja sindroma lize ćelija tumora i da ukaže na klinički značaj ranog otkrivanja, prevencije i pravovremenog lečenja ovih bolesnika. Analizirani su stručni radovi i kliničke studije koje se bave etiopatogeneom, dijagnostikovanjem i lečenjem sindroma lize ćelija tumora. Sindrom lize ćelija tumora se najčešće javlja kod bolesnika sa brzo-proliferativnim hematološkim malignim bolestima, kao što su Burkitt-ov limfom i akutne leukemije. Brza i masivna razgradnja ćelija tumora dovodi do naglog oslobađanja intracelularnih sastojaka i razvoja hiperurikemije, hiperkalemije, hiperfosfatemije i sekundarne hipokalcemije. Ovi metabolički poremećaji dovode do značajnih kliničkih komplikacija, kao što su akutno oštećenje bubrega, poremećaji srčanog ritma, edem pluća, poremećaj svesti i letalan ishod. Ekspanzija volumena, alkalizacija urina, primena alopurinola i rekombinantne oksidaze mokraćne kiseline (rasburicase) u značajnoj meri sprečavaju razvoj akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika sa sindromom lize ćelija tumora. Rano dijagnostikovanje i pravovremena primena odgovarajućeg lečenja značajno smanjuju rizik za razvoj akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika sa sindromom lize ćelija tumora.

Ključne reči: sindrom lize tumora; akutno oštećenje bubrega; hiperkalemija.

Tumor lysis syndrome and acute kidney injury

Tumor lysis syndrome is characterized by biochemical and clinical disorders occurring as a result of rapid and massive decomposition of tumor cells. The study aimed at finding pathogenetic mechanisms for progression of tumor cell lysis syndrome and highlighting clinical importance of premature finding, prevention and timely treatment of these patients. Expert surveys and clinical studies that deal with etiopathogenesis, diagnosing and treatment of tumor cell lysis syndrome have been analyzed. Tumor cell lysis syndrome is most often present with patients with rapidly-proliferating hematological malignant diseases, such as Burkitt lymphoma and acute leukemia. Rapid and massive decomposition of tumor cells leads to abrupt release of intercellular components and progression of hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia and secondary hypercalcemia. These metabolic disorders lead to considerable clinical complications, such as acute renal impairment, heart rhythm disorders, pulmonary edema, consciousness disorder and lethal outcome. Expansion of volumes, urine alkalization, application of allopurinol and recombinant uric acid oxidase (rasburicase) prevent to great extent the progression of acute renal impairment with patients with tumor lysis syndrome. Premature diagnosing and timely implementation of adequate treatment will to great extent reduce the risk of progression of acute renal impairment with patients with tumor cell lysis syndrome.

Key words: tumor lysis syndrome; acute kidney injury; hyperkalemia.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Doc. dr Dejan Petrović, Centar za nefrologiju i dijalizu, Klinika za urologiju i nefrologiju, KC Kragujevac, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Tel. 034370302, Faks 034370302, E-mail: aca96@eunet.rs
Assist. Prof. Dejan Petrović, MD, PhD, Center of Nephrology and Dialysis, Clinic for Urology and Nephrology, Clinical Center "Kragujevac", Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone *38134370302, Fax *38134370302, E-mail: aca96@eunet.rs

UVOD

Sindrom lize ćelija tumora-TLS (Tumor Lysis Syndrome) je klinički sindrom koji se odlikuje biohemijskim i kliničkim poremećajima koji nastaju kao posledica brze i masivne razgradnje ćelija tumora posle primene hemioterapije.¹ TLS je često udružen sa hiperurikemijom, hiperkalemijom, hiperfosfatemijom i sekundarnom hipokalcemijom, a ovi poremećaji dovode do ozbiljnih kliničkih komplikacija, uključujući akutno oštećenje bubrega i srčani zastoj.¹ Akutno oštećenje bubrega se definiše kao naglo (unutar 48h) povećanje koncentracije kreatinina u serumu za $\geq 26.4 \text{ mol/l}$ ili kao stepen smanjenja izlučivanja urina definisan kao diureza $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ za $> 6\text{h}$.²⁻⁵

Definicija sindroma lize ćelija tumora

Definicija TSL bazirana je na parametrima metaboličkog poremećaja i dužine posmatranog perioda za nastanak događaja (liza ćelija tumora). Laboratorijski TSL se definiše kao prisustvo najmanje 2 parametra u periodu od 3 dana pre i 7 dana posle započinjanja hemioterapije, tabela 1. Klinička definicija TSL pored laboratorijskih parametara uključuje i najmanje jedan klinički parametar, tabela 1.¹

Tabela 1. Laboratorijska i klinička definicija sindroma lize ćelija tumora-TLS

(Tumor Lysis Syndrome) - (Cairo-Bishop Definition)

R.Br.	LABORATORIJSKI PARAMETRI/KONCENTRACIJA U SERUMU ^a
1.	Mokraćna kiselina $\geq 476 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ($\geq 8 \text{ mg/dl}$) ili povećanje za 25% u odnosu na bazalnu vrednost
2.	Kalijum $\geq 6 \text{ mmol/l}$ ili povećanje za 25% u odnosu na bazalnu vrednost
3.	Fosfat $\geq 1.45 \text{ mmol/l}$ ($\geq 4.5 \text{ mg/dl}$) ili povećanje za 25% u odnosu na bazalnu vrednost
4.	Kalcijum $\leq 1.75 \text{ mmol/l}$ ($\leq 7.0 \text{ mg/dl}$) ili smanjenje za 25% u odnosu na bazalnu vrednost
R.Br.	KLINIČKI KRITERIJUMI ^b
1.	Kreatinin u serumu ≥ 1.5 puta od gornje normalne granice
2.	Srčane aritmije ili iznenadna smrt
3.	Epileptički napad

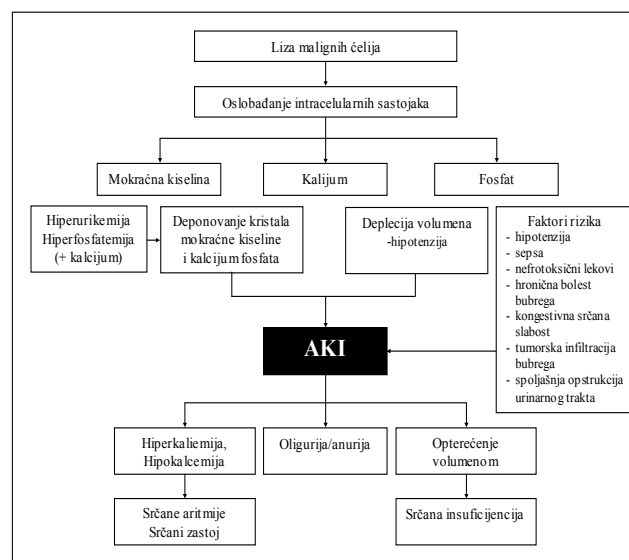
Modifikovano prema referenci 1.

