

TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

YU ISSN 0350-2899

VOL. 38 (2013. GODINA)

ZAJEČAR

BROJ 4



TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

ODGOVORNI UREDNIK
dr Emil Vlajić

GLAVNI UREDNIK
Prim dr sci. med. Željka Aleksić

**POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG
UREDNIKA**
dr Miljan Jović

TEHNIČKI UREDNIK
dr Saška Manić

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Dr sci. med. Slađana Anđelić
Prof. dr Goran Bjelaković
Prof. dr Vidojko Đorđević
Prof. dr Slobodan Ilić
Prof. dr Vladimir Jakovljević
Prof. dr Biljana Kocić
Prof. dr Zoran Krstić
Prof. dr Lazar Lepšanović
Prof. dr Branko Lović
Prof. dr Dragan Micić
Prof. dr Nebojša Paunković
Prof. dr Žarko Ranković
Doc. dr Bojana Stamenković
Prof. dr Vesna Živojinović Tumba

LEKTORI

Srpski jezik: Doc. dr Dejan Milutinović
Engleski jezik: Nataša Arandelović, profesor

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Mišljenjem Republičkog sekretarijata za kulturu broj 413-982/76-02a od 5. novembra 1976. godine da je publikacija iz oblasti stručne literature, oslobađa se plaćanja poreza na promet.

VLASNIK I IZDAVAČ

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar
web adresa: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE
Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE (E-MAIL)
tmglasnik@gmail.com

WEB ADRESA
www.tmg.org.rs

TEKUĆI RAČUN
(Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar)
205-167929-22

ŠTAMPA
Spasa, Knjaževac

TIRAŽ
500 primeraka

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik / odgovorni urednik Emil Vlajić ; glavni urednik Željka Aleksić. - God. 1, br. 1 (1976) -
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac : Spasa). - 30 cm

Dostupno i na:
<http://www.tmg.org.rs>. -
Tromesečno
ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik
COBISS.SR-ID 5508610

SADRŽAJ

ORIGINALNI RADOVI

Aleksandar Aleksić, Željka Aleksić, Saška Manić, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Dušan Vešović
**KLINIČKI PARAMETRI KAO PREDIKTORI ISHODA
 MEDIKAMENTNE TIROPSUPRESIVNE TERAPIJE KOD PACIJENATA
 SA GREJVSOVOM BOLEŠĆU.....162**

Mirjana A. Janićijević-Petrović, Katarina Janićijević, Marko Petrović, Andrijana Popović
**EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA PACIJENATA SA PRIMARNIM JUVENILNIM
 GLAUKOMOM170**

Biserka Tirmenštajn Janković, Dušan Bastać, Sanja Milošević, Svetlana Žikić, Milenko Živanović
**HIPERTROFIJA LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA
 U PREDIJALIZNOM PERIODU HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI:
 ZASTUPLJENOST I FAKTORI RIZIKA.....174**

Dragana Dokić
PREVREMENI POROĐAJ I NEDONOŠĆE.....181

PREGLED LITERATURE

Ines Banjari, Snežana Bajraktarović-Labović, Andreja Misir, Boris Huzjak
MEDITERANSKA PREHRANA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....188

Siniša Ristić, Maja Račić
**ULOGA RADIOLOŠKIH METODA U MERENJU AKTIVNOSTI OBOLENJA I
 OŠTEĆENJA ZGLOBA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM.....203**

PRIKAZ SLUČAJA

Mirjana A. Janićijević-Petrović, Tatjana S. Šarenac-Vulović, Katarina M. Janićijević, Andrijana B. Popović
GREJVSOVA BOLEST I ORBITALNA DEKOMPRESIJA – PRIKAZ SLUČAJA.....210

ISTORIJA MEDICINE

Бранислава Станимиров
**ДЕВЕДЕСЕТА ГОДИНА ПОСТОЈАЊА ПЕДИЈАТРИЈСКЕ СЛУЖБЕ
 ДОМА ЗДРАВЉА ЗРЕЊАНИН.....214**

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

Aleksandar Aleksić, Željka Aleksić, Saška Manić, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Dušan Vešović
**CLINICAL PARAMETERS AS PREDICTORS OF THYROID-SUPPRESSIVE DRUG
 THERAPY OUTCOME IN GRAVES DISEASE PATIENTS.....162**

Mirjana A. Janičijević-Petrović, Katarina Janičijević, Marko Petrović, Andrijana Popović
**EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF PATIENTS WITH PRIMARY JUVENILE
 GLAUCOMA.....170**

Biserka Tirmenštajn Janković, Dušan Bastać, Sanja Milošević, Svetlana Žikić, Milenko Živanović
**LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY
 DISEASE PATIENTS: PREVALENCE AND RISK FACTORS.....174**

Dragana Dokić
PRETERM LABOUR AND PREMATUREITY.....181

REVIEW ARTICLE

Ines Banjari, Snežana Bajraktarović-Labović, Andreja Misir, Boris Huzjak
MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR DISEASES.....196

Siniša Ristić, Maja Račić
**THE ROLE OF THE IMAGING METHODS IN MEASURING DISEASE ACTIVITY
 AND JOINT DAMAGE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....203**

CASE REPORT

Mirjana A. Janičijević-Petrović, Tatjana S. Šarenać-Vulović, Katarina M. Janičijević, Andrijana B. Popović
GRAVES' DISEASE AND ORBITAL DECOMPRESSION – CASE REPORT.....210

HISTORY OF MEDICINE

Branislava Stanimirov
**90 YEARS OF THE PEDIATRIC HEALTH SERVICES OF THE HEALTH CENTRE,
 ZRENJANIN.....214**

UDK 616.441-008.61-085.357

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.162-169

KLINIČKI PARAMETRI KAO PREDIKTORI ISHODA MEDIKAMENTNE TIROSUPRESIVNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA GREJVSOM BOLEŠĆU

CLINICAL PARAMETERS AS PREDICTORS OF THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY OUTCOME IN GRAVES DISEASE PATIENTS

Aleksandar Aleksić (1), Željka Aleksić (2), Saška Manić (3), Vladimir Mitov (1), Aleksandar Jolić (1), Dušan Vešović (4)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ODELJENJE INTERNE MEDICINE, (2) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, (3) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ODELJENJE NEUROLOGIJE, (4) DOM ZDRAVLJA BEL MEDIC, BEOGRAD

Sažetak: Grejvsova bolest (GB) je organ specifična autoimuna bolest koju karakteriše hipertiroidizam sa difuznom strumom i prisustvo ekstratiroidnih manifestacija, kao što je tiroidna oftalmopatija. Medikamentna tirosupresivna terapija (MTT) je inicijalna terapija GB. Po prekidu terapije tionamidima, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije. Nprekidno traju naponi da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu MTT, a u cilju pravovremenog donošenja odluke o ablativnoj terapiji. Cilj našeg rada je bio da se utvrdi značaj jednostavnih kliničkih parametara kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza tiroidnih oboljenja, prisustvo i težina oftalmopatije i težina kliničke slike na početku bolesti, za predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirosupresivne terapije. Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenom GB, 21 muškog pola (19,81%) i 85 ženskog pola (18,19%), kojima je započeta MTT i na početku bolesti registrovani klinički podaci od interesa. Prosečna starost muškaraca iznosila je 50,47 godina, a žena 42,74 godine. Nakon perioda praćenja od 12 meseci, pacijenti su podeljeni u dve grupe prema odgovoru na medikamentnu tirosupresivnu terapiju: grupa A – pacijenti koji su postigli remisiju i grupa B – pacijenti koji nisu postigli remisiju. Nije nađena statistički značajna razlika između polova po ishodu MTT ($\chi^2=1,275$; $p=0,259$). Takođe, nije nađena statistički značajna razlika u starosti pacijenata koji su ušli u remisiju i onih koji nisu ($t=0,731$; $p=0,467$). Nije utvrđena statistički značajna razlika između pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom i onih sa negativnom porodičnom anamnezom prema ishodu MTT ($\chi^2=0,526$; $p=0,468$). Nije nađena statistički značajna razlika u ishodu terapije između grupa sa različitim težinom kliničke slike na početku bolesti ($Z=-0,383$; $p=0,702$ Mann-Whitney U test). Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera prema nivou FT4 i FT3 na početku bolesti ($p=0,405$ i $p=0,404$ redom). Nije nađena statistički značajna razlika između non-respondera i pacijenata u remisiji prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti ($\chi^2=0,482$; $p=0,487$). Zaključujemo da jednostavni klinički parametri utvrđeni na početku Grejvsove bolesti, kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza, težina kliničke slike i prisustvo i težina oftalmopatije, nemaju značaj kao prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije.

Gljučne reči: Grejvsova bolest, medikamentna tirosupresivna terapija, remisija, prediktivni faktori

Summery: Graves' disease (GD) is an organ specific autoimmune disease, characterized by hyperthyroidism with the presence of diffuse goiter and the extrathyroid manifestations, such as a thyroid ophthalmopathy. Thyrosuppressive drug therapy is the initial therapy for GD. Upon cessation of drug therapy, recurrence of disease is usually manifested during the 6 months after discontinuation of therapy in some patients. There is continuous lasting efforts to identify factors that may indicate the likelihood of achieving remission, or relapse after cessation of drug therapy, which could facilitate the timely decision for ablative therapy. The aim of our study was to determine the significance of simple clinical parameters such as gender, age, family history of thyroid disease, the presence and severity of ophthalmopathy, and the severity of the clinical picture of the disease as predictors of remission during thyrosuppressive drug therapy. The study was conducted in a prospective manner in 106 consecutive patients with newly diagnosed GD, 21 males (19.81 %) and 85 females (18.19 %), in which thyrosuppressive drug therapy was started and clinical data of interest were collected. The average age of men was 50.47 years and women 42.74 years. After the follow-up period of 12 months, patients were divided into two groups according to the response to thyrosuppressive drug therapy: group A - patients who achieved

Adresa autora: Aleksandar Aleksić, Nikole Pašića 83A 2/2, 19 000 Zajecar, Srbija;

E-mail: lukaal@ptt.rs

Rad primljen: 5. 11. 2013. Rad prihvaćen: 3. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14. 3. 2014.

remission and group B - patients who did not achieve remission. There was no statistically significant difference between the gender on the outcome of the therapy ($\chi^2=1.275$, $p = 0.259$). Also, there was no statistically significant difference in the age of the patients who entered remission and those who did not ($t=-0.731$, $p=0.467$). There was no statistically significant difference between patients with a positive family history and those with a negative family history according to the outcome of the therapy ($\chi^2=0.526$, $p=0.468$). There was no statistically significant difference in outcome between treatment groups with different severity of the clinical picture at the beginning of the disease ($Z = -0.383$, $p=0.702$ Mann-Whitney U test). There were no significant differences between patients in remission and non-responders according to the level of FT4 and FT3 at the beginning of the disease ($p=0.405$ and $p=0.404$ respectively). There was no statistically significant difference between non-responders and patients in remission according to the presence and severity of ophthalmopathy at the onset of illness ($\chi^2=0.482$, $p=0.487$). We conclude that simple clinical parameters determined at the beginning of the disease, such as gender, age, family history, clinical picture and the presence and severity of ophthalmopathy, have no significance as predictors of outcome of thyrostatic drug therapy.

Keywords: Graves' disease, thyrostatic drug therapy, remission, predictive factors

UVOD

Grejvsova bolest (GB) je organ specifična autoimuna bolest koju karakteriše hipertiroidizam sa difuznom strumom i mogućim prisustvom ekstratiroidnih manifestacija, kao što su promene na očima (tiroidna oftalmopatija), koži (dermatopatija) i vrhovima prstiju (akropahija) [1,2]. Incidencija ove bolesti u opštoj populaciji može biti i do 1% i četiri do pet puta je češća kod žena, što važi i za većinu autoimunih bolesti [1,2]. Etiologija je multifaktorska. Spoljašnji uticaji, imunske aberacije i verovatno minimalne promene u ciljnom organu, međusobno reaguju u okviru genetske predispozicije. Pretpostavljeni spoljašnji činioci koji imaju ulogu u nastanku ove bolesti su neki infektivni agensi (npr. virusi), količina joda uneta hranom, stres, pušenje [1,2].

Medikamentna tirostativna terapija (MTT) je inicijalna terapija GB. Osnovni antitiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida. Dužina lečenja tirostativima obično je 12 do 18 meseci [3]. Prema do sada objavljenim istraživanjima stopa postignute remisije na MTT kreće se od 14 do 80% [1,4-14]. Po prekidu terapije tionamidima, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije, ali se mogu zapaziti i posle jedne i više godina. Ukupna stopa recidiva kod pacijenata sa GB lečenih sa MTT po prekidu lečenja je najčešće 30-50% [15,16]. U pacijenata kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu terapije tionamidima, treba razmotriti mogućnost upućivanja na operativno lečenje, ili na terapiju radioaktivnim jodom [3].

Neprekidno traju napori da se identifikuju činioci koji bi mogli da ukažu na verovatnoću postizanja remisije, odnosno pojave recidiva po prekidu MTT. Po nekom autorima, velika struma, težak hipertiroidizam, oftalmopatija, mladi uzrast i dugo trajanje simptoma, ukazuju na malu

verovatnoću za remisiju [16,17]. Drugi autori nalaze slabiji odgovor na MTT kod pacijenata muškog pola, starijeg životnog doba, viših nivoa T3 i T4 pre početka lečenja [18]. U tom smislu ispitivan je pojedinačni, ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, porodične anamneze, težine kliničke slike, nivoa tiroidnih hormona, TSH receptorskih antitela (TRAb) i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara. Međutim, do danas nisu utvrđeni pouzdani rani prognostički parametri koji bi ukazivali na ishod MTT [4].

Značaj utvrđivanja parametara koji imaju vrednost za predviđanje nastupanja remisije u bolesnika sa GB na početku i tokom MTT, ogleda se u mogućnosti pravovremenog izbora drugih vidova terapije, kao što su radiojodna terapija ili operativno lečenje.

Cilj našeg rada je bio da se utvrdi značaj jednostavnih kliničkih parametara kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza tiroidnih oboljenja, prisustvo i težina oftalmopatije i težina kliničke slike na početku bolesti, za predviđanje nastanka remisije tokom medikamentne tirostativne terapije.

MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u vidu prospektivne studije na 106 uzastopnih pacijenata sa novootkrivenom GB, kojima je započeta MTT. Nakon postavljanja dijagnoze hipertiroidizma na osnovu anamnestičnih podataka, kliničkog pregleda, utvrđivanja znakova hipermetabolizma, te utvrđivanjem suprimiranog nivoa TSH i povišenih nivoa slobodnih frakcija tiroidnih hormona u serumu, pacijentima je određivan i nivo TSH-receptorskih antitela, a u nejasnim slučajevima rađena je scintigrafija štitne žlezde tehnicijum pertehnetatom u cilju potvrde autoimunog hipertiroidizma. Svim ispitanicima uzeta je detaljna

lična i porodična anamneza i započeto je lečenje medikamentnom tirosupresivnom terapijom.

Klinički pregled je obuhvatao inspekciju i palpaciju tiroidne žlezde, merenje pulsa, utvrđivanje prisustva ili odsustva tremora, procenu kvaliteta kože, merenje telesne mase, kao i inspekciju očnih jabučica i očnih kapaka u cilju utvrđivanja prisustva tiroidne oftalmopatije. Tipičnom kliničkom slikom smatrano je prisustvo izraženih simptoma i znakova koji su posledica adrenergijske stimulacije, onih koji su posledica hipertiroksinemije i onih koji su posledica imunskih procesa. Umerenom kliničkom slikom smatrano je prisustvo blagih simptoma i znakova, a oligosimptomatskom kliničkom slikom smatrano je prisustvo samo pojedinih simptoma i znakova GB.

Prema prisutvu simptoma i znakova, tiroidnu oftalmopatiju gradirali smo na: laku, prisutni samo znaci kao što je ukočen pogled, retrakcija kapaka, retko treptanje, naglašen tremor zatvorenih očnih kapaka; umerenu, prisutne promene na mekim tkivima oka, crvenilo, otok konjunktiva, lakrimacija, fotofobija, blefarospazam, minimalan ili blag egzoftalmus; i tešku, izražen egzoftalmus, zahvaćenost očnih mišića, nemogućnost konvergencije i pogleda na gore, diplopije, zahvaćenost kornee.

Nivo slobodnih frakcija tiroidnih hormona određivan je metodom LIA (LIA FT4 Brahms Diagnostica GMBH), DELFIA (DELFIA FT3 Wallac Oy, Turku, Finland) i ACCESS imunoesej sistemom, sa opsegom normalnih vrednosti od 9,25 do 22 pmol/L za FT4 i 3,8-6,0 pmol/L za FT3. TSH je meren ultrasenzitivnom ILMA metodom (ILMA ultrasensitive TSH Brahms Diagnostica GMBH) i ACCESS imunoesej sistemom sa referentnim opsegom od 0,3 do 4 mU/L. TRAb je meren radioreceptorskom metodom (DYNO test TRAK human Brahms Diagnostica GMBH) sa normalnim vrednostima do 1,5 IU/L.

Tabela 1. Struktura ispitanika prema ishodu medikamentne tirosupresivne terapije nakon 12 meseci lečenja.

A – pacijenti u remisiji – remisija, B – pacijenti koji nisu u remisiji – non-responderi. N – broj ispitanika.

Ishod	N	%
A – Remisija	62	58,5
B – Non-responder	44	41,5
Ukupno	106	100,0

U Tabeli 2 prikazana je struktura pacijenata po polu u odnosu na ishod MTT nakon 12 meseci. Nije nađena statistički značajna razlika

Kontrolni pregledi, koji su obuhvatali klinički pregled i određivanje nivoa TSH, FT4 i FT3, vršeni su u periodu od jednog do tri meseca tokom medikamentne tirosupresivne terapije, pri čemu je titrirana doza leka.

Nakon perioda praćenja od 12 meseci, pacijenti su podeljeni u dve grupe, prema odgovoru na medikamentnu tirosupresivnu terapiju: grupa A – pacijenti koji su postigli remisiju i grupa B – pacijenti koji nisu postigli remisiju. Remisijom se smatralo odsustvo simptoma i znakova bolesti, klinički i biohemijski eutiroidno stanje, sa normalnim ili povišenim nivoom TSH i normalnim ili sniženim nivoom tiroidnih hormona na terapiji dozom održavanja (za metimazol 5 mg dnevno, za propiltiouracil 50 mg dnevno), 12 meseci po započetju njanju MTT i odsustvo recidiva tokom narednih 12 meseci praćenja.

Podaci su uneti u bazu podataka formiranu u Microsoft Excel 2010. Starost pacijenata i nivoi hormona izraženi su kao srednja vrednost, SD, medijana, te minimalna i maksimalna vrednost. Za testiranje razlika korišćeni su parametarski (Studentov t-test) i neparametarski testovi (χ^2 test, Mann-Whitney U test). Podaci su prikazani tabelarno.

REZULTATI

Od ukupno 106 ispitanika, 21 je bio muškog pola (19,81%) i 85 ženskog pola (18,19%). Prosečna starost svih ispitanika bila je 44,27 godina (opseg 14-74). Prosečna starost muškaraca iznosila je 50,47 godina, a žena 42,74 godine. Ukupno praćenje pacijenata bilo je 45 meseci. Prosečno trajanje MTT iznosilo je 17 meseci, a prosečno praćenje nakon ukidanja terapije bilo je 24 meseca.

Kao što se vidi u Tabeli 1, 12 meseci po započinjanju MTT, 58,5% naših ispitanika ušlo je u remisiju.

između polova po ishodu MTT ($\chi^2=1,275$; $p=0,259$).

Tabela 2. Uticaj pola na ishod terapije.

		Broj ispitanika	Ishod		Ukupno
			Remisija	Non-responder	
Pol	Muški	N	10	11	21
		%	47,6%	52,4%	100,0%
	Ženski	N	52	33	85
		%	61,2%	38,8%	100,0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58,5%	41,5%	100,0%

Takođe, nije nađena statistički značajna razlika u starosti pacijenata koji su ušli u remisiju i onih koji nisu ($t=-0,731$; $p=0,467$). Prosečna starost

pacijenata u remisiji i non-respondera prikazana je u Tabeli 3.

Tabela 3. Uticaj starosti na ishod terapije. N – broj ispitanika, SD – standardna devijacija.

Ishod	N	Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	62	45.19	14.312	47.00	19	74
Non-responder	44	42.98	16.795	44.00	14	70
Ukupno	106	44.27	15.353	46.00	14	74

Struktura pacijenata koji postižu remisiju i non-respondera tokom 12 meseci MTT prema porodičnoj anamnezi prikazana je u Tabeli 4. Nije utvrđena statistički značajna razlika između

pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom i onih sa negativnom porodičnom anamnezom prema ishodu MTT ($\chi^2=0.526$; $p=0.468$).

Tabela 4. Uticaj porodične anamneze na ishod terapije.

		Broj ispitanika	Ishod		Ukupno
			Remisija	Non-responder	
Porodična anamneza	Ne	N	44	34	78
		%	56.4%	43.6%	100.0%
	Da	N	18	10	28
		%	64.3%	35.7%	100.0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58.5%	41.5%	100.0%

U Tabeli 5 prikazana je struktura pacijenata prema težini kliničke slike na početku bolesti u odnosu na ishod MTT. Nije nađena statistički značajna razlika

u ishodu terapije između grupa sa različitom težinom kliničke slike na početku bolesti ($Z=-0.383$; $p=0.702$ Mann-Whitney U test).

Tabela 5. Uticaj težine kliničke slike na ishod terapije.

		Broj ispitanika	Ishod		Ukupno
			Remisija	Non-responder	
Klinička slika	Oligosimptomatska	N	4	4	8
		%	50.0%	50.0%	100.0%
	Umereno izražena	N	3	2	5
		%	60.0%	40.0%	100.0%
	Tipična	N	55	38	93
		%	59.1%	40.9%	100.0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58.5%	41.5%	100.0%

Tabela 6. Uticaj nivoa FT4 na ishod terapije.

FT4 1 – nivo FT4 na početku bolesti; FT4 2 – nivo FT4 6 meseci po započinjanju terapije; FT4 3 – nivo FT4 12 meseci po započinjanju terapije. SD – standardna devijacija.

Ishod		Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	FT4 1	69,730	36,3317	66,100	19,2	200,0
	FT4 2	19,580	20,1261	9,700	1,6	83,0
	FT4 3	17,619	10,9526	13,700	2,0	50,4
Non-responder	FT4 1	78,706	37,9609	71,400	15,1	184,0
	FT4 2	20,394	21,2261	12,400	0,8	85,0
	FT4 3	27,588	27,3579	19,145	6,7	112,0
Ukupno	FT4 1	73,641	37,1328	68,800	15,1	200,0
	FT4 2	20,017	20,4691	10,300	0,8	85,0
	FT4 3	22,176	20,6302	15,400	2,0	112,0

Analiza je rađena na transformisanim podacima dobijenim logaritmovanjem izvornih podataka. Na osnovu rezultata analize varijanse ponovljenih merenja, utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika između sva tri merenja zajedno ($F=33,633$; $p<0,001$; $Eta2part=0,574$), ali nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera u promeni ovog parametra ($F=0,150$; $p=0,825$; $Eta2part=0,006$). Nivo FT4 se značajno menja kroz vreme, ali

pacijenti koji su u remisiji i non-responderi imaju sličnu promenu navedenog parametra.

Nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera prema nivou FT4 na početku bolesti ($p=0,405$), te šest meseci nakon započinjanja terapije ($p=0,86$). Nivo FT4 je statistički značajno viši kod non-respondera u odnosu na pacijente u remisiji dvanaest meseci po započinjanju terapije ($p=0,03$).

Tabela 7. Uticaj nivoa FT3 na ishod terapije.

FT3 1 – nivo FT3 na početku bolesti; FT3 2 – nivo FT3 6 meseci po započinjanju terapije; FT3 3 – nivo FT3 12 meseci po započinjanju terapije; SD – standardna devijacija.

Ishod		Aritmetička sredina	SD	Mediana	Minimum	Maksimum
Remisija	FT3 1	47,345	32,0167	42,000	6,4	121,0
	FT3 2	20,946	19,0625	18,645	2,9	62,0
	FT3 3	9,431	10,9112	5,900	3,6	46,2
Non-responder	FT3 1	54,746	30,8488	52,100	7,8	113,0
	FT3 2	13,690	14,0412	9,000	2,9	47,0
	FT3 3	17,137	18,4598	9,250	4,8	63,2
Ukupno	FT3 1	50,381	31,3482	45,400	6,4	121,0
	FT3 2	17,145	16,6098	9,500	2,9	62,0
	FT3 3	12,988	15,0728	7,385	3,6	63,2

Mann-Whitney U testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike između pacijenata u remisiji i non-respondera prema nivou FT3 na početku bolesti ($p=0,404$) i nivoa FT3 šest meseci po započinjanju terapije ($p=0,512$), ali je nivo FT3 dvanaest meseci po započinjanju terapije značajno viši kod non-respondera u odnosu na pacijente u remisiji ($p=0,036$).

Struktura ispitanika prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti u odnosu na ishod MTT prikazana je u Tabeli 8. Nije nađena statistički značajna razlika između non-respondera i pacijenata u remisiji prema prisustvu i težini oftalmopatije na početku bolesti ($\chi^2=0,482$; $p=0,487$).

Tabela 8. Uticaj prisustva i težine oftalmopatije na početku bolesti na ishod terapije.

			Ishod		Ukupno
			Remisija	Non-responder	
Oftalmopatija	Bez	N	38	24	62
		%	61,3%	38,7%	100,0%
	Laka	N	18	15	33
		%	54,5%	45,5%	100,0%
	Umerena	N	5	4	9
		%	55,6%	44,4%	100,0%
	Teska	N	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
Ukupno		N	62	44	106
		%	58,5%	41,5%	100,0%

DISKUSIJA

Mnogim studijama cilj je bio da utvrde prediktivne faktore za ishod MTT kod GB, jer skoro polovina pacijenata ne ulazi u stabilnu kliničku remisiju i ima recidiv bolesti po prekidu MTT. Zaključak većine autora je da svaki pojedinačni parametar tiroidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT [4,19,20].

U traganju za jednostavnim kliničkim karakteristikama pacijenata na početku GB, koje bi predvidele odgovor na MTT, Allahabadia i saradnici nalaze da su muški pol i starost pacijenata, ispod četrdeset godina, značajno udruženi sa nižom stopom remisije [21]. Iranski autori, za razliku od Allahabadijevih rezultata, nalaze da je stopa recidiva bila veća kod starijih pacijenata [8]. Isti autori u petnaestogodišnjoj studiji na 439 pacijenata u južnom Iranu, gde je ukupna stopa recidiva GB bila 62%, pronalaze češće recidive kod muškaraca (76%), nego kod žena (58%) [18]. Slično ovim dvema studijama, Cinemre i saradnici kod 134 ispitanika sa GB nalaze da je muški pol udružen sa nepovoljnim ishodom medikamentnog lečenja i da je vreme do postizanje remisije kod starijih pacijenata duže, odnosno da stariji pacijenti teže postižu remisiju [22]. Međutim, u istraživanju kod dece na MTT, nađen je veći rizik recidiva kod mlade dece [13].

Za razliku od prethodnih autora, u retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala 80 pacijenata praćenih najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, čak 82,5% pacijenata imalo je recidiv bolesti tokom perioda praćenja, a autori nalaze da životna dob, kao ni pol, nisu bili korisni prediktivni faktori za predviđanje

remisije. U ovoj studiji velika stopa recidiva je tumačena povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom [9]. Cappelli i saradnici u svom istraživanju kod 216 pacijenata zaključuju da pol i starost, na početku bolesti, nemaju prognostički značaj za predviđanje ishoda terapije [4]. Do sličnih rezultata dolazi i Quadbeck sa svojim saradnicima [10].

Struktura naših ispitanika po starosti i polu u skladu je sa podacima iz literature o učestalosti i zastupljenosti GB po polu i uzrastu [1]. Trajanje MTT kod ispitanika je bilo oko 17 meseci, a praćenje nakon terapije oko 24 meseca. Trajanje i sprovođenje MTT je bilo u skladu sa važećim preporukama aktuelnih vodiča o terapiji GB.

U našem istraživanju nalazimo da oko 48% muškaraca ulazi u remisiju, a oko 52% ne. Odnos pacijentkinja koje ulaze u remisiju i onih koje ne ulaze u remisiju je 61% prema 39%. Statističkom analizom nije, međutim, nađen značajan uticaj pola na ishod MTT.

Prosečna starost naših pacijenata koji ulaze u remisiju je oko 45 godina, a onih koji ne ulaze u remisiju je oko 43 godine i nema značajnog uticaja starosti na ishod terapije.

Za razliku od prethodnih, malo je istraživanja sa podacima o povezanosti pozitivne porodične anamneze za tiroidna oboljenja i ishoda MTT.

U izveštaju o 196 pacijenata lečenih medikamentno i praćenih 1-10 godina, Stenszky i sar. pokušali su da utvrde individualne osobenosti pacijenata koje su u vezi sa sklonošću ka recidivima posle isključenja lekova. Između ostalog, upadljiva karakteristika, koja je bila udružena sa sklonošću ka recidivu, bila je pozitivna porodična anamneza autoimunske tiroidne bolesti [23]. Prema nekim podacima, srodnici pacijenata sa GB koji imaju izrazitije kliničke manifestacije, u značajnom procentu (31%) oboljevaju od GB, dok

pozitivna porodična anamneza nije dovedena u vezu sa ishodom MTT [1,24].

Većina naših pacijenata (oko $\frac{3}{4}$) nema pozitivnu porodičnu anamnezu u smislu tiroidnih oboljenja, dok je kod ostalih pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom, najčešće prisutno tiroidno oboljenje kod ženskog srodnika (79%), a od oboljenja, najčešće hipertiroidizam (36%). Kod naših pacijenata koji ulaze u remisiju tokom MTT, oko 64% ima pozitivnu porodičnu anamnezu tiroidnih oboljenja, dok je ona pozitivna kod oko 36% non-respondera. Vidimo da je veći udeo pacijenata u remisiji sa pozitivnom porodičnom anamnezom. Ova razlika u odnosu, međutim, nije statistički značajna i ne može se reći da pozitivna porodična anamneza u smislu tiroidnih oboljenja utiče na ishod MTT.

Primećeno je da težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma može ukazivati na manju verovatnoću nastupanja remisije [5]. U studiji Iglesias-a i saradnika upoređivane su karakteristike 107 pacijenata u odnosu na težinu hipertiroidizma. Grupa sa FT4 preko 100 pmol/L, kvalifikovana je kao teški hipertiroidizam, grupa sa FT4 51-100 pmol/L kao umereni, a grupa sa FT4 23-50 pmol/L kao blagi hipertiroidizam. Pacijenti sa teškim hipertiroidizmom su bili prosečno mlađi u odnosu na druge dve grupe i imali su najviši nivo TRAb i izrazitiju tahikardiju i veću strumu. Takođe su češće imali atrijalnu fibrilaciju. Međutim, ishod terapije i stopa remisije nije bila pod uticajem težine hipertiroidizma na početku bolesti [25]. I u drugim studijama nije nađena povezanost nivoa tiroidnih hormona i težine kliničke slike na početku bolesti i ishoda MTT [11,22].

Najveći broj naših ispitanika se javio sa tipičnom kliničkom slikom GB (oko 88%), dok su ostali imali umereno izraženu kliničku sliku ili su bili oligosimptomastki. Pacijenti koji ulaze u remisiju i non-responderi se ne razlikuju među sobom prema težini kliničke slike na početku bolesti.

Prosečan nivo FT4 kod naših ispitanika u remisiji na početku bolesti je oko 70 pmol/L, a kod non-respondera nešto viši, oko 79 pmol/L, međutim bez statističke značajnosti u razlici. Tokom MTT nivo FT4 postepeno pada kod svih ispitanika i oko šest meseci po započinjanju terapije se bitno ne razlikuje između pacijenata u remisiji i non-respondera. Međutim, kod non-respondera, nivo FT4 je značajno viši dvanaest meseci po započinjanju terapije, nego kod pacijenata u remisiji (Tabela 6).

Prosečan nivo FT3 kod naših ispitanika u remisiji na početku bolesti je oko 47 pmol/L, a kod

non-respondera nešto viši oko 55 pmol/L, međutim bez statističke značajnosti u razlici. Tokom MTT nivo FT3 teži normalizaciji kod svih ispitanika i oko šest meseci po započinjanju terapije se bitno ne razlikuje između pacijenata u remisiji i non-respondera. Međutim, slično nivou FT4 kod non-respondera, nivo FT3 je značajno viši dvanaest meseci po započinjanju terapije, nego kod pacijenata u remisiji (Tabela 7).

Nivo tiroidnih hormona i klinička slika kod naših ispitanika na početku bolesti nisu bili značajan prediktor ishoda MTT.

Prema podacima iz literature, tiroidna oftalmopatija je prisutna kod oko 30-70% pacijenata sa GB [1,26,27]. Obično je blaga do umerena, a teški oblici, koji ugrožavaju vid, su ređi [28].

Cilj istraživanja Eckstein-a i saradnika bio je da se utvrdi veza između težine oftalmopatije i stope remisije i recidiva kod pacijenata sa GB. 158 pacijenata sa GB praćeno je najmanje 18 meseci, a težina oftalmopatije je klasifikovana kao blag ili težak oblik. Pacijenti su lečeni godinu dana sa MTT, a kod pacijenata kod kojih je došlo do recidiva bolesti ponovo je uključena MTT ili RJ terapijom. Nakon prvog ciklusa MTT, 42% pacijenata sa blagom tiroidnom oftalmopatijom je ušlo u remisiju, dok je samo 8% pacijenata sa teškim oblikom tiroidne oftalmopatije postiglo remisiju. Među pacijentima sa teškom tiroidnom oftalmopatijom, čak 84% je upućeno na hirušku terapiju, za razliku od 49% pacijenata sa blagim oblikom tiroidne orbitopatije. Autori zaključuju da je verovatnoća remisije kod pacijenata sa teškom tiroidnom orbitopatijom mala [29]. Neki rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da prisustvo tiroidne oftalmopatije može ukazivati na sklonost ka recidivima nakon MTT [20], ali u većini istraživanja nije nađena veza između prisustva tiroidne oftalmopatije i ishoda MTT [9,10,20].

Više od polovine naših ispitanika na početku bolesti nema klinički uočljive znake tiroidne oftalmopatije, dok su kod oko 30% ispitanika ovi znaci blagi. Oko 8% ispitanika ima znake umerene tiroidne oftalmopatije, a samo dva ispitanika (1,9%) na početku bolesti ima tešku tiroidnu oftalmopatiju. Kod naših ispitanika nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti i težini oftalmopatije u odnosu na ishod MTT.

ZAKLJUČAK

Zaključujemo da jednostavni klinički parametri utvrđeni na početku Grejsove bolesti, kao što su pol, starost, pozitivna porodična anamneza,

težina kliničke slike i prisustvo i težina oftalmopatije, nemaju značaj kao prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije.

LITERATURA

- Trbojević B. Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, 1998.
- Fountoulakis S. And Tsatsoulis A. On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clinical. Endocrinology.* 2004; 60: 397-409
- Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S. i ostali, za radnu grupu za izradu vodiča. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. 2011.
- Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, A gosti B, Delbarba A, Pirola I, Martino ED, Rosei EA. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007; 54: 713 – 720
- Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: *Thyroid disease manager.* Last Revised 20 December 2008. <http://www.Thyroidmanager.org>
- Glinoe D; de Nayer P; Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(5): 475-83
- Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991; 25: 319-23
- Soveid M, Shaabani A, Ghaedi GH. H, Jafari SM. and Omrani GH. Prognostic factors in the relapse of Graves disease following treatment with antithyroid drugs. *Iran J. Med. Sci* 2003; 28(3): 106-110.
- Bolanos F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin.* 2002; 54(4): 307-10.
- Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE; Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid.* 2005; 15(9): 1047-54.
- Jonas M, Ambroziak U, Bednarczuk T, Nauman J. Predicting a relapse of Graves' hyperthyroidism in adults during the early phase of treatment with anti-thyroid drugs. *Endokrynol Pol.* 2006; 57(6): 596-604.
- Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(5): 583-9.
- Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J; French Childhood Graves' Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 3817-26.
- Okamoto Y, Tanigawa S, Ishikawa K, Hamada N. TSH receptor antibody measurements and prediction of remission in Graves' disease patients treated with minimum maintenance doses of antithyroid drugs. *Endocr J.* 2006; 53(4): 467-72.
- Glinoe D; de Nayer P; Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144(5): 475-83
- Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991; 25: 319-23
- Soveid M, Shaabani A, Ghaedi GH. H, Jafari SM. and Omrani GH. Prognostic factors in the relapse of Graves disease following treatment with antithyroid drugs. *Iran J. Med. Sci* 2003; 28(3): 106-110.
- Ishtiaq O, Waseem S, Haque MN, Islam N, Jabbar A. Remission of Grave's disease after oral anti-thyroid. drug treatment. *Jour Coll Phys Surg Pakistan* 2009; 19(11): 690-693
- Kamath C, Adlan MA, and Premawardhana L.D. The role of thyrothrophinreceptor antibody assays in Graves disease. *Jour Thyroid Res.* 2012; 2012: 1-8.
- Alfadda A, Malabu U, El-Desouki M, Al-Rubeaan K, Fouada M, Al-Maatoug M, Sulimani R. Treatment of Graves hyperthyroidism – prognostic factors for outcome. *Saudi Med J*, 2007; Vol. 28(2): 225-230.
- Allahabadia A, Daykin J, Holder R, Michael C, et al. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000; 85(3): 1038-1042.
- Cineme H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Akdemir N, Erdogmus B, Buyukkaya R. Predictors of time to remission and treatment failure in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil. *Clin Invest Med.* 2009; 32(3): 199-205.
- Stenszky V, Balázs CS, Kozma L, Rochlitz SZ, Bear JC, Farid NR. identification of subsets of patients with graves' disease by cluster analysis. *Clinical Endocrinology* 1983; 18(4): 335-345
- Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Last Updated: November, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-and-the-manifestations-of-thyrotoxicosis/>
- Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72(4): 551-7.
- Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Klinicke manifestacije tirotoksikozе - pregled literature. *Timocki medicinski glasnik* 2007; 32 (2-3): 117-123
- Larsen PR, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008, 299-332.
- Bartalena L. The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 592-9.
- Eckstein AK, Lax H, Losch C, Glowacka D, Plicht M, Mann K, Esser J, Morgenthaler NG. Patient with severe Graves ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 2007; 67(4): 607-12.

UDK 617.7-007.681-053.2

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.170-173

EPIDEMIOLOŠKA STUDIJA PACIJENATA SA PRIMARNIM JUVENILNIM GLAUKOMOM

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE PATIENTS WITH PRIMARY JUVENILE GLAUCOMA

Mirjana A. Janičijević-Petrović (1), Katarina Janičijević (2), Marko Petrović (2), Andrijana Popović (2)

(1) KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, OFTALMOLOŠKA KLINIKA, (2) UNIVERZITET U KRAGUJEVCU, FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Sažetak: Uvod: Analiza epidemioloških podataka o juvenilnom glaukomu pokazuje retko oboljenje sa tendencijom porasta. Cilj: Cilj rada bio je da se opišu i analiziraju epidemiološki podaci o juvenilnom glaukomu u populaciji pacijenata, koji gravitiraju Klinici za oftalmologiju Kliničkog centra Kragujevac u centralnoj Srbiji. Metod: Trogodišnja retrospektivna studija obuhvatila je epidemiološke podatke iz standardnih kartona za praćenje pacijenata sa glaukomom, od januara 2010. do januara 2013. godine. Analizirani parametri su bili pol, starost i porodična anamneza pacijenata sa juvenilnim i suspektnim juvenilnim glaukomom. Rezultati: Incidenca primarnog juvenilnog glaukoma je bila oko 0,20 na 100 000 pacijenata. Na osnovu dijagnostičkih kriterijuma, 36 pacijenata (od 15 do 30 godina starosti) je u datom periodu evidentirano sa primarnim juvenilnim i suspektnim juvenilnim glaukomom. Od 36 pacijenata, koji su prema dijagnostičkim kriterijumima imali juvenilni glaukom, 20 (55,55%) su bile žene, a 16 (44,44%) su bili muškarci. Razlika u oboljevanju od juvenilnog glaukoma po polu je bila statistički neznatna ($\chi^2=0,444$, $p=0,505$). Najzastupljenija starosna grupa je bila od 26 do 30 godina, sa dominacijom 12 (33,33%) dijagnostikovanih juvenilnih glaukoma u poređenju sa 2 (5,55%) suspektna juvenilna glaukoma i sa statistički znatnom razlikom ($\chi^2=7,523$, $p=0,027$). Korelacija između broja primarnih juvenilnih glaukoma i broja suspektnih juvenilnih glaukoma nije bila statistički značajna ($\chi^2=0,051$, $p=0,821$). Korelacija pozitivne (27,75%) i negativne (9,25%) porodične anamneze i primarnih juvenilnih i suspektnih juvenilnih glaukoma bila je statistički značajna ($\chi^2=9,00$, $p=0,003$). Zaključak: Incidenca primarnog juvenilnog glaukoma je bila niska. Juvenilni glaukom je klinički entitet koji je vezan za životnu dob od 15 do 30 godina. Učestalost bolesti je najveća u starosnom dobu od 26 do 30 godina. U posmatranom periodu juvenilni glaukom i suspektni juvenilni glaukom su retki, sa tendencijom porasta i češće se javlja kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom.