^a- Laboratorijska definicija TSL-a: najmanje 2 kriterijuma unutar vremenskog perioda: tri dana pre i sedam dana posle otpočinjanja hemioterapije

^b- Klinička definicija TSL: prisutni laboratorijski kriterijumi + najmanje 1 klinički kriterijum

Patofiziologija sindroma lize ćelija tumora

Liza ćelija tumora može da nastane spontano, a najčešće kao posledica brze i masivne razgradnje ćelija tumora posle započinjanja hemioterapije. Masivno oslobađanje intracelularnih sastojaka dovodi do poremećaja homeostaze organizma. Kalijum je primarno deponovan u intracelularnom prostoru, a naglo i masivno oslobađanje u ekstracelularni prostor dovodi do hiperkalemije, srčanih aritmija i iznenadne smrti bolesnika. Istovremeno, hiperfosfatemija nastala kao posledica masivnog oslobađanja fosfata iz intracelularnog prostora razgrađenih ćelija dovodi do sekundarne hipokalcemije i deponovanja kristala kalcijum-fosfata u bubregu. Hipokalcemija je praćena simptomima od strane mišićnog, nervnog i kardiovaskularnog sistema. Mokraćna kiselina (acidum uricum) je završni proizvod razgradnje purina, koji se oslobađaju iz razgrađenih nukleinskih kiselina. Hiperurikemija dovodi do deponovanja kristala mokraćne kiseline u kanalicima bubrega, a poremećaji funkcije bubrega uzrokovani deponovanjem kristala kalcijum-fosfata i kristala mokraćne kiseline praćeni su razvojem akutnog oštećenja bubrega, oligurije/anurije, hipervolemije, razvojem metaboličke acidoze i poremećaja elektrolita u serumu, slika 1.¹



Modifikovano prema referenci 1

AKI - acute kidney injury

Slika 1. Metabolički poremećaji u sindromu lize ćelija tumora i kliničke posledice

Faktori rizika za razvoj sindroma lize ćelija tumora

Sindrom lize ćelija tumora-TLS se najčešće javlja kod bolesnika sa brzo-proliferativnim hematološkim malignim bolestima, kao što su Burkitt-ov limfom i akutne leukemije. U zavisnosti od tipa maligniteta, broja leukocita i tipa lečenja bolesnici se klasifikuju u tri kategorije rizika za nastanak TLS-a.¹

Najveći rizik za razvoj TLS-a imaju bolesnici koji boluju od Burkitt-ovog limfoma, limfoblastnog limfoma, B-ćelijske akutne limfoblastne leukemije i akutne leukemije sa brojem leukocita-WBC $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/\mu l$) za akutnu limfoblastnu leukemiju-ALL i WBC $\geq 50 \times 10^9/l$ ($\geq 50.000/\mu l$) za akutnu mijeloidnu leukemiju-AML.¹

Umeren rizik imaju bolesnici sa difuznim limfomom velikih B-ćelija, bolesnici sa akutnim leukemijama, kod kojih je broj belih krvnih ćelija od $50-100 \times 10^9/l$ ($50.000-100.000/\mu l$) za ALL i $10-50 \times 10^9/l$ ($10.000-50.000/\mu l$) za AML, bolesnici sa hroničnom limfocitnom leukemijom lečeni sa fludarabine-om, kao i bolesnici sa brзом proliferacijom i brzim i naglim odgovorom na primenjene hemioterapijske agense.¹

Nizak rizik za razvoj TLS-a imaju bolesnici sa indolentnim limfomom ili hroničnom limfocitnom leukemijom sa brojem belih krvnih ćelija-WBC $\leq 10 \times 10^9/l$ ($\leq 10.000/\mu l$), bolesnici sa akutnom leukemijom i brojem belih krvnih ćelija $\leq 50 \times 10^9/l$ ($\leq 50.000/\mu l$ za ALL i $\leq 10 \times 10^9/l$ ($\leq 10.000/\mu l$) za AML.¹

TLS se najčešće javlja posle primene hemioterapijskih agenasa, kod bolesnika sa tumorima velike mase (Burkitt-ov limfom), sa povećanom koncentracijom laktat dehidrogenaze u serumu ili bolesnika sa brzo-proliferativnim tumorima (mikrocelularni karcinom pluća i seminom).¹

Sindrom lize ćelija tumora i bubreg

U faktore rizika koji pogoduju razvoju akutnog oštećenja bubrega i koji povećavaju incidenciju TLS-a kod bolesnika sa malignim bolestima spadaju: hronična bolest bubrega, hipovolemija, oligurija, hiperurikemija i istovremena upotreba nefrotoksičnih agenasa.¹

Prevenција i lečenje sindroma lize ćelija tumora i akutnog oštećenja bubrega

Osnovni principi lečenja bolesnika koji imaju visok rizik za razvoj sindroma lize ćelija tumora uključuju optimalno održavanje statusa volemije, lečenje hiperkalemije, hiperfosfatemije i sekundarne hipokalcemije, prevenciju i korekciju hiperurikemije.¹⁻⁷ Optimalni status volemije održava bubrežni protok krvi i diurezu, podstiče izlučivanje kalijuma, mokraćne kiseline i fosfata putem urina. Intravenska nadoknada tečnosti primenjuje se najmanje dva puta dnevno, 24-48h pre započinjanja hemioterapije, sa ciljem da se održi diureza od najmanje 3,0-5,0 ml/kg/h. Kod bolesnika sa oligurijom/anurijom treba primeniti diuretike u cilju održavanja diureze, a kod onih bolesnika kod kojih postoji hipervolemija rezistentna na primenu diuretika indikovano je lečenje metodama za zamenu funkcije bubrega.^{6,7} Bolesnici sa koncentracijom kalijuma većom od 6,0 mmol/l ili sa elektrokardiografskim promenama koje ukazuju na hiperkalemiju zahtevaju praćenje u cilju otkrivanja srčanih aritmija. Lečenje hiperkalemije uključuje intravensku primenu diuretika Henleove petlje (furosemid), infuziju glukoze sa insulinom, inhalaciju beta-agonista i intravenasku primenu kalcijum glukonata, a u slučaju hiperkalemije rezistentne na infuzionu terapiju indikovana je hemodijaliza.^{8,9}

Lečenje akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika sa malignim bolestima usmereno je na optimizaciju statusa volemije bolesnika i na lečenje metaboličkih poremećaja. Bolesnici koji imaju visok rizik za razvoj TLS-a i akutnog oštećenja bubrega zahtevaju procenu funkcije bubrega, odlaganje započinjanja lečenja dok se ne ostvari optimalni status volemije, a potrebno je i smanjiti dozu hemioterapijskih agenasa u zavisnosti od jačine glomerulske filtracije.¹⁰

Prevalencija neprepoznatog poremećaja funkcije bubrega kod bolesnika sa malignim bolestima je visoka i iznosi oko 60%.¹⁰ Kod bolesnika sa malignim bolestima do poremećaja funkcije bubrega dolazi zbog mikroangiopatije, diseminovane intravaskularne koagulopatije, tromboze bubrežne vene, lize ćelija tumora, opstrukcije kanalića bubrega cilindrima (cast nephropathy), infiltracije bubrega malignim ćelijama, sekundarnog glomerulonefritisa, ali i kao posledica nefrotoksičnog dejstva hemioterapijskih agenasa.¹⁰ Hemioterapijski agensi mogu da oštete sve strukture nefrona, uključujući vaskulaturu, tubule i intersticijum.¹⁰

Strategija za sprečavanje razvoja sindroma lize ćelija tumora i akutnog oštećenja bubrega uključuje primenu

infuzionih rastvora, alopurinola, alkalizaciju urina i primenu rekombinantne oksidaze urata.^{1,10-13} Poznavanje puteva metabolizma purina, koji nastaju razgradnjom nukleinskih kiselina omogućava pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja u cilju sprečavanja akutnog oštećenja bubrega kod bolesnika sa sindromom lize ćelija tumora. Alopurinol se primenjuje u dozi od 300 mg dnevno, blokira ksantin oksidazu i smanjuje stvaranje mokraćne kiseline. Primena alopurinola zahteva i alkalizaciju urina (ciljni pH urina 6,5-7,5), a to se postiže primenom 8,4%NaHCO₃ sol. u dozi od 0,5-1,0 mmol/kg u vidu i.v. inf., ukoliko je pH urina manji od 6,5.^{1,10-13} Sekundarna strategija za lečenje hiperurikemije podrazumeva primenu rasburicase, rekombinantne oksidaze urata, koja pretvara mokraćnu kiselinu u allantoin, koji se bolje izlučuje putem mokraće. Primenjuje se u dozi od 0,20 mg/kg u vidu i.v. infuzije u toku 30 minuta, kao pojedinačna dnevna doza u toku najviše pet dana.^{1,6,10-15}

Na osnovu iznetih razmatranja moglo bi se zaključiti da rano izdvajanje bolesnika koji imaju povećan rizik od lize ćelija tumora omogućava pravovremenu primenu odgovarajućeg lečenja u cilju sprečavanja razvoja akutnog oštećenja bubrega i smanjenja morbiditeta i mortaliteta ovih bolesnika.