Ključne reči: juvenilni glaukom, suspektni juvenilni glaukom, pol, uzrast, porodična anamneza

Summery: Introduction The analysis of epidemiological data of juvenile glaucoma shows a rare disease, with a tendency of increase. Aim The aim was to describe and analyze the epidemiological data of juvenile glaucoma in a population of patients who gravitate to Clinic of Ophthalmology, Clinical Centre of Kragujevac in central Serbia. Method A three-year retrospective study included epidemiological data from standard protocols for monitoring patients with glaucoma, from January 2010, to January 2013. Parameters were analyzed: gender, age and family history of patients with juvenile and suspect juvenile glaucoma. Results The incidence of primary juvenile glaucoma was 0.20 per 100.000 patients. Based on the diagnostic criteria of 36 patients (15 to 30 years of age) was given in a period recorded with primary juvenile and suspected juvenile glaucoma. Of 36 patients, who according to the diagnostic criteria, 20 had juvenile glaucoma (55.55 %) were female and 16 (44.44 %) were men. Difference between the incidence of juvenile glaucoma by sex was statistically non-significant ($\chi^2 = 0.444$, $p = 0.505$). The most common age group was 26 - 30 years, predominantly 12 (33.33 %) diagnosed of juvenile glaucoma compared 2 (5.55 %) with suspected juvenile glaucoma with the statistically significant difference ($\chi^2 = 7.523$, $p = 0.027$). The correlation between the number of diagnosed and the number of suspected juvenile glaucoma was not statistically significant ($\chi^2 = 0.051$, $p = 0.821$). Correlation half with a positive (27, 75%) and a negative (9, 25%) family anamnesis of juvenile glaucoma was statistical significant ($\chi^2=9.00$, $p=0.003$). Conclusion The incidence of primary juvenile glaucoma was low. Juvenile glaucoma is a clinical entity that is related to the age of 15 to 30 years. The incidence of the disease is highest in the age group of 26 to 30 years. During the reporting period, juvenile glaucoma and suspect juvenile glaucoma are rare, with a tendency to increase. Juvenile glaucoma is more common in people with a positive family history.

Keywords: juvenile glaucoma, suspect juvenile glaucoma, gender, age, family history

Adresa autora: Mirjana A. Janičijević-Petrović, Klinika za oftalmologiju; Klinički centar Kragujevac; Ul. Zmaj Jovina 30; 34000 Kragujevac; Srbija; E-mail: mira.andreja@yahoo.com
Rad primljen: 6. 12. 2013. Rad prihvaćen: 10. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14.3.2014.

UVOD

Juvenilni glaukom karakteriše stanje sa povišenim intraokularnim pritiskom (IOP) sa individualnim vizuelnim problemima u heterogenoj grupi glaukomne bolesti, koja dovodi do optičke neuropatije i promena u vidnom polju [1].

Kongenitalni, primarni i sekundarni glaukomi su podtipovi juvenilnog glaukoma. Juvenilni glaukom je redak, klinički najčešći u formi juvenilnog glaukoma otvorenog ugla (JGOU). Bolest pokazuje autozomno dominantno nasleđivanje i ističe se značaj pozitivne porodične anamneze [1, 2].

JGOU se karakteriše povišenim IOP kao kod odraslih i uzrokovan je formiranjem strukturnih defekata, koji otežavaju oticanje očne vodice. Histopatološka ispitivanja su opisala patološka zadebljanja tkiva i depozite ekstracelularnog matriksa između prednje očne komore i Šlemovog kanala [1, 2].

Rizik od smrtnosti kod juvenilnog glaukoma se isključuje [2].

METOD

U retrospektivnoj epidemiološkoj studiji korišćeni su anamnestički podaci od 36 pacijenata sa juvenilnim glaukomom, uključujući starosni kriterijum od 15 do 30 godina, pol i pozitivnu, odnosno negativnu porodičnu anamnezu. Uključujući dijagnostički kriterijumi za juvenilni glaukom i za suspektni juvenilni glaukom su bile izmerene vrednosti očnog pritiska, morfološke promene na očnom živcu i funkcionalne promene u vidnim poljima. Analizirane su posebno grupa sa juvenilnim glaukomom i grupa sa suspektnim juvenilnim glaukomom. Ispitivanje je vršeno u periodu od januara 2010. do januara 2013. godine.

Primarni juvenilni glaukom i suspektni juvenilni glaukom definisani su isključivo korišćenjem se preporukama i upustvima Američke akademije za oftalmologiju – Glaukom (American Academy of Ophthalmology Glaucoma – AAO guideline) – za dijagnostiku primarnog juvenilnog glaukoma sa otvorenim uglom. Koristeći funkcionalnu gonioskopiju (određivanje širine komornog ugla) sa jednim od kliničkih znakova oštećenja optičkog nerva, ili suspektnih glaukomatoznih oštećenja istog, kao i promene u vidnom polju, ili suspektnim promenama u vidnim poljima, dijagnostikovao je juvenilni i suspektni juvenilni glaukom. Povišen IOP registrovan je funkcionalnom tonometrijom (merenje očnog pritiska); nalaz

optičkog nerva dijagnostikovao je funkcionalnom oftalmoskopijom (pregled očnog dna), dok je nalaz vidnog polja utvrđen funkcionalnom perimetrijom (određivanje širine i ispada u vidnom polju). Uključeni su pacijenti kod kojih je IOP bio preko 21 mm Hg tokom 6 i više meseci [4].

Pacijenti sa kliničkom dijagnozom primarnog juvenilnog glaukoma, baziranog na kliničkim kriterijumima: povišen IOP > 21 mm Hg (bilateralno), sa otvorenim komornim uglom, kliničkim znacima oštećenja vidnog živca i promenama u vidnom polju uključeni su u ovu studiju. Pacijenti koji su imali uredna najmanje dva poslednja oftalmološka nalaza vidnog polja, a sa kliničkom dijagnozom suspektnog juvenilnog glaukoma takođe su uključeni.

Statistička analiza je urađena u SPSS programu, verzija 20.00 (korišćenjem χ^2 testa i nivoa signifikantnosti 0,05).

REZULTATI

Incidencija primarnog juvenilnog glaukoma bila je niska, oko 0,20 na 100 000 pacijenata.

Tokom trogodišnje retrospektivne studije registrovano je 20 (55,55%) osoba ženskog pola i 16 (44,44%) osoba muškog pola, a nije bilo značaja u oboljevanju od juvenilnog glaukoma prema polu ($\chi^2=0,444$, $p=0,505$), tabela 1.

Od ukupnog broja registrovanih osoba sa juvenilnim glaukomom, 27 (75%) imalo je pozitivnu porodičnu anamnezu (15 žena), i 9 (25%) negativnu porodičnu anamnezu (12 muškaraca). Nije uočena statistički značajna razlika između pozitivne porodične anamneze i pola ispitanika ($\chi^2=0,000$, $p=1,000$), tabela 1.

Juvenilni glaukom je vezan za životnu dob od 15 do 30 godina. Najčešće zastupljena starosna grupa je bila od 26 do 30 godina, sa dominantnim juvenilnim glaukomom kod 12 (33,33%) ispitanika, u poređenju sa suspektnim juvenilnim glaukomom kod 2 (5,55%) ispitanika, a sa statistički značajnom razlikom između starosnih grupa juvenilnog i suspektnog juvenilnog glaukoma ($\chi^2=7,523$, $p=0,027$), tabela 1.

Statistička analiza između primarnih juvenilnih glaukoma i suspektnih juvenilnih glaukoma u odnosu na pozitivnu i negativnu porodičnu anamnezu, pokazala je statističku značajnost između juvenilnog glaukoma i pozitivne porodične anamneze ($\chi^2=6,483$, $p=0,011$), tabela 1.

Tabela 1. Epidemiologija juvenilnog i suspektnog juvenilnog glaukoma po uzrastu, polu i porodičnoj anamnezi (broj, % pacijenata). JG – juvenilni glaukom; SJG – suspektni juvenilni glaukom

	15-20 godina		21-25 godina		26-30 godina		Pol		Anamneza		Σ
	JG	SJG	JG	SJG	JG	SJG	muški	ženski	+	-	
2010 - 2011	0	2	1	2	3	1	4	5	7	2	9
2011 - 2012	1	2	1	3	4	0	4	7	10	1	11
2012 - 2013	3	3	3	1	5	1	8	8	10	6	16
Σ	4 (11,1%)	7 (19,4%)	5 (13,9%)	6 (16,7%)	12 (33,3%)	2 (5,5%)	16 (44,4%)	20 (55,6%)	27 (75%)	9 (25%)	36

DISKUSIJA

Incidencija primarnog juvenilnog glaukoma je bila niska. Autori su prikazali i analizirali pacijente-ispitanike tokom perioda od 3 godine – za svaku godinu, zbog malog broja pacijenata sa primarnim juvenilnim glaukomom.

U analiziranom trogodišnjem periodu uočen je porast broja pacijenata-ispitanika sa opisanim kliničkim dijagnozama.

Podaci o dominantnoj pozitivnoj porodičnoj anamnezi kod juvenilnog glaukoma bili su anamnestički.

Podaci iz drugih studija analiziraju pacijente sa primarnim juvenilnim glaukomom u periodu između 15 i 40 godina života, slične starosne kategorizacije ispitanika, kao u našoj epidemiološkoj studiji, između 15 i 30 godina [1].

Primarni glaukom kod dece je podeljen u svetskim studijama na primarni kongenitalni glaukom, infantilni primarni glaukom otvorenog ugla (od 1 do 3 godine) i juvenilni primarni glaukom otvorenog ugla (od 4. godine, do mladalačkog doba) [2,3].

Sekundarni juvenilni glaukom uključuje sindromske poremećaje ili oboljenja, kao što su: aniridija, Aksfeld-Rigerov sindrom, retinopatija prevremeno rođene dece, Rubinstein-Tabiov sindrom, Sturge-Weberov sindrom, perzistirajući, hiperplasični, primarni vitreus, kongenitalna rubela [2,3], koja isključuju primarni juvenilni glaukom.

Kongenitalni glaukom predstavlja čest tip glaukoma u najranijem detinjstvu [4, 5].

Nakon uočavanja veze između mutacije gena i nastanka juvenilnog glaukoma, koja se dešava na hromozomu 1 (1q21-q31), ista mutacija gena je identifikovana u trabekularnoj mreži kao odgovor na glukokortikoide (TIGR gen – Trabecular-meshwork Inducible Glucocorticoid

Response gen), kod pacijenata sa juvenilnim glaukomom. Studije, koje su analizirale porodični juvenilni glaukom i istakle značaj genetskih istraživanja, autora Kana i saradnika, zaključile su da je mutacija u gen-sistemu CIP1B1 reda u odnosu na mutacije u gen-sistemu MIOC [6,7].

Epidemiološke studije definišu višu prevalencu juvenilnog glaukoma kod crne rase, među kamerunskom populacijom, od oko 0,4% pacijenata. Među tim ispitanicima, 88,3% je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu, 54 (57,4%) su bili muškarci i 40 (42,6%) žene, a kroz trogodišnji period praćenja [8], slično kao u našoj epidemiološkoj studiji.

Jedna retrospektivna studija juvenilnog glaukoma prikazala je kliničke slučajeve praćene od 1993. do 2002. godine sa 52 slučaja primarnog juvenilnog glaukoma. Autori su analizirali godišnju učestalost, starost bolesnika i distribuciju bolesti u funkciji pola [9], što je slično u poređenju sa karakteristikama našeg uzorka i rezultata našeg ispitivanja.

U posebne prikaze slučajeve primarnog juvenilnog glaukoma otvorenog ugla, kod 16-ogodišnje afro-američke devojke i kod 9-ogodišnjeg afro-američkog dečaka, bila je uključena analiza faktora rizika za juvenilnu glaukomnu bolest, kao što su starost i pozitivna porodična anamneza. Genetski lokus za nastanak primarnog juvenilnog glaukoma otvorenog ugla dokazan je na dugom kraku hromozoma 1 [10].

ZAKLJUČAK

Incidencija primarnog juvenilnog glaukoma kod nas je bila niska.

U toku trogodišnjeg perioda juvenilni glaukom je pokazao tendenciju porasta.

Juvenilni glaukom je klinički entitet koji je vezan za životnu dob od 15 do 30 godina. Učestalost bolesti je najveća u starosnom dobu od 26 do 30 godina.

Primarni juvenilni i suspektni juvenilni glaukom su retki i češće se javljaju kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamnezom.

Imperativ današnjice su genetska ispitivanja juvenilne glaukomne bolesti.

LITERATURA

1. Aponte PE, Diehl N, Mohny GB. Incidence and Clinical Characteristics of Childhood Glaucoma: A Population-Based Study. *Arch Ophthalmol* 2010; 128(4): 478–482.
2. Kipp MA. Childhood glaucoma. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50(1): 89–104.
3. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT. BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(9): 4100–4106.
4. Preferred Practice Patterns Committee. Primary Open-Angle Glaucoma Suspect. San Francisco (CA): American Academy of Ophthalmology (AAO); 2005, 25p.
5. Qiao CY, Wang LH, Tang X, Wang T, Yang DY, Wang NL. Epidemiology of hospitalized pediatric glaucoma patients in Beijing Tongren Hospital. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(10): 1162–1166.
6. Khan AO. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22(5): 347–55.
7. Khan AO, Al Abdi L, Mohamed JY, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Familial juvenile glaucoma with underlying homozygous p.G61E CYP1B1 mutations. *J AAPOS* 2011; 15(2): 198–9.
8. Ellong A, Ebana Mvogo C, Nyouma Moune E, Bella Hiag A. Juvenile glaucoma in Cameroon. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2007; (305): 69–77.
9. Bărăscu D, Olaru C, State A. Primary juvenile glaucoma - clinical and genetic aspects. *Oftalmologia* 2004; 48(2): 98–101.
10. Bachman JA. Juvenile onset primary open-angle glaucoma: three case studies and review. *J Am Optom Assoc* 1998; 69(12): 785–95.
11. Sihota R, Sood NN, Agarwal HC. Secondary juvenile glaucoma in India. *Indian J Ophthalmol* 1991; 39(3): 94–6.
12. Fénolland JR, Giraud JM, May F, Dariel R, Hamam O, Sadat AM, Renard JP. Atypical unilateral glaucoma in a young patient. *J Fr Ophtalmol* 2010; 33(3): 206.
13. Nae I, Stefan C. Juvenile glaucoma. *Oftalmologia* 2008; 52(1): 59–63.

UDK 616.61-06:616.122

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.174-180

HIPERTROFIJA LEVE KOMORE KOD BOLESNIKA U PREDIJALIZNOM PERIODU HRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI: ZASTUPLJENOST I FAKTORI RIZIKA

LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS: PREVALENCE AND RISK FACTORS

Biserka Tirmenštajn Janković(1), Dušan Bastać(2), Sanja Milošević(3), Svetlana Žikić(1), Milenko Živanović(1)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA NEFROLOGIJE I HEMODIJALIZE, (2) PRIVATNA INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", (3) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, SLUŽBA ZA LABORATORIJSKU DIJAGNOSTIKU

Sažetak: Hipertrofija leve komore (HLK) je snažan prediktor mortaliteta bolesnika sa terminalnom fazom hronične bubrežne bolesti (HBB), ali mali broj studija izučava HLK pre početka dijaliznog lečenja. Cilj ove studije je procena zastupljenosti i kliničkih korelacija HLK kod asimptomatskih bolesnika u predijaliznom stadijumu HBB. U izvršenoj *cross-sectional* studiji, ehokardiografskim pregledom je obuhvaćena grupa od 31 bolesnika sa IV i V fazom HBB (16 M, prosečne starosti 66,0±10,6 godina, CCr 16,5±5,5) i kontrolna grupa od 21 zdrave osobe (11 M, prosečne starosti 65,1±9,0 godina). Masa leve komore (MLK) je izračunata po metodi Devereux-a i Reichek-a. HLK je definisana kao indeks mase leve komore (IMLK) veći od 131 g/m² za muškarce i 100 g/m² za žene. U poređenju sa kontrolnom grupom, bolesnici sa HBB imali su značajno više vrednosti IMLK (177,9±40,6 vs 129,5±24,6; p=0,000) i veću učestalost HLK (96,8% vs 71,4%; p=0,013, ekscentrična u 63,3%). Multivarijantna regresiona analiza pokazala je da su proteinurija, nivo hemoglobina i nivo serumskog kreatinina jedini nezavisni faktori rizika za IMLK (model R²=0,633). Visoka zastupljenost HLK u predijaliznoj populaciji ukazuje da je detaljna kardiovaskularna evaluacija neophodna bez obzira na odsustvo simptoma i da prevenciju treba započeti već u ranim fazama HBB, delovanjem na poznate kardiovaskularne faktore rizika.

Gljučne reči: hipertrofija leve komore, ehokardiografija, hronična bubrežna bolest

Summary: Left ventricular hypertrophy (LVH) is a powerful independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD), but few studies are available before the start of dialysis treatment. The aim of our study is to evaluate the prevalence and clinical correlates of LVH in asymptomatic CKD patients, not yet undergoing renal replacement therapy. We carried out a cross-section study with 31 CKD patients (16 males, mean age 66.0±10.6 years, CrCl 16.5±5.5) and 21 healthy controls (11 males, mean age 65.1±9.0 years). Left ventricular mass (LVM) was calculated using the method of Devereux and Reichek. LVH was defined as left ventricular mass index (LVMI) greater than 131 g/m² in men and greater than 100 g/m² in women. In comparison to controls, patients with CKD had significantly higher left ventricular mass index (LVMI: 177.9±40.6 vs 129.5±24.6; p=0.000) and higher prevalence of LVH (LVH: 96.8% vs 71.4%; p=0.013, eccentric in 63.3%). Multivariate regression analysis showed that proteinuria, hemoglobin and serum creatinine were the only independent risk factors for LVMI (model R²=0.633). The high prevalence of LVH in pre-dialysis population indicates that a thorough cardiovascular evaluation is necessary regardless of the absence of symptoms, and that prevention should begin in the early stages of CKD, acting on known cardiovascular risk factors.

Key words: Left ventricular hypertrophy, echocardiography, chronic kidney disease

UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su glavni uzrok smrti bolesnika u terminalnom stadijumu hronične bubrežne bolesti (HBB), sa stopom mortaliteta koja je približno 10-30 puta veća nego u opštoj populaciji [1]. Noviji podaci Američkog registra bubrežnih bolesnika ukazuju da je približno 50% smrti bolesnika koji se leče nekom od metoda za zamenu bubrežne funkcije i dalje

kardiovaskularnog porekla [2]. Istovremeno, postaje sve očiglednije da povećanje kardiovaskularnog rizika počinje još u ranim fazama HBB [3] usled delovanja brojnih faktora rizika, kako konvencionalnih, tako i onih koji su specifični za bubrežnu bolest [4, 5]. Povećani rizik se ogleda u dva puta većoj učestalosti i bržem razvoju KVB u odnosu na opštu populaciju, kao i u činjenici da je smrt kardiovaskularnog porekla u predijaliznom

Adresa autora: Biserka Tirmenštajn-Janković; Služba nefrologije i hemodijalize, ZC Zaječar; Rasanička bb; 19 000 Zaječar, Srbija; E-mail: biserkatirmenstajn@gmail.com
Rad primljen: 20. 12. 2013. Rad prihvaćen: 21. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14. 3. 2014.

periodu daleko češći ishod nego progresija u terminalni stadijum HBB i započinjanje dijaliznog lečenja [6].