LITERATURA

1. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(5Suppl 3): 1-13.
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11(2): R31.
3. Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C for the Acute Kidney Injury Network. Improving Outcomes From Acute Kidney Injury: Report of an Initiative. *Am J Kidney Dis* 2007; 50(1): 1-4.
4. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purif* 2009; 28(3): 165-74.
5. Petrović D, Kostić S, Radović M, Sakač V. Akutna bubrežna insuficijencija: strategija za prevenciju, ranu dijagnostiku i lečenje. U: Poskurica M, ur. Akutna bubrežna insuficijencija: preventiva, dijagnostika i lečenje. Inter-Print, Kragujevac 2009: 259-94.
6. Lameire N, Van Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review. Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug- and nephrotoxin-induced AKI. *NDT Plus* 2008; 1(6): 392-402.
7. Lameire N, Van Biesen W, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury an in-depth narrative review. Part 2: Drugs in the prevention of acute kidney injury. *NDT Plus* 2009; 2(1): 1-10.
8. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. *Crit Care Med* 2008; 36(12): 3246-51.
9. John S, Eckardt K-U. Replacement therapy in the treatment of acute renal failure - intermittent and continuous. *Semin Dial* 2006; 19(6): 455-64.
10. Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(8):450-62.
11. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(6): 835-48.
12. Ronco C. Acute Kidney Injury in Oncological Disorders and Tumor Lysis Syndrome. In: Jorres A, Ronco C, Kellum JA, eds. Management of acute kidney problems. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010: 403-10.
13. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008; 93(1): 9-13.
14. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone-results of a multicenter phase iii study. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4207-13.
15. Kennedy LD, Ajiboye VO. Rasburicase for the prevention and treatment of hyperuricemia in tumor lysis syndrome. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16(3): 205-13.

Miksom srca

Šipić Maja¹, Stolić Radojica¹, Mitić Javorka² i ost./
et al.

1. Medicinski fakultet Priština-K.Mitrovica / Medical faculty Pristina-K.
Mitrovica

2. Interna klinika KBC Priština / Internal clinic KBC Pristina

PRIMLJEN / RECEIVED 01.03.2011

PRIHVACEN / ACCEPTED 30.08.2011

Cardiac myxoma

APSTRAKT

Miksomi srca su najčešći primarni tumori srca kod odraslih. Miksom se manifestuje polimorfnim tegobama sa dominacijom opštih simptoma (groznica, gubitak na težini, umor, periodično povišenje temperature, mršavljenje, bolovi u zglobovima i mišićima), kao i simptomima embolizacije i kardijalne obstrukcije. Transtorakalnom ehokardiografijom može se uočiti velika atrijalna masa i, ako nema znakova ekstrakardijalnog maligniteta može da ukaže na dijagnozu atrijalnog miksoma. U radu je prikazan pacijent sa miksomom levog srca i dijagnostičkim dilemama koja mogu nastati u toku ispitivanja.

Ključne reči: srce; miksom; ehokardiografija.

ABSTRACT

Cardiac myxoma is the most common primary cardiac tumors in adults. Myxoma manifested polymorphic problems with the domination of general symptoms (fever, weight loss, fatigue, periodical fever, weight loss, aching joints and muscles), and symptoms of cardiac embolism and obstruction. Transthoracic echocardiography can be seen a large atrial mass, and if there are no signs of malignancy extracardial may suggest a diagnosis of atrial myxoma. This paper describes a patient with myxoma of the left ventricle and diagnostic dilemmas that may arise during testing

Key words: heart; myxoma; echocardiography.

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Assist. dr Maja Šipić, Medicinski fakultet Priština-Kosovska Mitrovica, Anri Dinana bb, 38220 Kosovska Mitrovica, Tel/Faks *38128423512, E-mail: drsipic@yahoo.com
Assist. Maja Sipic, MD, Medical Faculty Pristina-Kosovska Mitrovica, Anri Dinana bb, 38220 Kosovska Mitrovica, Phone/Fax *38128423512, E-mail: drsipic@yahoo.com

UVOD

Miksomi srca su najčešći primarni tumori srca odraslih.¹ Prema lokalizaciji oko 75% miksoma je smešteno u levoj pretkomori, 15-20% u desnoj pretkomori, dok je manje od 10% lokalizovano u ventrikulima. Klinički prisutan je jedan ili više simptoma iz sledeće trijade – opšti simptomi (groznica, gubitak na težini, umor, periodično povišenje telesne temperature, mršavljenje, bolovi u zglobovima, kožni osip), kardioembolizam i intrakardijalna obstrukcija. Komplikacije miksoma su embolije, srčana insuficijencija, sinkope i endokarditisi.²

PRIKAZ SLUČAJA

Bolesnica Z. P. (istorija bolesti br 490/2010) rođena 1946. godine, primljena je u Interno odeljenje zbog kašlja, zamaranja pri uobičajenom naporu i malaksalosti. Par godina unazad zamarala se pri najmanjem naporu. Poslednjih nedelja prisutan je i suv kašalj, ima osećaj ubrzanog lupanja srca i pritiska u grudima, ima otežano disanje. U ličnoj anamnezi navodi povišen arterijski pritisak unazad dve godine. Pre 7 meseci rađena je ezofagogastroduodenoskopija, kada je opisana Hiatus hernia per magna a pre 6 meseci lečena na odeljenju za plućne bolesti, otpuštena sa dijagnozom Bronchopneumonia sin. Od jula meseca po savetu psihijatra uzima Rivotril i Amizol.

Na prijemu svesna, orijentisana, afebrilna, eupnoična u miru, blede kože, bez periferne limfadenopatije, simetrične osteomuskularne građe. Grudni koš normosteničan obostrano simetrično respiratorno pokretan, auskultatorno obostrano bazalno oslabljen disajni šum, praćen inspirijumskim pukotima levo bazalno. Akcija srca je ritmična, tonovi jasni, kratak sistolni šum u prekordijumu sa punctum maksimuma na iktusu, akcentovan drugi ton nad arterijom pulmonalis. Abdomen u ravni grudnog koša, nema hepatosplenomegalije. Na donjim ekstremitetima izraženi varikoziteti, bez pretibijalnih edema.

U laboratorijskim analizama na prijemu dominira anemijski sindrom (Hgb 108 gr/L, Er 2,9 x 10¹²), leukociti u referentnim granicama 7,0 x 10⁹/L. Utvrđene su povišene vrednosti za C reaktivni protein (58,20 IU/ml), imunoglobulin G (IgG 13,3 g/L), D-dimera (2390 ng/ml) i sedimentacije. Lipidni status kao i vrednosti ureje, kreatinina, elektrolita u referentnim granicama. Nalaz urina uredan.

EKG na prijemu sin ritam, frekvence 75/min, osovina u levo, negativan T talas od V1- V4.

RTG pulmo et cor: srčana senka uredne veličine sa elongiranim aortom, hilusi naglašeni, obostrano znaci pleuralnog izliva.

Orijentacioni Eho srca bez dopplera: aorta u korenu 35 mm, levi atrijum (LA) 40 mm, u levom atrijumu se uočava ovalna homogena formacija dimenzija 38 x 22 mm koja u diastoli prolazi u levi ventrikul (LV). Levi ventrikul urednih endokavitarnih dimenzija i dobre kontraktilnosti.

Bolesnica je nakon ehokardiografske obrade upućena na dalju dijagnostiku pod dijagnozom Tu atrii sin. (obs myxoma) i sumnje na emboliju pluća na Institut za KVB bolesti Dedinje - Beograd.