Radna grupa Američke nacionalne fondacije za bubrežne bolesti zadužena za problem KVB u HBB svojevremeno je prepoznala visoki kardiovaskularni rizik kod bolesnika sa HBB i identifikovala hipertrofiju leve komore (HLK) i koronarnu arterijsku bolest kao glavne ciljeve interventnih postupaka [7]. Brojne studije su potvrdile da je HLK jedna od najčešćih kardiovaskularnih komplikacija u terminalnoj HBB, i da je zastupljena sa visokom učestalošću kod bolesnika već na početku dijaliznog lečenja [8]. Glavni uzroci HLK su povećanje *preload*-a usled hipervolemije i povećanje *afterload*-a zbog povećane periferne rezistencije, ali u njenom razvoju participiraju i drugi faktori kao što su anemija, arteriovenska fistula, izmenjena komplijansa centralnih arterija i aktivacija nekih lokalnih neurohumoralnih sistema. Takođe, HLK je udružena sa mikrovaskularnom bolešću i značajnom intersticijalnom fibrozom [9]. Važne kliničke posledice su: pogoršana komplijansa leve komore, povećana koronarna vaskularna rezistencija i predispozicija ka razvoju aritmija [10]. HLK je nezavisan prediktor mortaliteta u dijaliznoj populaciji [7], ali uprkos važnosti ove teme sproveden je samo mali broj studija o predijaliznoj prevalenciji HLK kod bubrežnih bolesnika.

Cilj ove studije je: a) ehokardiografska procena morfoloških kardiovaskularnih abnormalnosti kod asimptomatskih, predijaliznih bolesnika u IV i V fazi HBB; b) ispitivanje razlike u dobijenim vrednostima ehokardiografskih parametara između bolesničke i kontrolne grupe; c) ispitivanje povezanosti između kardiovaskularnih faktora rizika i IMLK kao parametra HLK u grupi bolesnika sa HBB.

MATERIJAL I METODE

Studijom su obuhvaćeni asimptomatski bolesnici sa četvrtom i petom fazom HBB u predijaliznom periodu (jačina glomerularne filtracije (GFR) manja od 30 ml/min), koji se kontrolišu i leče u Nefrološkoj ambulanti Zdravstvenog centra Zaječar. Ispitivana grupa je obuhvatila 31 bolesnika (15 muškaraca), sa prosečnim klirensom endogenog kreatinina (CCr) $16,5 \pm 5,5$ ml/min, koji nisu imali kliničke dokaze srčane insuficijencije i/ili koronarne bolesti. Kao osnovni uzroci hronične bubrežne slabosti navedeni su: hronični glomerulonefritis kod 5 bolesnika (16,1%), intersticijalni nefritis kod 14 (45,2%), hipertenzija kod 5 (16,1%), *diabetes mellitus* kod 2 (6,5%), neklasifikovani i nepoznati uzroci kod 5 bolesnika

(16,1%). U grupi je bilo 6 pušača, 16 nepušača i 9 bivših pušača, odnosno 15 bolesnika (48,4%) je pripadalo grupi aktuelnih/bivših pušača. Od hipertenzije je bolovalo 25 bolesnika (80,6%), a u antihipertenzivnoj terapiji su bili najzastupljeniji inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (n=22), zatim blokatori kalcijumskih kanala (n=16) i beta adrenergički blokatori (n=5).

Kontrolna grupa je obuhvatila 21 zdravu osobu i bila je srodna po godinama starosti i po polu sa ispitivanom grupom. Osim ehokardiografskog pregleda, kontrolnoj grupi su urađene i osnovne *skrining* analize radi isključivanja pre svega bubrežnih, ali i drugih oboljenja koja bi uticala na rezultate istraživanja.

Inicijalna klinička procena svakog ispitanika prilikom prve posete obuhvatila je pregled prethodne medicinske dokumentacije, fizikalni pregled i popunjavanje upitnika o demografskim podacima, istoriji bolesti i korišćenim lekovima. Merenje krvnog pritiska je izvršeno posle deset minuta odmora u sedećem položaju prema smericama Britanskog udruženja za hipertenziju (British Hypertension Society), potom je urađen EKG. Uzorci krvi za rutinske hematološke i biohemijske analize uzeti su posle 12-očasovnog noćnog gladovanja. Ehokardiografski pregledi izvršeni su u privatnoj kardiološkoj ordinaciji "Dr Bastać" tokom narednih nedelju dana, a prethodilo im je merenje telesne težine, telesne visine i izračunavanje *body-mass index*-a (BMI). CCr je izračunat po *Cockcroft-Gault*-ovoj formuli.

Ehokardiografski pregledi su obavljani pomoću aparata marke *Toshiba Power Vision 6000*, multifrekventnom *phase array* sektorskom sondom od 2,0 do 4,5 MHz. Svi ispitanici su podvrgnuti pregledu metodom konvencionalne M-mode i dvodimenzionalne ehokardiografije, a takođe je izvršena i dopler analiza transmitralnog protoka tokom dijastole, kao i pregled metodom tkivnog doplera (TDI – *tissue Doppler imaging*). Ispitanike je pregledao isti ehosonografista koji prethodno nije bio upoznat sa njihovim identitetom ili kliničkim statusom, po preporukama koje je dalo Američko društvo za ehokardiografiju. Od strukturnih ehokardiografskih parametara, izmereni su: dijametar leve pretkomore (LP), end-dijastolni dijametar leve komore (EDDLK), end-sistolni dijametar leve komore (ESDLK), debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli (ZZLKd) i debljina interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSd) [11]. Masa leve komore (MLK) izračunata je po metodi Devereux-a i Reichek-a [12]:

$$MLK = 1,04 \times [(IVSd + ZZLKd + EDDLK) \times 3 - EDDLK^3] - 13,6 \text{ g.}$$

HLK je definisana kao indeks mase leve komore (IMLK) veći od 131 g/m² za muškarce i 100 g/m² za žene. Diferenciranje HLK u koncentričnu i ekscentričnu hipertrofiju izvršeno je na osnovu relativne debljine zida (RDZ), koja je izračunata kao odnos dvostruke debljine zadnjeg zida sa end-dijastolnom dimenzijom leve komore:

$$RDZ = (2 \times ZZLKd)/EDDLK.$$

Koncentrična hipertrofija je definisana kao RDZ veća od 0,45 u prisustvu HLK, a ekscentrična kao RDZ manja od 0,45 u prisustvu HLK [13].

Prikupljeni podaci su prvo obrađeni standardnim statističkim postupcima u cilju dobijanja mera centralne tendencije i mera varijabiliteta. Testiranje statističke značajnosti razlike izvršeno je Studentovim t-testom i Mann Whitney-vim testom za numerička obeležja, a Hi kvadrat testom i Fisher-ovim testom za atributivna obeležja. Povezanost pojedinih faktora rizika sa ehokardiografskim markerima poremećene funkcije leve komore istražena je putem multivarijantne linearne regresione analize. Vrednost verovatnoće $p < 0,05$ je prihvaćena kao statistički značajna.

REZULTATI

U našoj studiji, bolesnička i kontrolna grupa su bile ujednačene u odnosu na starost i pol. Između 2 posmatrane grupe, nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na visinu sistolnog (SKP) i dijastolnog krvnog pritiska (DKP), BMI-a, kao i ukupnog holesterola, odnosno pojedinih frakcija (HDL-holesterol, LDL-holesterol). U skladu sa očekivanim, prosečni nivo hemoglobina (Hb) bio je statistički značajno niži ($p < 0,001$), a vrednosti ureje, kreatinina i acidum uricum značajno više ($p < 0,001$) u grupi bolesnika nego u kontrolnoj grupi. Bolesnička grupa je u odnosu na kontrolnu grupu imala značajno izmenjene vrednosti inflamatornih parametara (niže vrednosti albumina ($p < 0,001$), a više vrednosti visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP, $p < 0,05$)), kao i markera poremećenog mineralnog metabolizma (više vrednosti fosfora (P, $p = 0,001$) i paratireoidnog hormona (iPTH, $p < 0,05$)), tabela 1.

Tabela 1. Kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika sa hroničnom bubrežnom bolešću i kontrolne grupe.

Varijable	Grupa bolesnika Xsr±SD	Kontrolna grupa Xsr±SD	p
Starost (god)	66,0 ± 10,6	65,1 ± 8,97	0,733
BMI (kg/m ²)	25,5 ± 4,9	25,9 ± 3,52	0,721
SKP (mmHg)	147,4 ± 26,1	138,3 ± 12,2	0,154
DKP (mmHg)	86,6 ± 13,2	83,6 ± 5,28	0,465
Hb (g/l)	101,4 ± 16,6	138,9 ± 12,5	0,000
Kreatinin (μmol/l)	367,6 ± 93,1	74,8 ± 16,3	0,000
Ureja (mmol/l)	18,5 ± 4,63	6,24 ± 1,98	0,000
Acidum uricum (μmol/l)	340,9 ± 107,7	235,0 ± 86,6	0,000
Ukupni proteini (g/l)	62,1 ± 6,8	67,8 ± 6,9	0,006
Albumini (g/l)	34,9 ± 4,82	40,0 ± 3,69	0,000
Holesterol (mmol/l)	5,79 ± 1,64	5,36 ± 1,14	0,269
LDL holesterol (mmol/l)	3,63 ± 1,34	3,46 ± 1,08	0,612
HDL holesterol (mmol/l)	1,19 ± 0,38	1,29 ± 0,23	0,341
Trigliceridi (mmol/l)	2,14 ± 1,38	1,31 ± 0,87	0,002
Kalcijum (mmol/l)	2,41 ± 0,15	2,49 ± 0,22	0,063
Fosfor (mmol/l)	1,27 ± 0,30	1,02 ± 0,19	0,001
iPTH (pg/ml)	108,0 ± 120,6	33,6 ± 22,9	0,017
hsCRP (mg/l)	6,01 ± 6,73	2,03 ± 1,58	0,022

Legenda: BMI – *body mass index*; SKP – sistolni krvni pritisak; DKP – dijastolni krvni pritisak; Hb – hemoglobin; LDL – *low density lipoproteins*; HDL – *high density lipoproteins*; iPTH – intaktni paratireodni hormon; hsCRP – visokosenzitivni C reaktivni protein;

Strukturni parametri ehokardiografskog nalaza izmereni u bolesničkoj i kontrolnoj grupi prikazani su u tabeli 2. Testiranjem statističke značajnosti razlike između 2 grupe, utvrđeno je da su prosečne vrednosti LP statistički visoko značajno veće u bolesničkoj nego u kontrolnoj

grupi ($p < 0,001$), što se odnosi i na prosečne vrednosti ZZLKd ($p < 0,001$), IVSd ($p < 0,001$) i RDZ ($p < 0,001$). Visoka statistička značajnost razlike je dobijena i za vrednosti MLK ($t = 5,874$; $p < 0,001$) i IMLK ($t = 5,338$; $p < 0,001$) u bolesničkoj i kontrolnoj grupi. Na osnovu prihvaćenih

kriterijuma, hipertrofiju leve komore registrovali smo kod 30 bolesnika i 15 zdravih osoba (96,8% vs 71,4%; $p=0,01$). Ekscentrična hipertrofija bila je

prisutna kod 19 (61,3%), a koncentrična kod 11 (35,5%) bolesnika.

Tabela 2. Razlika u strukturnim parametrima ehokardiografskog nalaza između bolesničke i kontrolne grupe.

Strukturni parametri	Bolesnička grupa Xsr±SD	Kontrolna grupa Xsr±SD	p
LP (mm)	44,9 ± 5,1	40,3 ± 4,4	0,007
EDDLK (mm)	52,0 ± 5,8	51,0 ± 5,0	0,851
ESDLK (mm)	34,3 ± 5,4	33,7 ± 5,0	0,972
IVSd (mm)	12,2 ± 1,1	10,5 ± 0,7	0,000
ZZLKd (mm)	11,3 ± 1,2	9,4 ± 1,2	0,000
RDZ	0,43 ± 0,11	0,26 ± 0,17	0,000
MLK (g)	305,6 ± 71,0	236,6 ± 57,0	0,002
IMLK (g/m ²)	177,9 ± 40,6	129,5 ± 24,6	0,000
Zastupljenost HLK (%)	96,8%	71,4%	0,011

Legenda: LP – dijametar leve pretkomore; EDDLK – end-dijastolni dijametar leve komore; ESDLK – end-sistolni dijametar leve komore; ZZLKd – debljina zadnjeg zida leve komore u dijastoli; RDZ – relativna debljina zida; MLK – masa leve komore; IMLK – indeks mase leve komore; HLK – hipertrofija leve komore;

Radi određivanja značaja pojedinih varijabli (starost, pol, pušenje, SKP i DKP, dužina hronične bubrežne slabosti, stepen anemije (Hb), lipidni status, inflamatorni status (hsCRP), malnutricija (albumini, BMI), sekundarni hiperparatireoidizam (Ca, P, alkalna fosfataza, iPTH), stepen bubrežne slabosti (ureja, kreatinin, CCr) i nivo proteinurije) u objašnjenju IMLK kao zavisne varijable, upotrebljen je *stepwise* metod višestruke linearne regresione analize, tabela 3. Koeficijent determinacije regresionog modela

iznosi $R^2=0,635$, što govori da je oko 63% varijabiliteta ishodne varijable IMLK objašnjeno varijabilitetom statistički značajnih regresora iz tabele: proteinurije, nivoa hemoglobina i serumskog kreatinina. Porast proteinurije za 1 praćen je povećanjem IMLK za 10,818, dok povećanje vrednosti hemoglobina za 1 uzrokuje promenu IMLK za 1,289 u suprotnom smeru. Povećanje vrednosti serumskog kreatinina za jedan prouzrokuje promenu IMLK za 0,128, u istom smeru.

Tabela 3. Regresioni model IMLK.

Model	Nestandardizovani koeficijenti		Standardizovani koeficijenti	t	Sig.
	B	SE	Beta		
(Constant)	340,873	45,441		7,501	0,000
Proteinurija	10,818	3,376	0,413	3,204	0,003
Hemoglobin	-1,289	0,327	-0,528	-3,945	0,001
Kreatinin	0,128	0,053	0,292	2,400	0,024
Zavisna varijabla: IMLK					

Legenda: IMLK – indeks mase leve komore;

DISKUSIJA

HLK je najčešća strukturna kardiovaskularna abnormalnost koja se ehokardiografski verifikuje kod uremičnih bolesnika, a istovremeno je najsnažniji pojedinačni nezavisni prediktor neželjenih kardiovaskularnih događaja [14, 7]. Poreklo HLK u uremiji je multifaktorijalno. Povećano opterećenje leve komore volumenom ili pritiskom je često udruženo sa povećanim oslobađanjem neurotransmitera, hormona, ili vazoaktivnih supstanci koje imaju direktni ili permisivni efekat na rast kardiomiocita i

intersticijuma. U početnom stadijumu, HLK se razvija kao adaptivni proces koji raspodelom dodatnog opterećenja na veći broj sarkomera smanjuje opterećenje svakog pojedinačnog mišićnog vlakna, omogućava povećanu proizvodnju energije i održavanje normalne sistolne funkcije. Međutim, trajno preopterećenje dovodi do hroničnog energetskog deficita i smrti miocita, što favorizuje proliferaciju fibroblasta sa povećanom sintezom kolagena i ekstracelularnog matriksa i tako kreira patohistološki supstrat maladaptivne faze HLK [15]. Ova konstelacija maladaptivnih

dogadaja može rezultirati u manifestnu dijastolnu disfunkciju, ili čak opasnu sistolnu insuficijenciju.

Bolesnici sa IV i V fazom HBB uključeni u našu studiju imali su značajno veće vrednosti većine ehokardiografskih strukturnih parametara u odnosu na kontrolnu grupu, dok je HLK u skladu sa definisanim kriterijumima bila zastupljena sa 96,8%. Prevalencija HLK kod bolesnika sa terminalnom fazom HBB u istraživanjima različitih autora nalazi se u opsegu od 40 do 97%. Prema najčešće citiranom istraživanju Foley-a i saradnika, sprovedenom u grupi od 433 bolesnika sa terminalnom fazom HBB, prevalencija HLK na početku dijaliznog lečenja je bila 74% [16]. Međutim, naša grupa bolesnika se u odnosu na bolesnike iz drugih studija odlikovala značajno većom prosečnom starošću i težim stepenom anemije. Dangri sa saradnicima je zabeležio učestalost HLK od 40% u grupi bolesnika sa blagom do umerenom HBB (s-kreatinin 1,5 do 6 mg/l), dok je učestalost HLK u grupi bolesnika sa teškom HBB (s-kreatinin > 6mg/dl) takođe iznosila 97% [17]. I druge opservacione studije sprovedene u grupama bolesnika pre početka dijaliznog lečenja su potvrdile da težina i prevalencija HLK koreliraju sa stepenom funkcionalnog renalnog oštećenja [18-20]. Ispitujući determinante HLK i sistolne disfunkcije kod bolesnika sa različitim stepenom renalne disfunkcije, Grejvs i saradnici su potvrdili da su debljina zida i dimenzije leve komore najveće kod dijaliznih bolesnika, intermedijarne kod bolesnika sa HBB, a najniže u kontrolnoj grupi [18].

Prema našim rezultatima, od ukupnog broja bolesnika sa HLK u 37% slučajeva nađena je koncentrična, dok je 63% imalo ekscentričnu hipertrofiju. U skladu sa ovim saopštenjem, u radu Levina i saradnika zastupljenost ekscentrične hipertrofije kod bolesnika sa ranom fazom HBB i HLK je bila 65% [21], dok su Huting i saradnici prateći grupu normotenzivnih bolesnika zaključili da je ekscentrična hipertrofija predominantna i u terminalnoj fazi HBB [22]. Međutim, sva saopštenja objavljena do sada nisu saglasna: u jednoj studiji Foley-a i saradnika, od 74% bolesnika koji su na početku dijaliznog lečenja imali HLK, 44,3% je imalo karakteristike koncentrične, a 29,6% karakteristike ekscentrične hipertrofije [8]. Slične rezultate prospektivne studije koja je takođe ispitala HLK kod bolesnika sa terminalnom fazom HBB, objavio je Parfrey sa saradnicima [23]. Kod bolesnika sa HBB srčana hipertrofija se razvija na način uslovljen vrstom mehaničkog stresa. Opterećenje pritiskom koje najčešće nastaje usled hipertenzije ili povećane rigidnosti velikih arterija u

sklopu arterioskleroze, dovodi do paralelnog dodavanja novih sarkomera u zidu leve komore što disproporcionalno povećava debljinu komorskog zida u odnosu na normalan radijus šupljine ($h/r > 0,45$; koncentrična hipertrofija). Hronično opterećenje volumenom usled retencije soli i vode, arteriovenske fistule i anemije dovodi primarno do slaganja novih sarkomera u seriji sa sekundarnim dodavanjem u paralelnom nizu, pa se manifestuje uvećanjem komorske šupljine i povećanjem debljine zida koje je taman dovoljno da čini protivtežu povećanom radijusu ($h/r < 0,45$; ekscentrična hipertrofija) [15]. U odmakloj fazi hronične bubrežne slabosti, HLK se razvija u uslovima istovremenog opterećenja volumenom i pritiskom, kombinujući u različitoj meri karakteristike koncentričnog i/ili ekscentričnog remodeliranja i na taj način se mogu objasniti razlike u dominantnosti jednog ili drugog tipa hipertrofije u brojnim studijama koje se bave ehokardiografskom procenom bubrežnih bolesnika.

Da bi se približnije sagledala uloga pojedinih hemodinamskih i nehemodinamskih faktora u razvoju HLK kod bolesnika sa IV i V stadijumom HBB, kao jedan od ciljeva našeg istraživanja definisali smo određivanje prediktivne vrednosti pojedinih varijabli za IMLK. Statistički značajan uticaj na IMLK pokazali su proteinurija, pad nivoa Hb i porast serumskog kreatinina, jer njihova koegzistencija objašnjava 63% varijabiliteta IMLK kao ishodne varijable. Nedavno su objavljene 2 prospektivne studije sa istovetnim predmetom proučavanja. Yilmaz i saradnici su sprovedeli prospektivnu studiju sa ciljem da determinišu prevalenciju HLK i njene prediktore kod bolesnika sa III-IV stadijumom HBB. Jednogodišnjim praćenjem utvrđen je značajan pad jačine glomerularne filtracije (GFR) uz porast IMLK i porast učestalosti HLK, od 67,6% na početku, do 89,7% na kraju studije ($p=0,01$). Nezavisni prediktori krajnjeg IMLK bili su starost, početni dnevni SKP, početni bazalni CRP i smanjenje GFR tokom perioda praćenja [24]. Druga studija se bavila faktorima rizika i patogenetskim mehanizmima HLK u 2 grupe bolesnika: grupi predijaliznih bolesnika sa III-V stadijumom HBB i grupi bolesnika nakon transplantacije bubrega. Autori su zaključili da su isti mehanizmi uključeni u patogenezu HLK i u predijaliznoj fazi HBB i u posttransplantacionom periodu (starost, hipertenzija, anemija, GFR), ali je značaj proteinurije i povećanog nivoa serumskog kreatinina bio veći nakon renalne transplantacije nego kod bolesnika sa HBB [25]. Nešto ranije, Paoletti i saradnici su objavili svoje istraživanje u heterogenoj grupi bolesnika sa različitim

stadijumima HBB (od I do V): ukupna prevalencija HLK je bila 74%, a IMLK je bio udružen direktno sa starošću, trajanjem arterijske hipertenzije, 24-časovnim SKP, pulsним pritiskom, dnevnim i noćnim SKP i proteinurijom, a indirektno sa CCr i nivoom Hb-a [26].

Naša studija se razlikovala u odnosu na prve dve studije svojim *cross-sectional* dizajnom, a potom i znatno višom prosečnom starošću ispitanika. U statističkoj obradi je korišćena prosečna vrednost krvnog pritiska izmerenog u ambulantnim uslovima, a podaci o prethodnom trajanju hipertenzije, uspešnosti regulacije i korišćenim lekovima zasnivali su se na iskazu samih bolesnika. Nije primenjen 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska, pa je i to verovatno jedan od razloga što se visina krvnog pritiska nije pojavila kao značajan faktor rizika u skladu sa očekivanjima. Pored anemije i nivoa bubrežne funkcije, kao vrlo značajan faktor rizika za razvoj HLK u našem istraživanju se pojavljuje proteinurija: varijabilnošću proteinurije se može objasniti 40% variranja IMLK kao ishodne varijable. Proteinurija i ovom prilikom mora biti interpretirana u odgovarajućem kontekstu. Kod bolesnika sa bubrežnim bolestima koje nisu tipično udružene sa rasprostranjenim vaskularnim promenama (*minimal change disease*), proteinurija odražava strukturalno oštećenje bubrega i nije povezana sa KVB. Međutim, mnogo češće se proteinurija otkriva u kontekstu ekstrarenalnih, sistemskih poremećaja, kao što su dijabetes, hipertenzija ili vaskularna bolest i u takvim stanjima već suptilni porast proteinurije je udružen sa povećanim rizikom KVB (nezavisno od renalne funkcije). U ovom slučaju je proteinurija marker postojeće vaskularne disfunkcije i korelira sa strukturalnim i funkcionalnim integritetom vaskulature. Po jednoj hipotezi, pasaža albumina i drugih makromolekula kroz zid krvnog suda zbog generalizovane vaskularne propustljivosti kulminira inflamatornim odgovorom, akumulacijom lipida i eventualno aterosklerozom. Albuminurija je udružena sa hipertenzijom, senzitivnošću na so, hiperlipidemijom, tipom I *dijabetes mellitus*-a, insulinskom rezistencijom i inflamacijom. Ona ima prediktivnu vrednost za kardijalnu ishemiju i povezana je sa prisustvom vaskularnih kalcifikacija i sa razvojem HLK, mada ova povezanost nije dokazana u svim studijama. Činjenica da već suptilne promene u ekskreciji albumina mogu odražavati duboke fiziološke abnormalnosti, naglašava kompleksnost vaskularne biologije i našeg ograničenog razumevanja povezanosti albuminurije i vaskularne funkcije [25-28].

ZAKLJUČAK

HLK je rana kardiovaskularna abnormalnost koja se brzo razvija tokom progresije HBB, i u osnovi je nastanka uremične kardiomiopatije i posledične dijastolne i/ili sistolne disfunkcije kod bubrežnih bolesnika. Sprovedenim istraživanjem je ustanovljeno da asimptomatski bolesnici sa IV i V fazom HBB u odnosu na kontrolnu grupu imaju značajno veće prosečne vrednosti većine strukturalnih ehokardiografskih parametara leve komore i veću zastupljenost HLK. Kao nezavisni faktori rizika za IMLK (ehokardiografski marker HLK) u našoj studiji izdvojili su se proteinurija, pad GFR i anemija.

Mada je dobro poznato enormno opterećenje kardiovaskularnim faktorima rizika u HBB, brojnost studija koje se bave ovom temom u populaciji predijaliznih bolesnika je ograničena, jer oni ne mogu biti tako striktno praćeni kao bolesnici na hroničnom program dijalize. Da bi usporili ili zaustavili razvoj manifestne KVB, neophodno je već u ranim fazama HBB fokusirati pažnju na prisustvo HLK, identifikovati poznate kardiovaskularne faktore rizika, uključujući hipertenziju, anemiju ili inflamaciju, i korigovati ih raspoloživim terapijskim merama.

LITERATURA

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 2154-69.
2. U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.
3. United States Renal Data System Annual Data Report 2008, Bethesda, MD: National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Amann K, Tyralla K, Gross ML, Eifert T, Adamczak M, Ritz E. Special characteristics of atherosclerosis in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003;60 Suppl 1: S13-S21.
4. Uhlig K, Levey AS, Sarnak MJ. Traditional Cardiac Risk Factors in Individuals with Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2003; 16: 118-27.
5. Sarnak MJ, Levey AS: "Epidemiology of Cardiac Disease" in *Dialysis Patients: Uremia-Related Risk Factors*. *Semin Dial* 1999; 12: 69-76.
6. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; 87: S24-S31.
7. Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9 Suppl 12: S31-S42.
8. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, et al. Clinical and echocardiographic disease in

- patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995; 47: 186-92.
9. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: S78-S85.
 10. Amann K, Schwarz U, Törnig J, Stein G, Ritz E: Anomalies cardiaques au cours de l'uremie chronique, in *Actualites nephrologiques Jean Hamburger, Medecine-Sciences, 1997, Flammarion, Paris, pp. 1-15.*
 11. Parfrey PS, Collingwood PR, Foley N, Bahrle A. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1328-31.
 12. Devereux R, Reichek. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977; 55: 614-61.
 13. Verdecchia P, Schillacci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871-8.
 14. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 27: 1561-6.
 15. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003; 16: 85-94.
 16. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23.
 17. Dangri P, Agarwal S, Kalra OP, Rajpal S. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in patients of chronic renal failure. *Indian J Nephrol* 2003; 13: 92-7.
 18. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768-76.
 19. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham RC, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-8.
 20. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent LVH in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
 21. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
 22. Huting J, Kramer W, Schutterle G, Wizemann V. Analysis of left ventricular changes associated with chronic hemodialysis. *Nephron* 1988; 49: 284-90.
 23. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 1277-85.
 24. Yilmaz BA, Mete T, Dincer I, Kutlay S, Sengül S, Keven K, et al. Predictors of left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2007; 29: 303-7.
 25. Tomilina NA, Storozhakov GI, Gendlin GE, Badaeva SV, Zhidkova DA, Kim IG, et al. Risk factors and pathogenetic mechanisms of left ventricular hypertrophy in progressive chronic kidney disease and after transplantation of the kidney. *Ter Arkh* 2007; 79: 34-40.
 26. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P. Left Ventricular Hypertrophy in Nondiabetic Predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 320-7.
 27. Danziger J. Importance of low-grade albuminuria. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 806-12.
 28. Lieb W, Mayer Br, Stritzke J, Doering A, Hense HW, Loewel H, et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population. The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2780-7.

UDK 618.39-06(497.113)"2010/2012" ; 616-053.32

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.181-187

PREVREMENI POROĐAJ I NEDONOŠČE

PRETERM BIRTH AND PREMATURITY

Dragana Dokić

OPŠTA BOLNICA SREMSKA MITROVICA, ODELJENJE ZA NOVOROĐENČAD, SLUŽBA
GINEKOLOGIJE I AKUŠERSTVA SA NEONATOLOGIJOM,

Sažetak: Prevremeni porođaj je jedan od najznačajnijih problema perinatologije, jer je vezan za najveći mortalitet i morbiditet. Deca iz pretermijskih porođaja čine 70% ukupnog mortaliteta novorođenčadi. Današnji stav je da monitoring i intenzivna nega moraju biti primenjeni od 26. gestacijske nedelje, ponekad i ranije. Etiologija pretermijskog porođaja se može svesti na: maternalne, fetoplacentne, faktore, prevremeno prskanje vodenjaka, amnijske infekcije. Cilj rada je prikazati incidencu i strukturu morbiditeta dece rođene pre termina u periodu od 2010. do 2012. godine i uporediti ih sa podacima za 1992. godinu. Retrospektivnom studijom analizirali smo podatke u navedenim godinama. Koristili smo medicinsku dokumentaciju: istorije bolesti majki i novorođenčadi rođenih u Porodilištu Sremska Mitrovica, kao i prateću medicinsku dokumentaciju. Iste smo statistički obradili. Rezultati: incidenca prevremeno rođene dece bila je: u 2012. g. 3,45%, u 2011. g. 3,3%, u 2010. g. 4%, a u 1992. g., tj. pre 20 g. 4,9%, što ukazuje na smanjenje incidence nedonoščadi, ali statistički nije značajna razlika: $\chi^2=1,88$ $p>0,05$. Morbiditet je bez statistički značajne razlike po godinama, $p>0,05$. Najčešća je hiperbilirubinemija, respiratorni distress sindrom, hipoglikemija, rizik od infekcije. Visoko statistički značajna razlika postoji u ranom neonatalnom mortalitetu između 1992. i 2012. g., tj. statistički značajno je smanjen rani neonatalni mortalitet u poslednje 3 godine: $\chi^2=24,77$, tj. $p<0,01$, jer je u poslednje 3 godine u našem porodilištu rani neonatalni mortalitet = 0.

Ključne reči: pretermijski porođaj, prevremeno rođeno dete

Summary: Preterm birth is one of the most important problems in perinatology because it is connected with the highest mortality morbidity and expenses. The children from preterm birth made 70% of total newborns mortality. Today the survival limit is lower thanks to progress of intensive care. The attitude is that monitoring and intensive care have to be used from 26 gestational age, sometimes even earlier. Etiology of preterm birth could be reduced to: maternal factors, fetoplacental factors and, as particular entity, preterm bursting of fetus sheaths and amnion infections. The aim is incidence and structure of morbidity of children born before the term in 2010 – 2012 in comparison with 1992. Using a retrospective study we have analysed the data in those years. The data are connected with the incidence and structure of morbidity of pre-born children. We have used a medical documentation history of illnesses of mothers and babies born in the Maternity hospital in Sremska Mitrovica as well as following medical documentation. We have processed them statistically. The Results: the incidence of preborn children was: in 2012 (3,45%), in 2011 (3,3%), in 2010 (4%), which shows that the incidence of newborn babies has decreased, but not statistically significant $\chi^2=1,88$; $p>0,05$. The morbidity is without a statistically significant difference by years, $p>0,05$. The most common is hyperbilirubinemia, respiratory distress syndrome, hypoglycaemia, risk of infection. A highly statistically significant difference exists in early neonatal mortality between 1992 and 2012; early neonatal mortality has been significantly reduced in the last 3 years ($\chi^2=24,77$, $p<0,01$) because in the last 3 years in our Maternity hospital early neonatal mortality is 0.

Keywords: preterm birth, prematurity

UVOD

Prevremeno rođena deca su novorođenčad rođena pre navršene 37. gestacijske nedelje, tj. pre 259. dana, od prvog dana poslednje menstruacije. Ovu grupu čini 2/3 dece ispod 2500 grama na rođenju. Incidenca varira od 3,7% u Švedskoj, do 18% u Africi. Kod nas je 6-10% [1].

Cilj rada je utvrditi incidencu i strukturu morbiditeta dece rođene pre termina u porodilištu

Opšte bolnice Sremska Mitrovica u periodu 2010-2012. godine, kao i da se prikažu naša iskustva u radu i lečenju prevremeno rođene dece na našem odeljenju za novorođenčad.

METOD I MATERIJAL

Retrospektivnom studijom analizirali smo podatke u vremenskom periodu od 2010. do 2012. godine i uporedili ih sa podacima za 1992. godinu.

Adresa autora: Dragana Dokić, Odeljenje za novorođenčad, Služba ginekologije i akušerstva sa neonatologijom; Opšta bolnica Sremska Mitrovica; Ul. Marko Peričin 13/24; 22000 Sremska Mitrovica; Srbija; *E-mail:* SM.dokicd@neobee.net
Rad primljen: 11. 12. 2013. Rad prihvaćen: 25. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14. 2. 2014.
www.tmg.org.rs

Koristili smo medicinsku dokumentaciju: istorije bolesti majki i istorije novorođenčadi rođenih u porodilištu Sremska Mitrovica i statistički smo obradili sve podatke.

Od metoda deskriptivne statistike u radu su korišćene: metode sređivanja podataka, grupisanje i tabeliranje, aritmetička sredina, standardna devijacija i koeficijent varijacije.

Od metoda diferencijalne statistike u radu su korišćeni : Studentov T test za nezavisne uzorke, Pirsonov X2 test za dva nezavisna uzorka, Fisherov test tačne verovatnoće nulte hipoteze.

REZULTATI

Incidenca prevremeno rođene dece bila je u 2012. g. 3,45 %; u 2011. g. 3,3%; u 2010. g. 4%, a u 1992. g., tj. pre 20 g. 4,9%, što ukazuje na smanjenje incidence nedonoščadi, što se vidi u Tabeli 1.

Incidenca rađanja dece male telesne mase (TM) po godinama: u 2010. godini rođeno je 1462 živorođena novorođenčeta. Od toga, prevremeno rođene dece bilo je 59, što je 4,03%. Dece ispod 2500 grama, ali sa intrauterinim zastojem rasta bilo je 47, što je 3,2%. Ukupno dece ispod 2500 grama

bilo je 106, što je 7,25% dece male TM, tj. ispod 2500 grama, videti Tabelu 2. U 2011. godini rođeno je 1430 živorođene dece. Od toga, prevremeno rođene novorođenčadi bilo je 47, što je 3,28%, a dece sa intrauterinim zastojem rasta 29, što je 2,02%. Ukupno je u ovoj godini bilo 76 (5,31%) dece ispod 2500 grama, videti Tabelu 3. U 2012. godini rođeno je 1552 živorođene dece. Prevremeno rođene dece bilo je 53, tj. 3,4%, a dece sa intrauterinim zastojem rasta 36, tj. 2,31%. Ukupno, u 2012. godini dece male telesne mase, ispod 2500 grama, rođeno je 89, tj. 5,73%, videti Tabelu broj 4.

Tabela 1: Broj i procenat prevremeno rođene dece po godinama.

Godina	Broj živorođene dece	Broj i % nedonoščadi
2012.	1552	53 (3,4%)
2011.	1430	47 (3,3%)
2010.	1462	(4,0%)
1992.	1674	82 (4,9%)

Tabela 2: Ukupan broj i procenat nedonoščadi, broj upućenih u tercijarnu ustanovu i broj izlečenih nedonoščadi na Odeljenju za novorođenčad Opšte bolnice Sremska Mitrovica u 2010. godini.

Telesna masa nedonoščadi na rođenju	Broj	Broj upućenih u III nivo zdravstvene zaštite	Broj lečenih do otpusta kod nas
<1000 gr	1	1	
1000-1499 gr	3	3	
1500-1999 gr	12	12	
2000-2499 gr	19	2	17
>2500 gr	24		24
Ukupno PM	59 (4,03%)	18 (30,5%)	41 (69,5%)
IUZR<2500 gr	47 (3,21%)	1 (2,12%)	46 (97,88%)
Ukupno DMTM	106 (7,25%)	18 (16,9%)	87 (83,01%)

Tabela 3: Ukupan broj i procenat nedonoščadi, broj upućenih u tercijarnu ustanovu i broj izlečenih nedonoščadi na Odeljenju za novorođenčad Opšte bolnice Sremska Mitrovica u 2011. godini.

TM PM na rođenju	Broj	Broj upućenih u III nivo zdravstvene zaštite	Broj lečenih do otpusta kod nas
<1000	1	1	
1000-1499gr	3	3	
1500-1999gr	6	6	
2000-2499gr	37	5	32
>2500gr	22		22
Ukupno PM	69 (4,8%)	15 (21,7%)	54 (78,26%)
IUZR < 2500gr	29 (2,02%)	0	29(100%)
Ukupno DMTM	98 (6,85%)	15(15,3%)	83(84,7%)

Tabela 4: Ukupan broj i procenat nedonoščadi, broj upućenih u tercijarnu ustanovu i broj izlečenih nedonoščadi na Odeljenju za novorođenčad Opšte bolnice Sremska Mitrovica u 2012. godini.

TM PM na rođenju	Broj	Broj upućenih u III nivo zdravstvene zaštite	Broj lečenih do otpusta kod nas
<1000 gr	0	0	
1000-1499 gr	1	1	
1500-1999 gr	10	7	3
2000-2499 gr	12	2	10
>2500 gr	30	4	26
Ukupno PM	53 (3,4%)	14 (26,4%)	39 (73,58%)
IUZR<2500 gr	36 (2,31%)	0	36 (100%)
Ukupno DMTM	89 (5,73%)	14 (15,7%)	75 (84,26%)

Struktura morbiditeta ne pokazuje statistički značajnu razliku po godinama. Analizom strukture morbiditeta u 2012. godini, pronašli smo da je najčešće pojavljivanje hiperbilirubinemije, sa 30%, potom rizika od infekcije sa 26%, respiratornog distres sindroma (RDS) sa 24,5%, hipoglikemije sa 19%, asfiksije sa 11%, kao i prevremenog prsnuća plodovih ovojaka, 3,7%, pojedinačnih slučajeva trombocitopenije, hemoragijske bolesti novorođenčeta, dete dijabetične majke, pupčanik oko vrata. U 2011. godini pronašli smo da je najčešće pojavljivanje hiperbilirubinemije, sa 28%, potom rizika od infekcije, sa 25%, respiratornog distres sindroma (RDS) sa 25,5%, hipoglikemije sa 21%, asfiksije sa 13%, kao i prevremenog prsnuća plodovih ovojaka, 3,4%, pojedinačnih slučajeva trombocitopenije, hemoragijske bolesti novorođenčeta, pupčanik oko vrata. U 2010. godini pronašli smo da je najčešće pojavljivanje hiperbilirubinemije, sa 31%, potom rizika od infekcije sa 26%, respiratornog distres sindroma (RDS), sa 25%, hipoglikemije sa 20%, asfiksije sa 11%, kao i prevremeno prsnuće plodovih ovojaka, 3,7%, pojedinačni slučajevi trombocitopenije, hemoragijske bolesti novorođenčeta, pupčanik oko vrata.

Najčešći razlozi za prevremeno rođenje bili su u 2012. godini: višestruka trudnoća, sa 11,32%, ablacija placente, sa 9,5%, kao i horioamnionitis. Na našem odeljenju su prevremeno rođena deca izlečena u 70% u 2010. g., 78,3% u 2011. g. i 73,6% u 2012. g., dok se ukazala potreba za tercijarnom intenzivnom negom u 30% nedonoščadi u 2010. g., u 21,7% nedonoščadi u 2011. g., kao i 26,4% nedonoščadi u 2012. g., i to zbog potrebe za mehaničkom ventilacijom zbog respiratornog distres sindroma, kao i dijagnostike i tretmana kongenitalnih anomalija.

Rani neonatalni mortalitet na našem Odeljenju za novorođenčad je u poslednje 3 godine =0.

Deci sa intrauterinim zastojem rasta je u 100% slučajeva bila pružena dovoljna zdravstvena zaštita sekundarnog nivoa.

Razlika u strukturi ranog neonatalnog morbiditeta nije statistički značajna po godinama, ali je visoko statistički značajna razlika u ranom neonatalnom mortalitetu, jer je u 1992. g. bilo 29 egzitusa, a 3 godine unazad rani neonatalni mortalitet je 0 ($X^2=24,77$, tj. $p<0,01$).

U posmatranim grupama (1992. g. i 2012. g.) ispitivali smo strukturu morbiditeta i odvojeno kod nedonoščadi od 34-37. gestacijske nedelje, i u 2012. i u 1992. godini.

U 1992. godini rođeno je 55 (3,3% nedonoščadi 34-37. gestacijske nedelje). Respiratorni distres sindrom imalo je 1 (3,3 %) dete 1992. g., a asfiksije je bilo kod 11 (36,7 %). 1992. g. hiperbilirubinemija je bilo kod 6 (20 %), rizik od infekcije kod 8 nedonoščadi; Hipoglikemija je registrovana kod 9 (30%); anomalije su viđene kod 1 (3,3%) 1992. g. pupčanik obmotan oko vrata imalo je 3 (10 %) dece.