Na prijemu na Institutu urađen ehokardiografski pregled pokazuje povećan LA i kuspise mitralne valvule sa manjim degenerativnim promenama. Postoji miksom u LA koji svojim volumenom ispunjava celu pretkomoru i u diastoli prolazi mitralnu valvulu i prominira u LV. Jedna od dimenzija miksoma je 46 x 24 mm, i deluje da je peteljkom povezan sa središnjim delom interatrijalnog septuma (nivo fosse ovalis). Levi ventrikul normalne veličine, očuvane sistolne funkcije i regionalne kinetike zidova. Miksom pravi funkcionalnu opstrukciju nad mitralnim ušćem. Aorta normalne širine u nivou anulusa. Aortna valvula deluje trolisna, kuspisi lako fibrozirani, separacija očuvana. Trikuspidna regurgitacija (TR) 3+, a srednji pritisak u desnoj komori (SPDK) je 89mmHg. Glavno stablo plućne arterije (PA) dijametra 27 mm, nema znakova embolizacije dok se grane teže vizualizuju. Vreme akceleracije PA iznosi 110 msec. Desna komora normalne veličine, očuvane sistolne funkcije (Mc Conellov znak negativan). Perikard normalnog izgleda. Postoji pleuralni izliv obostrano, više levo.

Pregled na Multi slice sceneru (MSCT) grudnog koša – ukazuje na izliv u oba kostofrenična sinusa. U mediastinumu, paratrahealno i paraaortalno se vide limfne žlezde promera do 10 mm. Traheja i oba principalna bronha b.o. Obostrano bazalno znaci kompresivne atelektaze, izraženije sa leve strane. Nema znakova za emboliju pluća. U levoj pretkomori se uočava hipodenzna ovalna tumorozna (TU) promena, koja prominira u levu komoru, dimenzije 50 x 24,7 mm.

Pacijentkinja je operisana, urađena je resekcija tumora sa peteljkom i resekcija interatrijalnog septuma (ishodište tumora) a nakon toga urađena patch plastika perikardijalnim pachom.

DISKUSIJA

Miksomi leve pretkomore su benigni tumori koji su tipično prisutni u odrasloj dobi (češći kod žena), prvi put su opisani 1845. godine.^{3,4,5} Do 1951. godine dijagnoza je uglavnom postavljana postmortem a u kasnijem periodu, angiokardiografski.⁶ Uvođenje transtorakalne ehokardiografije u rutinsku praksu uslovalo je bržu i preciznu dijagnozu, što je dovelo do uspješnijeg lečenja.

Oko 90% miksoma su sporadični slučajevi i oni recidiviraju u oko 1 - 4,7%.² Međutim, oko 5% miksoma je genetski uslovljeno i nasleđuju se autozomno dominantno. Prema demografskim karakteristikama to su osobe mlađeg životnog doba, jednako oboljevaju oba pola i imaju multicentrične tumore pretkomore ili komora.^{3,4}

Miksomi nastaju iz endokarda i tipično rastu u lumen šupljine. Miksomi su, najčešće, veličine 5-6 cm,^{7,8,9} što je bio slučaj i u našem prikazu, okruglog su, ili ovalnog oblika, lobularne ili glatke površine. Većina miksoma je na peteljci, što uslovljava njenu mobilnost. Smatra se da ovi tumori potiču od multipotentne mezenhimalne ćelije koja se može diferencirati u endotelijalnu ćeliju, mio-blaste, fibroblaste i hrskavicu.¹⁰

Embolizam se opisuje kod 30-40% pacijenata sa kardijalnim miksomom.^{7,8} Ako je tumor u levom atrijumu embolije su najčešće u centralnom nervnom sistemu, ređe u bubrežima, donjim ekstremitetima ili koronarnim arterijama. Miksomi desnog srca mogu dovesti do embolije pluća ali su one retke. Embolusne mase mogu sadržavati delove miksoma ili tromba koji je često i udružen sa miksomom.¹¹

Opšti, konstitucionalni simptomi miksoma uključuju groznicu, malaksalost, artralgijske, mialgijske i gubitak na telesnoj težini.^{7,8,9} Ovi simptomi su prisutni bez obzira na veličinu tumora ili lokalizaciju. Laboratorijske nenormalnosti su anemija, povišena sedimentacija, povišen nivo C reaktivnog proteina (CRP) i povišen nivo globulina. Ređe se sreće povišen nivo belih krvnih zrnaca, trombocitopenija i Raynaud fenomen. Prisustvo mnogobrojnih nekardijalnih simptoma objašnjavalo se najpre neuroendokrinom diferencijacijom mezenhimalnih ćelija,¹⁰ a u novije vreme povišenim nivoom interleukina 6 (IL-6).^{12,13} Miksomi u srcu luče (IL-6).¹⁴ Kanda T. i sar. opisuju iskustvo sa većim brojem pacijenata, kod kojih su utvrdili regresiju medijastinalne limfadenopatije nakon resekcije masivnog kardijalnog miksoma koji je sekretovao IL-6.^{13,14}

Povišen nivo D-dimera u plazmi kod našeg prikaza slučaja u skladu su sa podacima iz literature u kojima njihove vrednosti koreliraju sa visokim vrednostima CRP-a.¹⁵ Značajno je, takođe, naglasiti da se povišene vrednosti D-dimera očekuju u svim inflamatornim procesima sa ekstravaskularnim depozitima fibrina (DIK, maligniteti, sepsa i sl.). Detaljan Ehokolor doppler srca i MSCT grudnog koša su definitivno isključili embolizaciju pluća.

Elektrokardiogram (EKG) rađen kod pacijenata sa miksomom leve pretkomore je nespecifičan. U prikazu našeg slučaja nađene su promene u desnim prekordijalnim odvodima što ukazuje na opterećenje desne komore.

Rendgenskim pregledom srca i pluća, kada je miksom u levoj pretkomori, može se uočiti uvećanje levog atrijuma, zatim redistribucija plućnog krvotoka, prominenција plućnog stabla, plućni edem ili uvećanje aurikule leve pretkomore.¹⁶ Opisane su i efuzije pleure, što je slučaj i kod našeg prikaza, a veoma retko se nalaze čak i tumorske kalcifikacije. Međutim, kod trećine pacijenata radiografija grudnog koša je normalna.^{9,11}

Sledeća neinvazivna metoda je transtorakalna dvodimenzionalna ehokardiografija, u slučaju potrebe i transezofagealna ehokardiografija, kojom se tačno može odrediti lokacija, veličina, oblik, tačka pripoja kao i karakteristike pokretljivosti miksoma. U našem prikazu slučaja miksom je bio na pretkomorskoj pregradi u nivou fosse ovalis gde je i najčešće opisano mesto pripoja atrijalnog miksoma. Miksom može, kao mesto pripoja imati zadnji zid atrijuma, prednji atrijalni zid ili aurikulu leve pretkomore.^{2,11}

Transtorakalnom ehokardiografijom se često detektuju intrakardijalne mase pa se primena kompjuterizovane tomografije (CT) ili magnetne rezonance (MR) čine razumnim u svrhu razjašnjenja da li se radi o metastatskim promenama ili primarnim tumorima srca. Na MSCT grudnog koša, u našem prikazu slučaja opisana je ovala hipodenzna TU promena koja prominira u levu komoru što je isključilo sumnju na pridruženu emboliju plućne arterije ili metastatske promene u srcu.

U sklopu dijagnostičke radi se i koronarna angiografija i pri tom se opisuje prisutna vaskularizacija tumora. Kod svih pacijenata sa atrijalnim miksomom starijih od 40 godina radi se selektivna angiografija radi detekcije eventualno pridružene koronarne aterijske bolesti.^{11,17} Neovaskularizacija miksoma je opisana čak kod 80% slučajeva miksoma.^{17,18} Reynen je opisao neovaskularizaciju kod 9 od 37 pacijenata koji su podvrgnuti koronografiji pre operacije miksoma.¹⁸ U literaturi se navodi da

U sklopu dijagnostičke radi se i koronarna angiografija i pri tom se opisuje prisutna vaskularizacija tumora. Kod svih pacijenata sa atrijalnim miksomom starijih od 40 godina radi se selektivna angiografija radi detekcije eventualno pridružene koronarne aterijske bolesti.^{11,17} Neovaskularizacija miksoma je opisana čak kod 80% slučajeva miksoma.^{17,18} Reynen je opisao neovaskularizaciju kod 9 od 37 pacijenata koji su podvrgnuti koronarografiji pre operacije miksoma.¹⁸ U literaturi se navodi da levo smeštene miksme najčešće snabdeva leva cirkumfleksna arterija.¹⁹ Kod naše pacijentkinje nije opisana neovaskularizacija ali je preoperativno urađena koronarografija na kojoj nisu nađene značajne lezije na velikim krvnim sudovima.

Poseban diferencijalno dijagnostički problem predstavljaju trombi u srčanim šupljinama, ali oni nemaju peteljku i sreću se u prethodno obolelom srcu valvularnim manama ili dilatativnoj kardiomiopatiji.

Lečenje miksoma je hirurško, a zbog rizika od naprasne smrti zbog akutne obstrukcije, ovi tumori se moraju operisati bez odlaganja.

Pridružena sumnja na emboliju pluća karakteriše miksme desnog srca, međutim, kod miksoma levog srca ovaj klinički simptom nije patognomoničan znak. Polimorfno ispoljavanje tegoba bolesnika sa sumnjom na miksom, proizvodi značajnu diferencijalno-dijagnostičku dilemu.

LITERATURA

- Salcedo EE, Cohen GI, White RD, Davison MB. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 73-137.
- McAllister HA Jr, Fenoglio JJ Jr. Tumors of the cardiovascular system. *Atlas of tumor pathology*. 2nd series. Fascicle 15. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology. 1978; 1-20.
- Gelder HM, O Brian DJ, Styles ED, Alexander JA. Familial cardiac myxoma. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 419.
- Farrah MG: Familial cardiac myxoma: Study of patients with myxoma. *Chest* 1994; 105: 65.
- King TW. On simple vascular growths in the left auricle of the heart. *Lancet* 1845; 2: 428-9.
- Goldberg HP, Glenn F, Dotter CT, Steinberg I. Myxoma of the left atrium: diagnosis made during life with operative and postmortem findings. *Circulation* 1952; 6: 762-7.
- Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med* 1995; 333: 1610-7.
- Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4041-6.
- Grebenc ML, Rosado-de-Christenson ML, Green CE, Burke AP, Galvin JR. Cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. *Radiographics* 2002; 22: 673-89.
- Pucci A, Gagliardotto P, Zanini C, et al. Histopathologic and clinical characterization of cardiac myxoma: review of 53 cases from a single institution. *Am Heart J* 2000; 140: 134-8.
- Hirsch JD, Ho VB: Radiology corner. Answer to last month's radiology case and image: left atrial myxoma. *Mil Med*. 2006; 171(9): 4-6.
- Seguin JR, Beigbeder JY, Hvass U, et al. Interleukin-6 production by cardiac myxoma may explain constitutional symptoms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 599-600.
- Kanda T, Umeyama S, Sasaki A, et al. Interleukin-6 and cardiac myxoma. *Am J Cardiol* 1994; 74: 965-7.
- Kanda T, Takahashi T. Interleukin-6 and cardiovascular disease. *Jpn Heart* 2004; 45: 183-93.
- Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, et al. Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003; 114(4): 276-82.
- Tay MH, Lau KW, Ding ZP, Lee CN. A interesting case of left atrial myxoma. *Singapore Med J* 2002; 43(7): 367-8.
- Sharma S, Sundaram U, Loya Y. Selective coronary angiography in intracardiac tumors. *J Interv Cardiol* 1993; 6: 125-9.
- Reynen K, Kockeritz U, Taha M, Strasser R. Neovascularization in left atrial myxomas. *Z Kardiol* 2004; 93: 69-71.
- Aytemir K, Nazli N, Tokgozoglu SL, Demircin M, Ozin B. Tumor vascularity in left atrial myxoma supplied by left circumflex artery-a case report. *Vasc Surg* 1993; 27: 475-7.

Istorijat infuzija

Dragana Dragaš¹ i Dragan R. Milovanović²

1. Ergomed, Novi Sad / Ergomed, Novi Sad, Serbia

2. Medicinski fakultet i Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac / Medical Faculty and Clinical Centre "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN 10.06.2011

PRIHVACEN 30.08.2011

APSTRAKT

Istorijski razvoj infuzija počinje još u antičkim vremenima i razvijao se u nekoliko faza. On je bio tesno povezan sa otkrićima cirkulacije i transfuzioloških tehnika. Kritični period za infuzionu terapiju je bio XIX vek kada se, po prvi put, uvode slani rastvori u medicinsku praksu. Sledeći, XX vek je obeležen razvojem medicinskih sredstava za infuzionu terapiju i parenteralne terapije. Godina 1628. je bila jedna od prekretnica kada je Vilijam Harvi postavio pravilni koncept cirkulatornog sistema, nakon čega su sledili eksperimenti sa infundovanjem životinjske krvi u živ ljudski organizam. Zbog nepoznavanja inkompatibilnosti ovi rani počeci su bili praćeni neželjenim reakcijama a ne retko i tragičnim ishodima. Tek je 1818. godine Džejms Blundel prvi uspešno upotrebio transfuziju ljudske krvi u opstreticiji. Prva primena infuzionih rastvora zbilja se početkom 19. veka kada je epidemijski talas teške kolere zahvatio mnoge delove zapadne Evrope. Tomas Lata je svoja iskustva sa infuzijama slanog rastvora tokom te epidemije objavio 1832. godine pa se on, od većine, prepoznaje kao pravi začetnik infuzione terapije. Sindi Ringer je 1883. godine opisao Ringerov rastvor, Hartog Jakob Hamburger je 1921. godine predložio primenu 0.9% NaCl a 1943. godine Aleksis Frenk Hartman u sastav slanih rastvora dodaje laktate, dobivši Hartmanov rastvor. Uvodjenje transfuzija krvi i slanih rastvora u kliničku praksu je uslovalo i razvoj drugih oblika infuzione terapije i posebno, odgovarajućih medicinskih sredstava. Interes za bližim saznanjima istorijata infuzija ne jenjava ni danas a nova nadahnuća izviru iz modernih disciplina kao što je farmakovigilanca i intenzivno lečenje.

Ključne reči: terapija; infuzije, parenteralne; istorija medicine.

Hystory of infusion

ABSTRAKT

Historical development of infusion starts in ancient times and evolved through several phases. It was closely tied with discovery of circulation and transfusion techniques. Critical period for infusion therapy was XIX century, introducing, for the first time, saline solutions into medicine. The next, XX century, was marked by development of medical devices for infusion and parenteral therapy. Year of 1628. was one of the turning points when William Harvey put the correct concept of circulatory system, after which infusion experiments with animal blood into living humans were introduced. Due to unrecognized incompatibility these beginnings were accompanied by adverse effects and often, tragic outcomes. It was only in 1818. when James Blundell was first successfully used transfusion of human blood in obstetrics. The first use of infusion solutions occurred in XIX century, when the epidemic wave of severe cholera swept many parts of Western Europe. In 1832. Thomas Latta published his experiences with saline infusions during the epidemic and he was recognized, of the majority, as the true founder of infusion therapy. Sidney Ringer described in 1883. Ringer's solution, in 1921. Hartog Jakob Hamburger proposed use of 0.9% NaCl and in 1943. Alexis Frank Hartmann added lactate into the saline formulas, making Hartmann's solution. Introduction of blood transfusions and saline solutions in clinical practice initiated development of other types of infusion therapy and, particularly, appropriate medical devices. The interest in detailed knowledge about history of infusions persists even today, and new inspiration come from modern disciplines like pharmacovigilance and intensive care.