U 2012. godini od 1552 živorođena novorođenčeta rođeno je 43 (2,8 %) sa gestacijom od 34. do 37. gestacijske nedelje. Statistička značajnost razlike ne postoji za incidencu prematurusa 34-37. gestacijske nedelje, između 2012. i 1992. godine $X^2= 0,52$ tj. $p >0,05$. Respiratorni distres sindrom imalo je 9 dece gestacije 34-37. gestacijske nedelje, tj. 21%, hiperbilirubinemiju 11 (25,5%), hipoglikemiju 5 (11,6%), rizik od infekcije 12 (28%), pupčanik oko vrata 3 nedonoščadi, a po 1 je imalo trombocitopeniju, hemoragijsku bolest novorođenčadi, a od kongenitalnih anomalija, po 1 kongenitalnu adrenalnu hiperplaziju i kongenitalni spontani pneumotoraks. Navedene podatke smo prikazali u tabeli 5 i odredili statističku značajnost razlike χ^2 testom između podataka za 2012. i 1992. godinu.

Tabela 5: Struktura morbiditeta: prikaz statističke značajnosti razlike za 2012. i 1992. godinu po strukturi morbiditeta.

Struktura morbiditeta	χ^2	p	Statistička značajnost razlike
RDS	5,429	< 0,05	postoji
hiperbilirubinemija	1,26	> 0,05	ne postoji
hipoglikemija	0,43	> 0,05	ne postoji
Rizik od infekcije	1,16	> 0,05	ne postoji

DISKUSIJA

Razlozi za malu telesnu masu na rođenju mogu biti od strane majke, od strane ploda, od strane posteljice i uterusa [1]. Razlozi od strane posteljice mogu biti: placenta insuficijencija, TORCH infekcije – Vilitis, horioangiom, veliki retro-placentni infarkti i hemoragije, izmenjeni (nenormalni) šabloni umetanja vrpce i pojedinačna pupčana arterija. Smanjena placenta proizvodnja prostaciklina, abrupcija placente i placenta previa dovode do prevremenog porođaja [3].

Fetalne determinante mogu biti: nasledni regulatorni faktori unutar fetalnog genotipa. Uniparentalna disomija hromozoma [6] je povezana sa prolaznim neonatalnim diabetesom i IUZR [2].

Infektivni agensi su tipičan uzrok ranog početka IUZR. CMV i virus rubele su najznačajniji agensi vezani za primetnu retardaciju rasta. Posle viremije majke, oba virusa napadaju prvo placentu, dovodeći do vilitisa različitog stepena, a zatim i fetalna tkiva [2]. Kočeći podelu ćelije i dovodeći do njene smrti, ovi virusi smanjuju broj ćelija i težinu na rođenju [2]. Deca male telesne mase na rođenju duplo više se rađaju kod crne rase u odnosu na belu [2]. Rizik od male težine na rođenju je povezan sa zanimanjima ne samo roditelja, nego i njihovih roditelja [2].

Za preživljavanje prvih momenata i sati života od velikog je značaja uspostavljanje disanja. Centralna regulacija disanja nedonoščeta je "nezrela", što se manifestuje periodičnim disanjem sa sklonošću apneji (nedonošče "zaboravi" da diše). Količina surfaktanta u plućima je jako smanjena čime se omogućava alveolama da kolabiraju pri ekspirijumu i doprinosi razvoju respiratornog distress sindroma koji se javlja u 10-12% nedonoščadi, sa najvišom incidencom u grupi nedonoščadi sa telesnom masom <1000 g (oko 60%). Respiratorni distress sindrom je uzrok smrti u 1/3 slučajeva sve novorođenčadi umrle u ranom neonatalnom periodu, a čak 50-70% od ukupne smrtnosti nedonoščadi. Grudni koš je mekan i uzak, što uz slabo razvijenu respiratornu muskulaturu doprinosi manjoj efikasnosti ventilacije [2]. Zbog slabog faringealnog refleksa i refleksa kašlja (povećan rizik od aspiracije) respiratorni poremećaji su česti [2].

Nedonoščad su naročito sklona gubljenju toplote (malo potkožnog masnog tkiva, relativno velika površina tela u odnosu na telesnu masu, zbog smanjene rezerve glikogena, male količine smeđeg masnog tkiva, a često nedovoljna oksigenacija što ometa produkciju toplote). Uz to, nedonoščad su hipotonična, te ne mogu da podignu telesnu temperaturu pojačanom aktivnošću mišića (drhtanjem) [2].

Vrlo labilna acidobazna ravnoteža, učestalost asfiksije (učestalost asfiksije i acidoze iznosi 68%, a posle 38 gn. 0,4%), nezrela renalna funkcija (smanjena ekskretorna sposobnost za vodonikove jone i kalijum, retencija natrijuma su ugrožavajući faktori za prevremeno rođeno dete). Smanjena je kontraktilna snaga miokarda, povećana je osetljivost mozga na oštećenje bilirubinom, veća je sklonost ka infekciji, količina hemoglobina, broj eritrocita i hematokrit su niži, a procenat retikulocita veći. Ishranu nedonoščeta otežava oslabljen refleks sisanja, često i gutanja, i kašalj [2].

Prevremeno rođena novorođenčad su relativno inaktivna, sa nejakim plaćom i iregularnim respiracijama (periodično disanje). Imaju relativno veliku glavu, ispupčen abdomen. Koža je tanka, često naborana, crvena, sa nedostatkom potkožnog masnog tkiva. Nokti su meki, lanugo izrazit do 28. nedelja gestacije – posle toga se smanjuje. Verniks produkuje lojne žlezde od 20. do 24. nedelje, a potpuno nestaje u 40. nedelji. Mišići su loše razvijeni, a zbog hipotonije muskulature, dete leži mltavo, sa opruženim ekstremitetima. Na dorzumu tabana i dlanova česti su edemi. U rashlađene ili bolesne nedonoščadi javljaju se generalizovani skleredemi. Brazde na tabanima su brojnije i dublje sa porastom gestacijske starosti. Toraks je mekan, pa se područje ksifoida pri inspirijumu uvlači. Ušne školjke su mekane i bez karakterističnog reljefa, gornji rub nije uvrnut. Bradavice dojki su jedva uočljive, nema areola, ili su jedva naznačene, a palpacijom se ne nalazi tkivo dojki. Kod muške nedonoščadi testisi su u ingvinalnom kanalu, a kod ženske, velike usne ne pokrivaju male, koje su relativno hiperplastične [2].

Majke dece sa malom težinom na rođenju, takođe su na rođenju imale malu težinu [3].

Određen broj inače normalnih majki je sklon ponovnom rađanju dece koja su male telesne mase za gestacijsku starost (small for date gestational age, SGA); stepen "vraćanja" (međugeneracijsko prenošenje fizičkih regulatora fetalnog rasta) može biti između 25% i 50% [4].

Višestruka trudnoća, smanjeno uzimanje hrane ispod kritične vrednosti potrebnih kalorija, upotreba cigareta, alkohola i narkotika, hronične bolesti majke (hipertenzija, astma, srčane mane, srpasta anemija...) su takođe razlozi za malu telesnu masu na rođenju [3]. Smiljanić u retrospektivnoj studiji navodi da su od 69 blizanaca, 55% prevremeno rođeni. Najveći broj prevremenih porođaja je nastupio u 35-36. gn., TM u rasponu od 2001-2500 gr [3]. Poznato je da se 85% prevremeno rođene dece rađa između 32. i 37. gn., TM od 1650 do 2499 gr [4]. Memić navodi da od etioloških faktora prevremenog porođaja najveći značaj imaju: višestruka trudnoća (17,3%), prevremeno prsnuće plodovih ovojaka (13,1%), PIH (12,7%) [5]. Gavrančić Tatjana i sar. navode da je infekcija jedan od vodećih uzroka prevremenog porođaja, koji je još uvek danas jedan od najčešćih uzroka morbiditeta i mortaliteta novorođene dece [6]. Tabš Dunja i sar. navode da porodilje iz programa asistiranе reprodukcije imaju brojne predisponirajuće faktore za prevremeno prsnuće plodovih ovojaka. Nema statistički značajne razlike u pojavama prevremenog i preterminskog prevremenog prsnuća plodovih ovojaka među porodiljama iz programa inseminacije i *in vitro* fertilizacije [7]. Incidencije prevremenog i preterminskog prevremenog prsnuća plodovih ovojaka slične su incidencijama u literaturi, kao i onima nakon prirodne koncepcije [7].

Respiratorni distres sindrom (RDS) je najčešći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod nedonoščadi [8]. Memić nalazi kod 18,2% ispitanika hiperbilirubinemija [5], a Mrvaljević kod 13,9% ispitanika [9]. Anđelković Slavica i sar. navode da je učestalost astme kod dece koja su na rođenju imala RDS vrlo visoka i iznosi 42,5%. Prevencija prevremenog porođaja može biti jedan od faktora smanjenja učestalosti astme za koju možemo reći da ima razmere "epidemije" [10]. Laban Olivera i sar. navode da je incidenca karličnih porođaja oko 3-4%. Povećan morbiditet kod ove dece je uslovljen udruženošću hipoksije i traume. Najčešći uzroci morbiditeta su bili prematuritet (24,94%) i perinatalna asfiksija (20,54%). Visok morbiditet kod ove dece se objašnjava visokim procentom nezrelosti, porođajnim patnjama ploda, kao i nekim drugim

patološkim stanjima koja ne zavise od načina porođaja, a zahtevaju lečenje [11]. Miljković B. i sar. navode rezultate GAK, KC Niš: u 1994. godini rođeno je 3554 dece, od toga preterminske 226 (6,35%). U 2004. godini rođeno je 3304 dece, a 235 (7,11%) je preterminsko. U 1994. je bilo 45 (1,27%) pari blizanaca, a 60% je rođeno pre termina, dok je u 2004. od 65 (1,98%) pari blizanaca, 51% preterminski. U strukturi morbiditeta najčešće je zastupljena perinatalna asfiksija (34,51%), RDS (33,18%), hiperbilirubinemija (26,99%), kongenitalne anomalije (4,86%), infekcije (3,09%) i dr. u 1994. godini. U 2004. godini, nalazimo smanjenje broja dece rođene u asfiksiji i povećanje broja dece sa kongenitalnim anomalijama, ali bez statističke značajnosti. Na dalje lečenje u tercijarne ustanove upućeno je 1994. godine 41 dete, umrlo je 6, a 2004. godine 43 dece, od kojih je pet umrlo. Od 37 dece umrle u 1994. godini, 78% su prevremeno rođene, a od 17 dece umrle u 2004. godini, 94% je rođeno pre termina.

Nalazimo statistički značajan pad stope rane neonatalne smrtnosti sa 10,41%, 1994. godine, na 5,14% u 2004. godini. Stopa mortaliteta 1994. je 9,84%, a 2004. godine je 9,07%. Stopa perinatalnog mortaliteta u 1994. je 20,25%, a u 2004. je 14,22% [12].

Olujić Maja i sar. nalaze da je prematurna retinopatija oboljenje oka koje zahvata krvne sudove retine i predstavlja najvažniji uzrok slepila i slabovidosti u dečijem uzrastu širom sveta. Rezultat ispitivanja je da je najznačajniji faktor zadat rođenjem koji određuje mogućnost pojave premature retinopatije gestacijsko doba. Zapravo, najvažniji faktor rizika za pojavu premature retinopatije je prevremeno rođenje [13,14]. Olujić Maja i sar. navode da je prematurna retinopatija oboljenje oka, odnosno krvnih sudova retine, i javlja se isključivo kod prevremeno rođene dece. Kriterijume za skrining odredila je Američka akademija oftalmologa i podrazumeva telesnu masu ≤ 2000 grama, nedelju gestacije ≤ 37 nedelja i primenu terapije kiseonikom, s tim što se skrining kriterijumi mogu prilagoditi uslovima svake zemlje [13,14].

Velisavljev Filipović Gordana navodi da je izvršena detaljna analiza 860 ultrasonografskih pregleda mozga prevremeno rođene dece i u ultra zvučnom kabinetu Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine u Novom Sadu, pokazala da je od 707 nedonoščadi rođeno vaginalnim putem i 153 nedonoščeta carskim rezom. Od 384 dece sa dijagnostikovanom hemoragijom I stepena, 75 nedonoščadi ili 19,5% rođeno je carskim rezom.

U grupi dece sa II stepenom hemoragije udeo operativno završenih trudnoća je manji i iznosi 14,7%. Od ukupno 85 dece sa krvarenjem III stepena (intraventrikularno krvarenje sa dilatacijom komornog sistema), samo 6 prematurusa je rođeno carskim rezom (7%). Intraparenhimatозno krvarenje je dijagnostikovano u veoma malom broju prematurusa – 0,32% svih dijagnostikovanih krvarenja su IV stepena. U ovoj grupi nema dece rođene carskim rezom. Povećanje stepena hemoragije praćeno je većim udelom karlične prezentacije i ručne pomoći po Brachtu. Bez ehosonografski dijagnostikovane hemoragije bilo je 240 prevremeno rođene dece, ili 38,7% svih pregledanih prematurusa. Od toga je 13,3% neonatusa rođeno carskim rezom, što govori u prilog teoriji da nema samo trauma važnu ulogu u etiologiji intrakranijalne hemoragije neonatusa, posebno prevremeno rođenih, već i drugi faktori, pre svega fetalni distress, perinatalna hipoksija kao i funkcionalna imaturnost svih organa [15].

Pervulov nalazi da je za dob u periodu od 20-29. godine života najniža stopa morbiditeta i mortaliteta, kako žena, tako i dece, kao i da su mlađe i starije trudnice grupe sa povišenim rizikom za ishod trudnoće [16]. Behram i Kurjak navode veću učestalost prevremenih porođaja kod žena domaćica koje obavljaju teške fizičke poslove u kući i rade na selu [17]. U subspecijalističkom radu Dokić navodi da je u posmatranim grupama (1992. g. i 2002.g.) ispitivana struktura morbiditeta: u grupi prevremeno rođenih respiratorni distress sindrom imalo je 1 (3,3 %) dece 1992. g., 4 (13,3%) 2002.g., a u 2012.g 24%, što ukazuje da je povećana incidenca respiratornog distress sindroma u odnosu na period pre 10 i 20 godina. Asfiksija kod 11 (36,7 %) 1992. g., kod 16 (53,3 %) 2002. g., a u 2012.g 11%, tj. smanjena je incidenca asfiksije. Hiperbilirubinemija, hipoglikemija i potencijalne infekcije su sa ujednačenom incidencom. Hipotermija, kongenitalne anomalije, intrakranijalna hemoragija, pupčanik obmotan oko vrata javljaju se u pojedinačnim slučajevima i sa ujednačenom incidencom [18].

Prema našim iskustvima, najbolji pristup deci rođenoj pre termina je da se obezbedi zagrejan prostor (inkubator) kako bi gubitak toplote bio minimalan, potom optimalna neonatalna reanimacija i kardio-pulmonalna adaptacija. Korigovanje: hipoksije (O₂), hipoperfuzije, acidoze, hipoglikemije, hiperviskoznog sindroma. Lečenje infekcija, (početna empirijska dvojna antibiotska terapija pentrexyl + gentamicin) uz prethodno uzetu bakteriologiju. Korigovati hiperbilirubinemiju (foto terapija), anemiju, sindrom aspiracije mekonijuma,

kao i dijagnostikovati i tretirati kongenitalne anomalije.

ZAKLJUČAK

Incidenca rađanja prevremeno rođene dece u 2012. g. je ujednačena. Višestruka trudnoća, ablacija placente i horioamnionitis su glavni faktor rizika prevremenog porođaja. Incidenca i struktura morbiditeta ujednačena je i slična u poslednjih dvadeset godina, kako kod nas, tako i prema navodima iz literature, osim za respiratorni distress sindrom gde postoji statistički značajno veća incidenca 2012. u odnosu na 1992. godinu. Visoko statistički značajna razlika postoji u ranom neonatalnom mortalitetu između 1992. i 2012. godine, tj. statistički je značajno smanjen rani neonatalni mortalitet u odnosu na period od pre 20 godina.

PREPORUKE

Kod sumnje na rizičnu trudnoću, trudnicu poslati u ustanovu višeg nivoa u sklopu prihvaćene regionalizacije perinatalne zdravstvene zaštite. U cilju smanjenja mortaliteta nedonoščadi i dece sa zastojem intrauterinog rasta sprovesti mere reanimacije i zaštite od infekcija, a po potrebi adekvatno transportovati u ustanovu višeg nivoa zdravstvene zaštite. Sa ekonomskog aspekta, moramo uložiti maksimalne napore da svom neonatološkom odeljenju obezbedimo uslove (kadrove, opremu) za adekvatnu reanimaciju i lečenje novorođenčadi koja ne zahtevaju mehaničku ventilaciju [18].

LITERATURA

1. Dinulović S. D. OPSTETRICIJA; 31. Poglavlje; Beograd; 1996: 561-595.
2. Fanaroff A. A., Kiwi R. and Dinesh MS.: Intrauterine growth retardation, In: MMH Klaus/AA Fanaroff (eds): Care of the High-Risk Neonate, Fifth Ed, WB Sanders Co, Philadelphia, 2001; 28-29.
3. Smiljanić L.J, Đurošev Đ: Prematuritet u blizanačkoj trudnoći; XIV Simpozijum sekcije za perinatalnu medicinu; Zbornik radova: 1996: 94-95.
4. Dokić D: Rani morbiditet dece male telesne mase na rođenju, Beograd 2004, subspecijalistički rad: 35-67.
5. Memić DŽ. S: Učestalost rađanja nedonešene dece na Ginekološko-Akušerskom odeljenju u Novom Pazaru za period 1993-1995, subspecijalistički rad; Bg: 1996.
6. Gavrančić Tatjana, Bogovac Mirjana, Gavrančić Brane: C reaktivni protein - marker perinatalne infekcije kod trudnica sa simptomima prevremenog porođaja; Timočki medicinski glasnik 2010. g, vol. 35, br. 1-2, str. 5-9.
7. Tabš Dunja, Vejnović Tihomir, Radunović Nebojša: Prevremeno i pretermijsko prsnuće plodovih ovojaka kod porođilja iz programa asistiranе reprodukcije, Medicinski pregled Novi Sad 2005. g, vol. 58, br. 7-8, str. 375-379.
8. Robertson N. R. C: Intenzivna nega novorođenog deteta; Beograd: 1997: 71
9. Mrvaljević T: Faktori rizika za oboljevanje dece male telesne mase na rođenju; Sub specijalistički rad; Bg: 1999.

10. Anđelković Slavica, Mihailović Ljiljana, Veljković Slavica, Anđelković Dejan: Učestalost astme kod dece koja su na rođenju imala respiratorni distres sindrom (RDS), *Timočki medicinski glasnik*; 2007. g, vol. 32, br. 1, str 16-18.
11. Laban O, Obradović S, Kostić G, Vuletić B, Đinđić-Andrić J: Struktura ranog neonatalnog morbiditeta kod karlične prezentacije ploda; *Timočki medicinski glasnik*; 2006, vol. 31, br. 4, str. 159-164.
12. Miljković B, Jonović M, Jovanović G, Stojanović N, Dodić L, Antić V. Ginekološko-akušerska klinika, Klinički centar Niš: Prematuritet u strukturi perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, www.pedijatri.org.rs; Neonatologija
13. Olujić Maja, Oros Ana, Bregun Doronjski Aleksandra, Velisavljev Filipović Gordana: Faktori zadati rođenjem i primena kiseonika u odnosu na pojavu premature retinopatije; *Medicinski pregled Novi Sad*, 2012. g, vol. 65, br. 7-8, str. 326-330.
14. Olujić Maja, Oros Ana, Bregun Doronjski Aleksandra, Velisavljev Filipović Gordana: Testiranje kriterijuma za skrining premature retinopatije, *Medicinski pregled Novi Sad*, 2012. g, vol. 65, br. 9-10, str. 409-414.
15. Velisavljev Filipović Gordana: Način porođaja i neurosonografski nalazi prematurusa, *Medicinski pregled Novi Sad* 2007. g, vol. 60, br. 1-2, str. 7-11.
16. Pervulov M: Trudnoća visokog rizika i novorođenče iz visokorizične trudnoće; XIV Simpozijum sekcije za perinatalnu medicinu; zbornik radova: 1996: 1-12.
17. Kurjak A. & suradnici: *Ginekologija i Perinatologija*. Naprijed; Zagreb: 1989: 1141-1191.
18. Dokić D: Rani morbiditet dece male telesne mase na rođenju, Beograd 2004. g, subspecijalistički rad: str. 35-67.