Key words: therapeutics; infusions, parenteral; history of medicine

KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Dragan R. Milovanović, Farmakologija i toksikologija, Medicinski fakultet, Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac, Tel. 034335572, Faks: 034306800, E-mail: piki@ptt.rs

Prof. Dragan R. Milovanović, MD, PhD, Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Svetozara Markovica 69, 34000 Kragujevac, Serbia, Phone *38134335572 Fax *38134306800, E-mail: piki@ptt.rs

Infuziona terapija predstavlja jedan od najznačajnijih medicinskih postupaka današnjice. Infuzioni rastvori su među vodećim lekovima savremene medicine kako po obimu propisivanja tako i finansijskim aspektima.¹ Razvoj infuzione terapije je sa sobom pokrenuo i uvođenje i potonje usavršavanje tehnike parenteralne primene lekova i pripadajućih medicinskih sredstava. Sveukupno, farmakoterapija infuzionim rastvorima čini okosnicu moderne medicinske prakse. Istorijski razvoj infuzija počinje još u antičkim vremenima i razvijao se u nekoliko faza. On je bio tesno povezan sa uvođenjem postulata naučne medicine, posebno sa otkrićima cirkulacije i transfuzioloških tehnika. Kao i u drugim oblastima, XIX već je bio kritični period za infuzionu terapiju jer se tada, po prvi put, uvode slani rastvori u medicinsku praksu. Sledeći, XX vek je obeležen razvojem medicinskih sredstava za infuzionu terapiju da bi bio zaokružen dostignućima na polju parenteralne terapije. Interes za bližim saznanjima istorijata infuzija ne jenjava ni danas a nova nadahnuća izviru iz modernih disciplina kao što je farmakovigilanca² i intenzivno lečenje.³

Istorijski razvoj transfuzije krvi

Razvoj infuzione terapije je bio u bliskoj vezi sa napretkom u saznanjima o ulozi krvi, značaju cirkulatornog sistema potonjem uvođenju transfuzije u medicinsku praksu.⁴ Krv je od najranijih vremena imala posebno mesto u ljudskom društvu. Još spisi drevnih civilizacija navode brojne primere upotrebe krvi pridavajući joj značajnu isceliteljsku moć kod bolesnih ali i okrepljujuće dejstvo kod zdravih. Ostalo je zabeleženo da su se stari egipćani kupali u krvi radi opšteg toniziranja organizma, upotreba pijavica je bila široko korišćena u lečenju pojedinih bolesti a u poznatom Ebersovom papirusu (16. vek p.n.e.) dat je, doduše pogrešan, opis cirkulatornog sistema. Poznato je da su rimljani pili krv upravo stradalih gladijatora verujući da time povećavaju snagu i vitalnost a vikinzi su to isto činili sa krvlju foka i kitova u cilju lečenja. U Ovidijevom delu *Metamorfoze* (43. godina p.n.e.) dat je izuzetno precizan opis manipulacije krvlju u terapijske svrhe koja upućuje na moguću transfuziju. Ipak veruje se da se do otkrića cirkulacije, u 17. veku, upotreba krvi, bez obzira na krajnji razlog i bliže opise, odnosila pre svega na pijenje a ne na njeno infundovanje u sudovni sistem. Mnogi smatraju da je takvo bilo korišćenje ljudske krvi i u prvom dokumentovanom slučaju navodne transfuziološke prakse. On se zbilo 1492. godine kada je krv uzeta od tri dečaka primenjena Papi Inocentiju VIII (Innocent VIII, 1432-1492), koji je tada zapao u izvesno komatozno stanje. Neslavan ishod po sva tri donora ali i akseptora te istorijska doku-

menta nedovoljne pouzdanosti sugerišu takav zaključak. Ideja da bi infuzija krvi kod ljudi mogla da bude od terapijske koristi je dokumentovana skoro vek kasnije, 1597. godine, u knjizi *Alhemija*, nemačkog lekara i hemičara Andreasa Libaviousa (1555-1616). Kako nema dokaza da je on svoj koncept i sproveo u delo na prvu transfuziju krvi se tada još uvek čekalo.

Rad grupe istraživača u prvoj polovini 17. veka u Engleskoj, pretežno u Londonu i Oksfordu, je doneo značajan napredak u medicini i drugim prirodnim naukama. Godina 1628. je bila jedna od prekretnica kada je Vilijam Harvi (William Harvey, 1578-1657), engleski lekar, objavio svoja otkrića. On je tada postavio pravilni koncept cirkulatornog sistema, uobličivši mnoga ranija saznanja o krvi i krvnim sudovima. Nedugo potom su sledili eksperimenti sa infundovanjem životinjske krvi u živ organizam. Prve pokušaje je načinio Kristofer Ren (Christopher Wren, 1632-1723), astronom, matematičar i arhitekta i Robert Bojl (Robert Boyle, 1627-1691), pravi polihistor, ali tek 1665. godine Ričard Louer (Richard Lower, 1631-1691), anatom i fiziolog, je valjano dokumentovao uspešnu transfuziju krvi sa jednog na drugog živog psa. Ipak, smatra se da je prvu transfuziju kod ljudi izveo Žan Baptist Denis (Jean Baptista Denis, 1640-1704), francuski lekar na dvoru Kralja Luja IV, koji je 1667. godine u tu svrhu koristio krv dobijenu iz jagnjeta. Zbog nepoznavanja inkompatibilnosti ovi rani počeci su bili praćeni neželjenim reakcijama a ne retko su imali tragične posledice. Zato je kasnije primena transfuzija krvi kod ljudi bila zabranjena od strane Francuskog parlamenta, što je uslovalo privremeni istorijski prekid. Tek 1818. godine engleski lekar, Džejms Blundel (James Blundell, 1790-1877), je shvatio vezu gubitka krvi i hipoksije te se odvažio da prvi uspešno upotrebi transfuziju ljudske krvi u opstreticiji. Upravo zato se on danas smatra utemeljivačem moderne transfuziologije.

Kristaloidni infuzioni rastvori

Svi prethodno opisani događaji su otvorili put prvoj primeni infuzionih rastvora koja se zbila početkom 19. veka kada je epidemijski talas teške kolere zahvatio mnoge delove zapadne Evrope.^{5,6} Kolera je 1931. godine posebno teško pogodila severozapadne predele Velike Britanije gde je Vilijam Bruk Ošognesi (William Brook O'Shaughnessy, 1808-1889), irski lekar, upravo završivši studije medicine u Škotskoj, postavio koncept o terapijskoj primeni slanog rastvora u vidu intravenske infuzije. Medjutim, iako je svoja zapažanja već decembra 1831. godine i objavio on se nije odvažio da sopstvene ideje primeni u praksi. Umesto njega, to je učinio Tomas Lata

(Thomas Latta, 1790-1833), lekar iz oblasti Lejta (lučki deo Edinburga) koji je svoja iskustva objavio naredne, 1832. godine, u časopisu Lancet. Slani rastvor koji je Latta kasnije usavršio i preporučio kao najbolji je sadržavao 134 mmol/L natrijumovih jona, 118 mmol/L jona hlora i 16 mmol/L bikarbonatnih anjona. Zbog toga se Latta smatra začetnikom infuzione terapije. U potonjim dekadama, sastav infuzionih slanog rastvora je bio jako raznovrstan.^{7,8} Značajan događaj se zbilo 1883. godine kada je Sindi Ringer (Sidney Ringer, 1836-1910), britanski kliničar i farmakolog, opisao svoj i danas široko korišćen, Ringerov rastvor. Nedugo potom, 1888. godine u literaturi se po prvi put pojavio termin normalan slani rastvor (normal saline), što je današnji sinonim za 0.9% natrijum hlorid, iako tada korišćen rastvor po svom sastavu nije ni izdaleka sličan savremenom nasledniku. Najpribližniji njemu je bio 0.92% rastvor NaCl koji je prvi put opisan u literaturi 1896. godine. Međutim, tek je Hartog Jakob Hamburger (Hartog Jakob Hamburger, 1859-1924), holandski hemičar i fiziolog, 1921. godine konačno predložio primenu 0.9% NaCl, ali interesantno, ne na osnovu kliničkih zapažanja već in vitro istraživanja tačke mržnjenja krvi i rastvora različitog sastava. Uprkos tome, zahvaljujući jednostavnosti i jeftinoći 0.9% NaCl se brzo prihvata i široko primenjuje u praksi; tada se, međutim, uočavaju i njegove izvesne mane, uslovljene odstupanjem od tačnog sastava telesnih tečnosti. Zbog toga Aleksis Frenk Hartman (Alexis Frank Hartmann, 1898-1964), američki pedijatar i biohemičar nemačkog porekla, u sastav slanog rastvora dodaje laktate pa se 1934. godine po prvi put u literaturi pominje i njegov, danas takodje široko korišćen, Hartmanov rastvor.