UDK 616.1-084 ; 613.2 ; 615.874.2

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.188-195

MEDITERANSKA PREHRANA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Ines Banjari (1), Snežana Bajraktarović-Labović (2), Andreja Misir (1), Boris Huzjak (1)

(1) PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK, ZAVOD ZA ISPITIVANJE HRANE I PREHRANE, (2) DOM ZDRAVLJA BAR

Sažetak: Pristup liječenju osobe sa dijagnozom neke od bolesti iz skupine kardiovaskularnih bolesti (KVB) je vrlo kompleksno i individualno, te liječenje uvijek uključuje promjenu prehrane. Razlog ovakvom pristupu je veliki broj rizičnih faktora koji se kriju iza KVB-a, a kao najznačajniji se ističu hipertenzija, hiperlipidemije, pušenje, povećana tjelesna masa, izostanak fizičke aktivnosti i loše prehrambene navike. Dijetetički pristup je u osnovi hipokalorijske prehrane, bazirane na DASH (Dietary approach to stop hypertension) principu ili na mediteranskoj prehrani. Mediteranska prehrana je jedan od najintenzivnije proučavanih prehrambenih principa, ne samo u zemljama Mediterana. Velika prospektivna istraživanja su pokazala povezanost mediteranske prehrane i prevencije KVB-a, uključujući i nižu incidenciju mortaliteta i morbiditeta uslijed KVB-a. Sva-ki drugi stanovnik Hrvatske, Srbije i Crne Gore umire od posljedica KVB-a. Procjenjuje se kako će u svijetu do 2030. godine više od 23 milijuna ljudi godišnje umirati od posljedica KVB-a. Veliki javnozdravstveni značaj ovih bolesti ističe potrebu za pravovremenom i učinkovitom preventivnom akcijom. Upravo se tu pozicionirala mediteranska prehrana. Njezina posebnost leži u jedinstvenoj kombinaciji namirnica, koja unatoč varijacijama među državama Mediterana, ima iste osnove: visok unos svježeg voća i povrća, mlijeka i fermentiranih mliječnih proizvoda, ribe i cjelovitih žitarica, maslinovog ulja i crvenog vina. Osim toga, ona uključuje i psihosocijalni aspekt koji je važna odlika ovog, ne samo prehrambenog režima, već načina života. Uz učinak na KVB istaknuti su i smanjena incidencija karcinoma, prijevremene smrti, demencije, depresije i Alzheimerove bolesti. Iako je zadnjih nekoliko godina primjetan trend opadanja mortaliteta uslijed KVB-a, morbiditet je i dalje visok, populacija je sve starija, pa je i razumljivo da kvaliteta života predstavlja prioritet. Mediteranska prehrana predstavlja moguće rješenje.

Gljučne riječi: mediteranska prehrana, kardiovaskularne bolesti, rizični faktori, mortalitet uslijed KVB, karakteristične namirnice, istraživanja

Summary: Treating a person that has one of cardiovascular disease (CVD) diagnosis is very complex and it has to be individualized. However treatment always includes dietary change. The reason for this approach lies in the large number of risk factors behind CVDs. The most emphasized are the following: hypertension, hyperlipidemias, smoking, overweight and obesity, lack of physical activity and unfavourable dietary habits. Dietary approach basically includes hypocaloric diet on DASH (Dietary approach to stop hypertension) principle or Mediterranean diet. Mediterranean diet is one of the most intensively researched dietary principles, which is not true only for Mediterranean countries. Large prospective studies have shown this diet's relation to prevention of CVDs, including smaller incidence of mortality and morbidity due to CVDs. Every other person in Croatia, Serbia and Montenegro dies of CVDs. It is estimated that till the year 2030 more than 23 million people worldwide will die of CVDs annually. Large public health significance of CVDs conveys the need of adequate and effective preventive action. This is where the Mediterranean diet has positioned itself. Its distinctiveness lies in unique combination of foods, which despite variations between Mediterranean countries, has the same basics that incorporates high intake of fresh fruits and vegetables, milk and fermented dairy products, fish and whole-grain, olive oil and red wine. Moreover, it includes psychosocial aspect, which presents an important feature of this, not only diet principle, but the way of life. In addition to positive impact on CVDs, this diet has also been correlated with lower incidence of carcinomas, preterm death, dementia, depression and Alzheimer's disease. Despite decreasing trend in mortality due to CVDs in the last few years, morbidity is still high. Percentage of older citizens (geriatric population) is on the rise; therefore, the quality of life is becoming a priority. Mediterranean diet may be the solution.

Keywords: Mediterranean diet, cardiovascular diseases, risk factors, mortality, characteristic foods, research

Adresa autora: Ines Banjari; Zavod za ispitivanje hrane i prehrane, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku; Franje Kuhača 18, 31000 Osijek; Hrvatska; *E-mail:* ibanjari@ptfos.hr
Rad primljen: 3. 12. 2013. Rad prihvaćen: 27. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14. 3. 2014.

www.tmg.org.rs

EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Bolesti srca i krvnih žila (KVB) glavni su uzrok smrtnosti u svijetu. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), 17,3 milijuna ljudi u svijetu umire od posljedica KVB-a, a smatra se kako će do 2030. godine više od 23 milijuna ljudi godišnje umirati zbog KVB-a. Dakle, 30% svih smrtnih slučajeva je uslijed KVB-a. Iako je unazad nekoliko godina primjetan trend smanjenja stope smrtnosti uslijed KVB-a, ove bolesti su i dalje glavni uzročnici smrti. Teret KVB-a je još izraženiji u nerazvijenim zemljama: 80% smrti uslijed KVB-a je upravo u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju [1].

Svaki drugi stanovnik Hrvatske, Crne Gore i Srbije umire od posljedica KVB-a, što ih uvrštava u skupinu zemalja s visokim rizikom za mortalitet od KVB [2, 3, 5]. U 2011. godini je u Hrvatskoj 48,7% smrtnih slučajeva bilo od posljedica KVB-a [2], u Crnoj Gori je 2006. godine 56,8% smrtnih slučajeva bilo uslijed KVB [3], dok je u Republici Srbiji u 2007. godini taj udio iznosio 56,0% [4].

Nacionalna zdravstvena anketa provedena u Crnoj Gori 2008. godine je utvrdila kako 42,8% odraslog stanovništva ima neku od kroničnih bolesti. Hipertenzija, povišene masnoće u krvi, kronične bolesti srca nalaze se među vodećima [3]. Podaci *Zdravlja stanovnika Srbije* iz 2006. godine pokazuju kako su rizični faktori za KVB, unatoč poboljšanju u odnosu na podatke iz 2000. godine, i dalje prisutni u velikom dijelu populacije. Podaci pokazuju kako 33,6% odraslog stanovništva puši, 46,5% ima hipertenziju, 18,3% je pretilo (gojazno), a čak 74,3% stanovništva nije dovoljno fizički aktivno [4].

RIZIČNI FAKTORI ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Individualan i kompleksan pristup svakoj osobi je nužan upravo zato što se u pozadini KVB-a krije cijeli niz faktora rizika. Neki od najčešće spominjanih prikazani su u Tabeli 1. Jedan dio rizičnih faktora, poput spola, dobi, tjelesne građe ili rase se ne može modificirati. Međutim, puno je veći broj onih koji se mogu modificirati, te se na taj način može direktno utjecati na razvoj KVB-a i, što je važnije, prevenciju ovih stanja.

Kako bi se omogućila lakša procjena rizika razvijen je cijeli niz različitih računanja koja su prikazana grafički u formi tzv. chart-ova, a čiji je zadatak olakšati procjenu rizika zdravstvenim radnicima i pojedincima [6, 8]. Jedan od najpoznatijih, a ujedno i jedan od najčešće korištenih je onaj koji je razvijen od strane SZO i Međunarodnog društva

za hipertenziju (International Society for Hypertension; ISH) [6]. Ovaj alat pokazuje 10-ogodišnji rizik za fatalni ili nefatalni ishod, a uključuje rizične faktore: spol, dob, pušenje, krvni tlak, kolesterol. Posebnost je u tome što je predikcija dostupna i za osobe s dijabetesom tipa 2, a koji spada u najznačajniji sistemski poremećaj povezan s KVB-om [9]. No, neki od novoprihvaćenih faktora rizika, kao što su upala, zgrušavanje krvi, povišenje lipida nakon jela, oksidativni stres ili endotelna funkcija, još nisu uključeni u ovakve alate za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti.

Tabela 1 Rizični faktori povezani s KVB [6, 7]

RIZIČNI FAKTORI KOJI SE NE MOGU MODIFICIRATI	Spol Dob Genetska predispozicija Tjelesna građa Rasa
RIZIČNI FAKTORI KOJI SE MOGU MODIFICIRATI	Pušenje (pasivno pušenje) Niska fizička aktivnost Konzumiranje alkohola Prehrana Pretilost Hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemije Stres

Smatra se kako je doprinos fizičke neaktivnosti etiologiji KVB-a čak 37%. Redovita tjelesna aktivnost smanjuje rizik od bolesti srca i krvnih žila, snižava krvni tlak, pridonosi održavanju tjelesne mase, povoljno djeluje na psihofizičko stanje i pomaže prevladati stres [6, 7, 10]. Značaj tjelesne aktivnosti je mnogostruk, te višestruko pridonosi poboljšanju učinkovitosti kardiovaskularnog sustava. Putem povećane dopreme kisika srčanom mišiću, istovremeno smanjuje potrebu miokarda za kisikom, te povećava funkcionalnu sposobnost i električnu stabilnost miokarda. Pozitivno utječe na metabolizam masti, povećava HDL kolesterol i smanjuje LDL kolesterol, snižava krvni tlak, smanjuje incidenciju dijabetesa neovisnog o inzulinu, povećava osjetljivost na inzulin, te smanjuje agregaciju trombocita [10, 11]. Istraživanja su pokazala kako jedan ili više sati trčanja tjedno može smanjiti rizik od bolesti srca za 42%, dok brzo hodanje od 30 minuta na dan može smanjiti rizik od bolesti srca za oko 18%, a oko 11% od moždanog udara [12]. Osim toga, hodanje od minimalno 30 minuta svaki dan je uvršteno i u službene preventivne smjernice [6, 7].

Povećana tjelesna masa je svakako jedan od bitnih faktora rizika, često povezana s povišenim masnoćama u krvi, sklonošću dijabetesu, povišenom krvnom tlaku i skoro je redovito pove-

zana s neadekvatnom fizičkom aktivnošću [10]. Smatra se kako gojaznost *per se* doprinosi etiologiji KVB-a sa 6%. Osim toga, opseg struka žene veći od 88 cm ili veći od 102 cm za muškarca predstavlja dodatni rizični faktor za KVB [6, 7].

Hipertenzija (krvni tlak >140/90 mmHg) doprinosi razvoju KVB-a sa 13%. U svijetu, 15-37% odraslog stanovništva ima povišeni krvni tlak, dok u dobi od 60 godina ta prevalencija raste na 50%. Procjene SZO-a ukazuju kako je 45% smrtnosti uslijed KVB-a povezano s povišenim krvnim tlakom [13].

Procjene SZO-a pokazuju kako godišnje od posljedica pušenja umire 6 milijuna ljudi, od čega 600 000 otpada na posljedice pasivnog pušenja [14], a doprinos pušenja razvoju KVB-a iznosi 19%.

Kronična emocionalna stanja, kao što su stres, tjeskoba, neprijateljstvo, nesigurnost i depresija, uzimaju sve veći danak. Smatra se da je rizik psiholoških i društvenih faktora jednako velik kao i uobičajenih rizičnih faktora za KVB, debljine, pušenja i visokog krvnog tlaka [6, 10].

Istraživanja su pokazala kako muški spol ima veći rizik za razvoj KVB od ženskog, dokle god su žene u generativnoj dobi. Taj učinak se pripisuje zaštitinom učinku hormona. Nakon menopauze, učestalost koronarne bolesti kod muškaraca i žena se postepeno izjednačuje. Nakon šezdeset godina starosti, omjer je 1:1. Prema statističkim podacima, žene obolijevaju rjeđe, ali ako se razbole, češće umiru [6, 7, 15], što potvrđuju i statistički podaci za Hrvatsku [2]. No, važno je istaknuti kako i muškarci i žene u predmenopauzi jednako pozitivno reagiraju na promjenu lipidnog profila i krvnog tlaka uvođenjem prehrane namijenjene osobama s kardiovaskularnim rizicima [16].

Osim toga, starenjem je organizam sve više izložen utjecajima okoliša, rezultirajući češćim komplikacijama, a srce i krvne žile nisu iznimka. Rizičnost za koronarnu bolest je veća kod muškaraca iznad 40 godina starosti i žena iznad 50 godina starosti, posebice ako imaju prisutna dva ili više faktora rizika [7, 10].

Za većinu bolesti kardiovaskularnog sustava postoje pokazatelji da se nasljeđuje sklonost obolijevanju. Ne radi se o klasičnom nasljednom prenošenju bolesti, ali je jasna povezanost bolesti u roditelja i očitovanju kod djece [10].

PREHRANA PACIJENTA S DIJAGNOZOM KARDIOVASKULARNE BOLESTI ILI POVEĆANIM RIZIKOM

Pristup osobi s dijagnosticiranom nekom od kardiovaskularnih bolesti (KVB) je vrlo kompleksan i uvijek uključuje promjenu prehrane [17, 18]; najčešće se radi o hipokalorijskom režimu prehrane. Tek se u drugoj fazi, ukoliko nije došlo do promjene u krvnoj slici (prije svega ukupnog kolesterola i LDL kolesterola) uvodi medikamentna terapija statinima. Statini su se pokazali kao izuzetno učinkoviti u smanjenju razine LDL kolesterola uz posljedično nižu incidenciju kardiovaskularnih događaja [19].

PREHRAMBENE SMJERNICE

Treba istaknuti kako je potreba modifikacije prehrane u smislu prevencije kroničnih nezaznih bolesti još 1999. godine uvrštena među deset ciljeva Hrvatske prehrambene politike [22]. Ministarstvo zdravlja Crne Gore je 2009. godine izradilo *Akcion plan za ishranu i bezbjednost hrane Crne Gore 2010 – 2014* [19], a 2010. godine Republika Srbija je izradila *Nacionalni program prevencije* [4]. Kako ističu Gurinović i sur., izrada nacionalnog programa je bila nužna s obzirom na to da su istraživanja o kvaliteti prehrane u Srbiji, kao i mortalitet i morbiditet od KVB-a zahtijevali intenzivniju aktivnost u području prevencije [23].

SZO je definirala ciljeve vezane uz prevenciju KVB-a prehranom, uzimajući u obzir sve rizične faktore, a namijenje svim Europskim zemljama. European Heart Network [20] je objavila smjernice za prehranu populacije Europe u cilju prevencije KVB-a. Prehrambene smjernice uključuju i potrebu redovite fizičke aktivnosti (60 do 80 minuta umjerene ili 30 minuta intenzivne aktivnosti na dan), smanjenje indeksa tjelesne mase (BMI od 23 kg/m²), dok su ostale smjernice uglavnom usmjerene na unos masnoća, svježeg voća i povrća, vlakana i soli [21].

Unos masnoća, kao i izvori tih masnoća su istaknuti kao najvažniji prilikom planiranja prehrane osoba s KVB-om ili u smislu prevencije osoba s izraženim rizikom [21]. Kao najvažniji i glavni izvor masnoća ističu se biljne masnoće (ulja), s obzirom na to da su životinjske masnoće izvor zasićenih masnih kiselina [18, 24] koje bi trebalo biti zastupljene u svakodnevnoj prehrani s manje od 10% od energije koja dolazi iz masti (ukupan unos masti bi trebao biti manji od 30% od ukupne energije) [21]. Ranije smjernice su bile usmjerene na smanjeni unos kolesterola, no danas su pomjerene upravo u smjeru smanjenja unosa zasićenih masti [25], te ograničeni unos trans-masti na manje od

2% od energetskog unosa iz masti [21]. Zamijenom zasićenih masti životinjskog podrijetla uljima koja sadržavaju jednostruko nezasićenu i višestruko nezasićenu linolnu kiselinu, snižava se razina kolesterola u krvi [18, 26]. Unos trans-masti je daleko veći od preporučenoga, a Velika Britanija i Sjedinjene Američke Države prednjače [6]. Važno je napomenuti kako se marketing i televizijsko oglašavanje slatkiša i brze hrane, koji su i najvažniji izvori trans-MK u svakodnevnoj prehrani, smatra direktnim prediktorom ovog unosa [27].

Prevelik unos kuhinjske soli povezan je s povišenim arterijskim tlakom i povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti što je potvrđeno INTERSALT studijom [28]. Veliki broj istraživanja jasno je pokazao da čak i umjereno smanjenje unosa soli dovodi do sniženja arterijskog tlaka [29]. Jedna prospektivna studija provedena u Finskoj na 2 436 muškaraca i žena u dobi 25-64 godine pokazala je jasnu povezanost između povećanog unosa soli i rizika pojave kardiovaskularnih i koronarnih bolesti. Unos soli iznad 6 g/dan povezan je s povećanjem rizika od 56% za koronarnu bolest, 36% za kardiovaskularne smrti i 22% svih uzročnika smrtnosti [30]. Upravo stoga se smatra kako bi smanjenje unosa soli do 6 g/dan bila učinkovita preventivna mjera za KVB [18, 31], što je cilj Hrvatske inicijative CRASH [25, 32], kao i Strategije za prevenciju i kontrolu kroničnih nezaznih bolesti Republike Srbije [33]. Unatoč velikom broju nacionalnih programa za smanjenje unosa soli, unos soli je i dalje u velikom suvišku diljem svijeta, a najveći unos je zabilježen u Mađarskoj (gde on po stanovniku iznosi 17 g/dan, uz suvišak od 12 g) [6].

Konзумacija alkohola u velikim količinama povezana je s povećanom smrtnošću, posebice uslijed KVB-a [6]. Međutim, podaci su nedosljedni jer je veliki broj studija utvrdilo relativno nizak rizik za KVB kod umjerenog unosa alkohola [18, 34-36]. Alkohol nedvojbeno pokazuje povoljan utjecaj na povećanje razine HDL kolesterola i nižu aktivnost trombocita [34, 35], čime se direktno reducira rizik od tromboze koja se krije u pozadini KVB-a.

Kada se govori o prehrani bolesnika s KVB-om, najčešće se spominje tzv. DASH dijeta (The Dietary Approaches to Stop Hypertension), odnosno prehrane smjernice za borbu protiv hipertenzije [37]. Osnova je nizak unos zasićenih masti i natrija, uz povećan unos voća, povrća i mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, što se ujedno smatra i glavnom odlikom ovog pristupa [37]. Drugi i ujedno najčešće spominjani princip je mediteranska prehrana, kojoj je brojnim velikim

prospektivnim istraživanjima, počevši s *The Lyon Diet Heart Study*, istraživanjem Trichopoulou i suradnika u Grčkoj, te zadnje PREDIMED studijom nedvojbeno potvrđena izravna povezanost sa smanjenom stopom smrtnosti, posebice uslijed KVB-a [18, 38, 39].

DEFINICIJA MEDITERANSKE PREHRANE

Definiciju mediteranske prehrane prvi je dao Keys, koji je nakon studije provedene na više od 12 700 ljudi iz sedam zemalja Mediterana, prvi znanstveno dokazao da je mediteranska prehrana zdrava [40]. U Hrvatskoj je proveden veliki broj istraživanja koja su ispitivala prehranu stanovnika izoliranih otoka [41]. Sva istraživanja su pokazala kako, iako prehrana stanovnika na otocima (npr. Vis, Mljet i dr.) u osnovi predstavlja mediteransku, primjetan je pomak u smislu povećane konzumacije industrijski proizvedene hrane, šećera i crvenog mesa uz istovremenu nižu konzumaciju ribe, voća i povrća [41]. Ali, mada je utvrđena prisutnost mediteranske prehrane sa svim svojim tradicionalnim karakteristikama, veliki dio populacije ipak pokazuje pomake u smislu odabira namirnica [42], što je i u skladu s rastućim problemima povezanih s KVB-om [41].