Medicinska infuzionna sredstva

Uvodjenje transfuzija krvi i slanog rastvora u kliničku praksu je uslovalo i razvoj drugih oblika infuzione terapije i posebno, odgovarajućih medicinskih sredstava.^{9,10} Poznati francuski fiziolog Klod Bernar (Claude Bernard, 1813-1878) je 1843. godine opisao da je u svojim animalnim eksperimentima koristio infuzione rastvore šećera, što može da se smatra začetkom naših saznanja o značaju infuzione nutritivne potpore. Ona se razvijala u različitim oblicima skoro čitav jedan vek, korišćenjem rastvora najraznovrsnijeg sastava da bi tokom ranih 1970-ih Stenli Dudrik (Stanley Dudrick, 1935), hirurg iz Pensivnije, konačno zaokružio koncept totalne parenteralne nutricije. S druge strane, da bi transfundovali krv prvi eksperimentatori su koristili šuplje drške od pera kao i životinjske vene i beške. Kasnije su uvedne prvo metalne igle, a zatim gumena creva i staklene boce. Neprekidni tehnološki razvoj moderne industrije je omogućio bro-

jna unapredjenja kao što su očuvanje sterilnosti infuzionih setova (npr. hermetički zatvorene boce) i korišćenje sasvim novih materijala (npr. plastični polimeri). To kao i sve veći dijagnostičko-terapijski zahtevi uslovlili su da raznovrsnost i upotreba vrednost infuzionih rastvora i pripadajućih medicinskih sredstava dostignu ogromne razmere a da sama infuzionna terapija postane neophodni činilac uspešnosti savremene medicine.

Zaključak

Istorijat infuzionih rastvora je dobar primer međusobne povezanosti različitih naučnih disciplina ne samo unutar same medicine već i čitave nauke. Ogromna informatička i tehnološka dostignuća moderne civilizacije će verovatno stvoriti pozornicu za nova dostignuća na polju infuzione terapije. Time će poklonicima istorije medicine biti otvoreno novo polje delanja sa novim izazovima ali, verujemo, i sa novim radostima stvaranja i sveukupnog napretka.

LITERATURA

1. Milovanović DR, Pavlović R, Folić M, Janković SM. Public drug procurement: the lessons from a drug tender in a teaching hospital of a transition country. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 149-53.
2. Rosen DJ, Nicoara A, Koshy N, Wedderburn RV. Too much of a good thing? Tracing the history of the propofol infusion syndrome. *J Trauma* 2007; 63(2): 443-7.
3. Lawin P, Opderbecke HW, Schuster HP. [The history of the development of intensive care in Germany-contemporary reflections. 12. The development of intravenous infusion techniques from personal experience. *Anaesthesist* 1999; 48(12): 919-23. (in German).
4. Greenwalt TJ. A short history of transfusion medicine. *Transfusion* 1997; 37(5): 550-63.
5. Reissigl H. The history of infusion. *Infusionstherapie* 1973; 1(1): 29-33.
6. Foex BA. How the cholera epidemic of 1831 resulted in a new technique for fluid resuscitation. *Emerg Med J* 2003;20:316-318
7. Award S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 179-88.
8. Hankis J, Lonsway RMW, Hedrick C, Perdue MB, eds. *Infusion therapy in clinical practice*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001.
9. Rivera AM, Strauss KW, Van Zundert A, Mortier E. The history of peripheral intravenous catheters: how little plastic tubes revolutionized medicine. *Acta Anaesth Belg* 2005; 56: 271-82.

10. Конгрес Европског удружења за клиничку фармакологију и лекове, 26-29.06.2011., Будимпешта

10th Congress of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 26–29.06.2011., Budapest

У периоду од 26. до 29. јуна 2011. године у Будимпешти, Мађарска, одржан је 10. конгрес Европског удружења за клиничку фармакологију и лекове (European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics, EACPT).

Крилатицу конгреса "Од испитивања до примене лекова за добробит пацијената" оправдала су 4 пленарна предавања истакнутих експерата клиничке фармакологије, као и 150 усмених и преко 300 постер презентација. Теме су се кретале од персонализоване медицине и рационалног прописивања лекова до дизајна клиничких студија и биостатистике. Присутни су имали прилику да чују најновије приступе лечењу кардиоваскуларних, респираторних, хематолошких, метаболичких, инфективних, психијатријских и неуродегенеративних обољења, као и да се упознају са најактуелнијим достигнућима у области трансгених модела, биолошких агенаса и дијагностичких техника. Поред наведеног, речи је било и о студијама биоеквиваленције, вулнерабилним популацијама, онколошкој терапији, лечењу ретких болести, едукацији и здравственој заштити, а своје место на конгресу нашле су и теме из области фармакоепидемиологије, фармакоекономије, фармаковигиланце и фармакокинетику.

За свега три и по дана, са 42 сесије, 7 симпозијума и 2 радионице, конгрес је угостио преко 700 учесника из 56 различитих земаља. Сер Колину Долерију додељена је друга по реду ЕАСРТ награда за животно достигнуће у области клиничке фармакологије. Следећи ЕАСРТ конгрес биће одржан 2013. године у Женеви, Швајцарска.

Доц. др Ђорђевић Наташа

Катедра за фармакологију и токсикологију

Медицински факултет Универзитета у Крагујевцу

Октобар, месец правилне исхране

Главни и одговорни уредник Медицинског часописа ПОНС Др сц. мед. Драгутин Арсић

Светска здравствена организација (WHO) је прогласила октобар за месец правилне исхране. Не знам зашто су одабрали баш октобар?

За православне народе мислим да нису погодили, а ево и зашто. У православном календару у месецу октобру, ако изузмемо среду и петак као посне дане, нема ниједан дан да је обележен као дан поста. С обзиром да јако мали број људи пости среду и петак онда се целог октобра по православном календару може јести све тј. "масно", што би рекао наш народ. А наш народ има и лепе изреке око исхране, као на пример: "једем посно - јагњетину без костију" или "постимо на води - седимо на лађи и једемо посну прасетину"... Има још велики број досетки на рачун здраве исхране.

Међутим оно што је много озбиљније и забрињавајуће је број људи који су оболели због неправилне исхране као и оних који су гојазни, а самим тим предиспонирани или са високим ризиком од оболевања од врло озбиљних болести као што су дијабетес, кардиоваскуларне болести, цереброваскуларне, поред хипертензије као најчешћег обољења везаног за неправилну исхрану. Но треба рећи да је јако велики списак обољења која су повезана са неправилном исхраном и неадекватном физичком активношћу.

Проблем неправилне исхране се мултипликује ако се узме у обзир неправилна исхрана деце, односно, много више адолесцената. Брза храна, разне грицкалице, премази и преливи, исхрана у ходу, с ногу и сл. уз недовољну физичку активност, доводи до деформитета коштано-скелетног система код деце и омладине и до појаве гојазности већ у младости. То ће сигурно у старијем узрасту довести до појаве дијабета као компликације неправилне исхране.

Све те компликације су се могле избећи да смо поштовали нашу православну веру и наш православни календар кад су у питању посни дани. А шта подразумевају дани поста? Углавном се сва јела спремају без животињске масти, без меса свих врста (може риба, јаја и сир), а у неким постовима је чак и ригорозније - само јела спремана на води и без биљних масти.

Зашто мислим да је то одлична и вероватно најправилнија исхрана? Кад узмете православни календар и саберете све дане кад се једе без свињске масти и храна без меса, онда то буде око 222 дана годишње, што чини 60% свих дана у години. Замислите колико бисте смањили унос нездравих масних киселина и холестерола када бисте ово испоштовали. Сигуран сам да велики број људи не би био гојазан, а такође сам сигуран да би се исхраном богатом поврћем значајно смањио број оболелих од малигнитета дебелог црева, и других малигнитета везаних за неправилну исхрану (желудац, дојка и др.). Ту тек треба размотрити дијабет и хипертензију као и кардиоваскуларне болести.

Било би научно исправно да се уради једна студија која би обухватила кохорту која се придржава православног календара поста и другу у којој би били они који уопште не посте. Ево идеје за једно научно истраживање из области правилне исхране.

КОНГРЕС РАДИОЛОГА
СРБИЈЕ,
Удружење радиолога
Србије,
Српско лекарско
друштво,
Златибор, 13-16.11.2011.

SERBIAN RADIOLOGY
CONGRESS,
Radiology Association of
Serbia,
Serbian Medical Society
Zlatibor, 13-16.11.2011.
Serbia

Удружење радиолога Србије и Секција за радиолошку дијагностику Српског лекарског друштва организују четвородневни Конгрес радиолога Србије који ће се одржати у прелепом окружењу Златиборских пропланака од 13. до 16. новембра 2011. године.

Конгрес се одржава у духу заједништва и истинског хтења за просперитетом радиологије у Србији и са циљем да овај национални Конгрес буде место где ће, кроз свеобухватни стручни програм, бити предочен комплетан напредак у разним дисциплинама радиологије, бити анализирани досадашњи резултати и где ће бити указано на даље перспективе развоја радиологије у Србији.

Овогодишњи Конгрес је посвећен стручним темама као што су остеоартикуларна, кардиоваскуларна, интервентна и урогенитална радиологија, пулморациологија, радиологија меких ткива, неурорадиологија, радиологија дигестивног система и дојке као и онколошка радиологија. Поред ових тема биће речи и о савременим методама радиолошке заштите, о дигитализацији и постпроцесингу, о информатици у радиологији, контрастним средствима и др.

Током Конгреса, поред излагања по наведеним стручним темама, предвиђена је и постер сесија, округли сто, work shop, сесија младих радиолога, едукативни програм за радиолошке техничаре, промоција нових радиолошких књига и рачунаских програма, стручне презентације произвођача радиолошке опреме и апарата и др. Биће додељене и традиционалне конгресне награде УРС: Награда Милован Ђурчић за најбољи рад конгреса, две награде за најбољи постер и награда за најмлађег учесника у стручном програму.

Конгрес је акредитован код Здравственог савета Србије као домаћи конгрес I категорије под евиденционим бројем А-1-2558/11 и доноси за предаваче 13, а за пасивно учешће 7 бодова.

Садржајни друштвени програм, уз богату туристичку понуду Златибора, учиниће Конгрес радиолога Србије незаобилазним дешавањем за све радиологе отварајући им могућност за сусрете са старим и упознавање нових пријатеља.

Све информације о конгресу и пријаву за учешће можете наћи на интернет презентацији

www.krs2011.org

Председник УРС:

Проф.др Милош А. Лучић

Председник Секције за радиолошку дијагностику:

Проф.др Виктор Тил

Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomici zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenata. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGA NOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Radovi se mogu dostaviti i elektronskim putem na e-mail adresu redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljivao, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Postupak sa rukopisom, generalno, sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (www.nauka.gov.rs) i preporuke Komiteta za etiku u izdavaštvu – COPE (<http://publicationethics.org>). Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogućiti proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši uredništvo časopisa, primarno na osnovu ocene recenzenata.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska

PONS Medical Journal publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVIĆA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Papers can be delivered electronically via e-mail address: redakcija@ponsjournal.info. With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Procedures with the manuscript, in general, follow the instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Science and Technological Development of Serbia (www.nauka.gov.rs) and recommendations of the Committee for Ethics in publishing – COPE (<http://publicationethics.org>). Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). The categorization of submitted manuscripts is done by the editorial board of the journal, primarily based on the evaluation of the reviewers.

Technical preparations. The manuscript is prepared on a PC in MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size 12 ("points"), with Serbian Latin or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-belom varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici www.icmje.org. Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se i sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. Struktura ostalih radova prilagođava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

NASLOV. Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresa autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

APSTRAKT. Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metod, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 5 ključnih reči prema MESH odrednicama.

Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku.

UVOD. U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

METOD. U delu ispitanici i metod/materijal i metod opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

REZULTATI. Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u prilogima (tabele i slike).

DISKUSIJA. U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to the latest version of the instructions published on the website www.icmje.org. The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

TITLE. Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

ABSTRACT. Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

INTRODUCTION. In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

METHOD. In subjects and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis.

RESULTS. Structure the results according to the logical course of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

DISCUSSION. In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings, indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

REFERENCES. The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers

i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojama u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

PRILOZI. Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

Reprint. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprinted publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda. Vlasnik, izdavači i saradnici PONS Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu.

and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "I ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the MEDLINE database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

ATTACHMENTS. Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

Reprint. Authors receive 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

Additional Notes. Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal.

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd,
UDK 61

ISSN 1820-2411
COBISS.SR/ID 115713804

Izlazi tromesečno, nulti broj izašao 3. Juna 2004.
Published quarterly, the no.0 came 3rd June
2004.

Tiraž 200 primeraka

Bayer-ov CONTOUR TS glukometar poseduje tehnologiju za automatsku zaštitu preciznosti

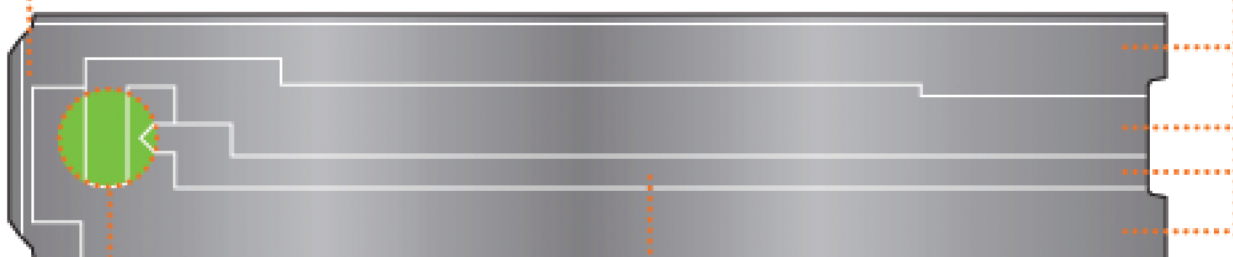
Jedinstvena tehnologija CONTOUR TS sistema, doprinosi sprečavanju pojave nepouzdatih rezultata

Korekciona elektroda

- Meri električnu struju koja je odraz nivoa hematokrita i redukujućih supstanci
- Automatski vrši korekciju hematokrita
- Automatski vrši korekciju uticaja redukujućih supstanci, npr. mokraćne kiseline, vitamina C, paracetamola

Bayer-ova tehnologija "Bez kodiranja"

- Sivi kraj test trake sadrži poseban redosled elektroda za automatsko kodiranje glukometra po ubacivanju test trake
- Eliminise postupak ručnog kodiranja i netačne rezultate nastale usled grešaka u kodiranju



Merenje se obavlja FAD-GDH enzimom visoko selektivnim za glukozu

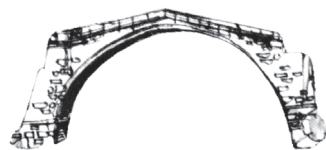
- Nema interakcije sa maltozom i galaktozom
- Nema interakcije sa kiseonikom

Detekciona elektroda

- Meri da li je dovoljno krvi dospelo do reakcione komore u definisanom vremenskom intervalu
- Automatski detektuje nedovoljni uzorak krvi i daje kod greške na displeju

FAD-GDH (flavin adenini dinukleotid glukozo dehidrogenaza) enzim iz test traka CONTOUR TS aparata ulazi u reakciju sa ksilozom.





MEDICINSKI ČASOPIS
PONS
MEDICAL JOURNAL

WWW.PONSJOURNAL.INFO