Iako ne postoji jedna mediteranska prehrana, njezine glavne karakteristike su: a) visok unos masti (više od 40% od ukupnog energetskog unosa), uglavnom iz maslinovog ulja; b) visok unos nerafiniranih žitarica, voća, povrća, leguminoza i orašastih plodova; c) umjerena do visoka konzumacija ribe; d) umjerena do mala konzumacija bijelog mesa (perad ili zečetine) i mliječnih proizvoda, uglavnom jogurta ili svježeg sira; e) niske konzumacije crvenog mesa i mesnih proizvoda, te f) umjerena konzumacija crvenog vina uz jelo [43, 44]. Zadnja piramida (Slika 2) uključuje dvije glavne promjene koje se odnose na konzumiranje žitarica i mliječnih proizvoda. Općenito gledano, to bi trebalo biti cjelovite žitarice i mliječni proizvodi sa smanjenim udjelom masnoće. Također su dodani i fizička aktivnost, socijalizacija, kao i socijalni aspekt povezan s objedovanjem u društvu obitelji i prijatelja [43].

KARAKTERISTIKE MEDITERANSKE PREHRANE

Kada se govori o mediteranskoj prehrani, vrlo često se ističe kako je ova prehrana izuzetno bogata masnoćama, no postoje različiti tipovi mediteranske prehrane koji su ili s visokim unosom masnoća (Grčka), ili poprilično niskim sadržajem masnoće (Južna Italija, Južna Francuska) [40, 45]. Na primjer, Lyon studija je bila niskog sadržaja

masnoće [10, 40], no glavni izvor te masnoće nije bilo maslinovo ulje, već margarin dobiven od ulja uljane repice [45].

Maslinovo ulje svoj blagotvoran učinak na zdravlje srca i krvnih žila duguje povoljnom profilu masnih kiselina koje sadrži. Jednostruko i višestruko nezasićene masne kiseline smanjuju razinu kolesterola u krvi i rizik od bolesti srca kada u prehrani zamjenjuju zasićene masne kiseline. Najrasprostranjenija masna kiselina koja pripada obitelji jednostruko nezasićenih masnih kiselina je oleinska, glavni sastojak maslinovog ulja [47].

Zbog visokog sadržaja oleinske kiseline i snažnih antioksidanasa u maslinovom ulju, smanjuje se razina LDL kolesterola, odnosno podiže razina HDL kolesterola. Oleinska kiselina i antioksidansi čuvaju LDL kolesterol od oksidacije sprečavajući na taj način razvoj ateroskleroze [47, 48]. Maslinovo ulje se ističe i drugim komponentama od kojih posebno valja izdvojiti biljni sterol, beta-sitosterol, koji se, također, pokazao dobrim saveznikom u sniženju povišene razine kolesterola [25, 47].

Slika 2 Piramida mediteranske prehrane [43]



Ribe predstavljaju prehrambenu namirnicu gotovo idealnoga nutritivnog sastava. Bogate su esencijalnim masnim kiselinama i visokovrijednim proteinima. Masne kiseline koje sadrži riblje meso uglavnom su nezasićene masne kiseline, a one uključuju i esencijalne masne kiseline koje se u organizmu ne mogu sintetizirati, a prijeko su potrebne za održavanje dobrog zdravlja [24, 43]. Dvije glavne omega-3 višestruko nezasićene masne kiseline iz ribe su eikozapentaenska i dokozaheksaenska. Dokazano je da u bolesnika s povišenim trigliceridima, u dozama od 2 do 4 grama na dan, one snižavaju trigliceride za 25 do 30%. Isto tako, omega-3 masne kiseline u dozi od 1 gram na dan, u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda, značajno smanjuje ukupnu smrtnost i rizik od iznenadne smrti zbog aritmije [46].

Potvrđeno je kako mediteranska prehrana dugoročno pokazuje povoljniji učinak na smanjenje tjelesne mase, BMI, sistolički i dijastolički krvni tlak, koncentraciju glukoze natašte, ukupan kolesterol i indikator upale, visoko reaktivni C-reaktivni protein (h-CRP) [45, 49]. Važno je istaknuti kako je hipolipemička mediteranska prehrana od 2011. godine dostupna hospitaliziranim osobama u najvećem bolničkom centru u Hrvatskoj, KBC Zagreb [50].

Umjerena konzumacija crnog vina je također jedna od glavnih karakteristika mediteranske prehrane [43]. Fenoli iz crnog vina, naročito resveratrol kojeg, osim u crnom vinu, ima mnogo i u kožici boba grožđa (ne i u mesu), smanjuje oksidaciju LDL-čestica, a time i njihovu aterogenost, djeluje protuagregacijski, protuupalno i smanjuje

agregaciju trombocita, što sve pridonosi mogućim protuaterosklerotičkim učincima. Značajan dio zaštitnih učinaka vina pripisuje se i povišenju zaštitnog HDL kolesterola [25, 35, 51].

MEDITERANSKA PREHRANA I UTJECAJ NA ZDRAVLJE

Nakon što su objavljeni rezultati *Lyon Diet Heart Study* (Lion studije) [40], pojavio se cijeli niz istraživanja koji je isticao zdravstvene dobrobit mediteranske prehrane. Trichopoulou i sur. su 2003. godine objavili prvu modernu epidemiološku studiju koja se bavila ispitivanjem učinka mediteranske prehrane na zdravstvenu dobrobit ljudi [52]. Studija koja je obuhvatila 22 043 odraslih Grka uključila je prospektivno praćenje prehrane uporabom tzv. mediteranskog skora: što je veći skor, manji je mortalitet uslijed KVB-a. Nakon svih analiza, smrt uslijed KVB-a i karcinoma je bila inverzno povezana s većom sukladnosti mediteranskoj prehrani [52], a studija je potvrdila ranije rezultate Lion studije [10, 40]. Veća sukladnost prehrane mediteranskom načinu je povezana i s manjom prevalencijom pretilosti [53], što su potvrdila i istraživanja provedena u Hrvatskoj [41, 42]. Metaanaliza objavljena 2010. godine sumirala je cjelokupan inverzni učinak mediteranskog načina prehrane s KVB-om i ukupnim mortalitetom [39]. Osim toga, metaanaliza objavljena 2011. godine utvrdila je kako mediteranska prehrana pokazuje jači zaštitni učinak od prehrane s niskim sadržajem masti [49].

Posljednja velika studija provedena je u Španjolskoj, PREDIMED, i došla je do zaključka kako usvajanje mediteranskog načina prehrane vodi ka redukciji komplikacija povezanih uz bolesti srca za 30%, te čak 40% nižim rizikom za srčani udar, praćenjem tijekom 5 godina [54]. Ova je studija potvrdila sva ranija saznanja o smislu važnosti primarne prevencije iz Lion studije [10, 40], te epidemioloških učinaka u smislu utjecaja na mortalitet i morbiditet [39, 52], ne samo povezanih s KVB-om, već i karcinomima, demencijom i rizikom od Alzheimerove bolesti [55-57]. Osim toga, Skarupski i suradnici [58] su pokazali kako prehrana koja je u skladu s karakteristikama mediteranske (bazirano na MedDietScore principu) pokazuje potencijal u smislu smanjenja depresije u gerijatrijskoj populaciji (65 godina i stariji).

Mogući pristupi u prilagodbi mediteranskog načina prehrane nemediteranskim populacijama su istaknuti kao moguće rješenje rastućeg problema nezaznatih kroničnih bolesti [59]. Razlog tome je veliki broj prospektivnih studija u ne-

mediteranskim zemljama koje, osim već utvrđenih učinaka, potvrđuju i zaštitnu ulogu mediteranske prehrane od prijevremene smrti [60-64], te smanjene smrtnost uslijed cerebrovaskularnih bolesti [65].

ZAKLJUČAK

Mediteranski način prehrane već dugi niz godina privlači pozornost znanstvenika. Razlog je nedvojbeno utvrđena povezanost s prevencijom KVB-a, te posljedično niži mortalitet i morbiditet uslijed KVB-a, ali i prevencija velikog broja drugih kroničnih bolesti, od karcinoma do demencije. Osim toga, mediteranska prehrana nije samo poseban režim prehrane, već način života, gdje je socijalni i psihosocijalni aspekt izuzetno važan. Uz specifičnu kombinaciju namirnica, s nekim posebnostima po državama Mediterana, mediteranska prehrana se i dalje pozicionira kao jedno od mogućih rješenja globalnih problema povezanih s KVB-om.

LITERATURA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases, Fact sheet No 317. World Health Organization, 2013. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Umrle osobe u Hrvatskoj u 2011. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za javno zdravstvo, Zagreb, 2012.
3. Ministarstvo zdravljaj Crne Gore. Akcioni plan za ishranu i bezbjednost hrane Crne Gore 2010-2014. Ministarstvo zdravljaj Crne Gore, Podgorica, 2009.
4. Službeni glasnik Republike Srbije. Uredba o nacionalnom programu prevencije, lečenja i kontrole kardiovaskularnih bolesti do 2020. godine. Službeni glasnik Republike Srbije br. 11/2010, Beograd, 2010.
5. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr. Milan Jovanović Batut“. Zdravlje stanovnika Srbije – analitička studija 1997-2007. Institut za javno zdravlje Srbije, Beograd, 2008.
6. World Health Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
7. American Heart Association (AHA). Understand your risk of heart attack. 2012. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/UnderstandYourRiskofHeartAttack/Understand-Your-Risk-of-Heart-Attack_UCM_002040_Article.jsp
8. Singh M, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Bell MR, Rihal CS. Correlates of procedural complications and a simple integer risk score for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 387-93.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. IDF; 2013.
10. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Study. *Circulation* 1999; 99(6): 779-85.
11. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(9 suppl): S498-504.

12. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174(6): 801-9.
13. World Health Organization. A global brief on hypertension. Geneva: World Health Organization; 2013.
14. World Health Organization. WHO Update on smoking. Fact sheet No 339. World Health Organization, 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
15. Demarin V, Lisak M, Morović S. Mediterranean Diet in Healthy Lifestyle and Prevention of Stroke. *Acta Clin Croat* 2011; 50(1): 67-77.
16. Bédard A, Riverin M, Dodin S, Corneau L, Lemieux S. Sex differences in the impact of the Mediterranean diet on cardiovascular risk profile. *Brit J Nutr* 2012; 108: 1428-34.
17. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition. New York: Mc-Graw Hill Medical; 2008.
18. Verschuren WMM. Diet and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 701-8.
19. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
20. Haveman-Nies A, de Groot LP, Burema J, Cruz JA, Osler M, van Staveren WA. Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 962-8.
21. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: Nutrients, foods, and dietary patterns. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412(17-18): 1493-514.
22. Ministarstvo zdravstva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatska prehrabena politika. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 1999.
23. Gurinović M, Ristić-Medić D, Vučić V, Milešević J, Konić-Ristić A, Glibetić M. Ishrana i kardiovaskularne bolesti. *Acta Clinica* 2013; 13(1): 156-68.
24. Vrca Botica M, Pavlič Renar I i sur. *Šećerna bolest u odraslih*. Zagreb: Školska knjiga; 2012.
25. Reiner Ž. Uloga prehrane u prevenciji i terapiji kardiovaskularnih bolesnika. *Medicus* 2008; 17: 93-103.
26. Vaccarino V. The Mediterranean Diet in Cardiovascular Disease. U *Trovato GM urednik. The Mediterranean Diet: A resources for Medicine, An opportunity for Italy*. Italija: Dietamed, 2010.
27. Raine KD, Lobstein T, Landon J, Potvin Kent M, Pellerin S, Caulfield T et al. Restricting marketing to children: Consensus on policy interventions to address obesity. *Journal of Public Health Policy* 2013; 34(2): 239-53.
28. Stamler J. The INTERSALT study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(suppl): 626S-42S.
29. Dumler F. Dietary sodium intake and arterial blood pressure. *J Ren Nutr* 2009; 19: 57-60.
30. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 848-51.
31. Asaria P, Chisholm D, Ezzati M, Beaglehole R. Chronic disease prevention: Health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet* 2007; 370: 2044-53.
32. Jelaković B, Kaić-Rak A, Miličić D, Premužić V, Skupnjak B, Reiner Ž. Manje soli – više zdravlja. Hrvatska inicijativa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (CRASH). *Liječnički vijesnik* 2009; 131: 87-92.
33. Ministarstvo zdravstva Republike Srbije. Strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaraznih bolesti Republike Srbije. Available from: <http://www.minzdravlja.info/downloads/Zakoni/Strategije/Strategija%20Za%20Prevenciju%20i%20Kontrolu%20Hronicnih%20Nezaraznih%20Bolesti.pdf>
34. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol Consumption and Mortality in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *J AM College Cardiol* 2010; 55(13): 1339-47.
35. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular health. *Physiology & Behavior* 2010; 100(1): 76-81.
36. Beulens JWJA, Soedamah-Muthu SS, Visseren FLJ, Grobbee DE, van der Graaf Y. Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: The Second Manifestations of ARterial (SMART) disease study. *Atherosclerosis* 2010; 12(1): 281-6.
37. Appel LJ, Thomas MPH, Moore J, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP et al. A clinical trial of the effect of dietary patterns and blood pressure management. *N Eng J Med* 1997; 336: 1117-24.
38. Tracy SW. Something new under the sun? The Mediterranean diet and cardiovascular health. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1274-6.
39. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5): 1189-96.
40. De Lorgeril M. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Historical Perspective and Latest Evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 370.
41. Missoni S. Nutritional Habits of Croatian Island Populations – Recent Insights. *Coll. Antropol* 2012; 36(4): 1139-1142.
42. Sahay RD, Couch SC, Missoni S, Sujoldžić A, Novokmet N, Duraković Z et al. Dietary Patterns in Adults from an Adriatic Island of Croatia and Their Associations with Metabolic Syndrome and Its Components. *Coll Antropol* 2013; 37(2): 335-42.
43. Aros F, Estruch R. Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention. *Rev Esp Cardiol* 2013; 66(10): 771-4.
44. Schroder H. Protective mechanism of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007; 18(3): 149-60.
45. Di Daniele N, Petramala L, Di Renzo L, Sarlo F, Della Rocca DG, Rizzo M et al. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2013; 50: 409-16.
46. Delgado-Lista J, Perez-Caballero AI, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Mediterranean Diet and Cardiovascular Risk. U: *Gasparyan AY urednik. Cardiovascular Risk Factors*. InTech, 2012.
47. Farràs M, Valls RM, Fernández-Castillejo S, Giral M, Solà R, Subirana I et al. Olive oil polyphenols enhance the expression of cholesterol efflux related genes in vivo in humans. A randomized controlled trial. *J Nutr Biochem* 2013; 24(7): 1334-9.
48. Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A et al. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1223-31.
49. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R et al. Meta-Analysis Comparing Mediterranean to Low-Fat Diets for Modification of Cardiovascular Risk Factors. *Am J Med* 2011; 124: 841-51.
50. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Pavić E. Prehrana bolesnika s metaboličkim sindromom. *MEDIX* 2011; 17(97): 156-9.
51. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. *Pharmacological Research* 2013; 68(1): 125-31.

52. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
53. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, De Lucia F, Olivieri M, Donati MB et al. Nutrition knowledge is associated with higher adherence to Mediterranean diet and lower prevalence of obesity. Results from the Moli-sani study. *Appetite* 2013; 68: 139-46.
54. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1279-1190.
55. Shah, R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(6): 398-402.
56. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24(4): 479-89.
57. Sofi F, Macchi C, Casini A. Mediterranean Diet and Minimizing Neurodegeneration. *Curr Nutr Rep* 2013;2:75-80.
58. Skarupski KA, Tangley CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2013; 17(5): 441-5.
59. Hoffman R, Gerber M. Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: A critical appraisal. *Nutr Rev* 2013; 71(9): 573-84.
60. Hovenaar-Blom MP, Nooyens AC, Kromhout D, Spijkerman AM, Beulens JW, van der Schouw et al. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPICNL cohort study. *PLoS One* 2012; 7(9): e45458.
61. Martínez-González MA, Guillén-Grima F, De Irala J, Ruíz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ et al. The Mediterranean diet is associated with a reduction in premature mortality among middle-aged adults. *J Nutr* 2012; 142(9): 1672-8.
62. Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS et al. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1458-64.
63. Tognon G, Lissner L, Sæbye D, Walker KZ, Heitmann BL. The Mediterranean diet in relation to mortality and CVD: a Danish cohort study. *Br J Nutr* 2013; 3: 1-9.
64. Hodge AM, English DR, Itsiopoulos C, O'Dea K, Giles GG. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(9): 733-9.
65. Misirli G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012; 176(12): 1185-92.

UDK 616.1-084 ; 613.2 ; 615.874.2

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.196-202

MEDITERRANEAN DIET AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Ines Banjari (1), Snežana Bajraktarović-Labović (2), Andreja Misir (1), Boris Huzjak (1)

(1) DEPARTMENT OF FOOD AND NUTRITION RESEARCH, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY OSIJEK, (2) PUBLIC MEDICAL CENTRE BAR

Summary: Treating a person that has a cardiovascular disease diagnosis (CVD) is very complex and it has to be individualized. However treatment always includes a dietary change. The reason for this approach lies in the large number of risk factors behind CVDs. The most emphasized are the following: hypertension, hyperlipidemias, smoking, overweight and obesity, lack of physical activity and unfavorable dietary habits. Dietary approach, mostly, includes hypocaloric diet on DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) principle or Mediterranean diet. Mediterranean diet is one of the most intensively researched dietary principles, which is not true only for Mediterranean countries. Large prospective studies have shown this diet's relation to prevention of CVDs, including smaller incidence of mortality and morbidity due to CVDs. Every other person in Croatia, Serbia and Montenegro dies of CVDs. It is estimated that till the year 2030 more than 23 million people worldwide will die of CVDs annually. Large public health significance of CVDs conveys the need of adequate and effective preventive action. This is where the Mediterranean diet has positioned itself. Its distinctiveness lies in the unique combination of foods, which despite variations between Mediterranean countries, has the same basics that incorporates high intake of fresh fruits and vegetables, milk and fermented dairy products, fish and whole-grain, olive oil and red wine. Moreover, it includes a psychosocial aspect, which presents an important feature of this, not only a diet principle, but a way of life. Besides the positive impact on CVDs, this diet has also been correlated with lower incidence of carcinomas, preterm death, dementia, depression and Alzheimer's disease. Despite a decreasing trend in mortality due to CVDs in the last few years, morbidity is still high. The percentage of older citizens (geriatric population) is on the rise; therefore, the quality of life is becoming a priority. Mediterranean diet may be the solution.

Keywords: Mediterranean diet, cardiovascular diseases, risk factors, mortality, characteristic foods, research

Epidemiology of Cardiovascular Diseases

Cardiovascular diseases present the number one cause of death worldwide. WHO estimates that 17.3 million people die from CVDs and predicted mortality rate by 2030 is more than 23 million people. It is estimated that 30% of all deaths are due to CVDs. Despite the trend of lower mortality rate due to CVDs last years, they are still the main cause of mortality. Burden of CVDs is even more pronounced in low- and middle-income countries, which account for 80% of all CVD caused deaths world-wide [1].

Every other person in Croatia, Montenegro and Serbia die from CVDs; countries are in the group of countries having high risk of CVD mortality [2, 3, 5]. In Croatia, 48.7% of deaths were due to CVDs in 2011 [2], in Montenegro 56.8% of deaths were due to CVDs in 2006 [3], while in the Republic of Serbia 56.0% of deaths were due to CVDs in 2007 [4].

National health survey conducted in Montenegro in 2008 showed that 42.8% of adults were diagnosed with chronic disease and the leading diagnoses were the following: hypertension, hyper-

lipidemias, and chronic heart disease [3]. Data from Serbian 2006 study titled „Health of population in Serbia” shows improvement compared to 2000; however, RFs for CVDs are still highly abundant. Those data shows that 33.6% of adults smoke, 46.5% of adults has hypertension, 18.3% of adults are obese, and 74.3% of the population is physical inactive [4].

Cardiovascular Diseases Risk Factors

Individual and complex approach to each patient with CVD is necessary due to the multiple risk factors (RFs) behind CVDs. Frequently mentioned CVD RFs are listed in the Table 1. RFs like gender, age, physical build or race cannot be changed. However, the list of those that can be modified is longer, and through their modification a direct impact can be made on the development and, more importantly, prevention of CVDs.

CVD risk assessment is simplified with a wide range of different risk calculators shown graphically in form of charts that have been developed to ease up the use by healthcare professionals and individuals [6, 8]. One of the most known and

Corresponding author: Ines Banjari; Department of Food and Nutrition Research, Faculty of Food Technology Osijek, University of Osijek, Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Croatia *E-mail:* ibanjari@pfos.hr
Paper received: 3. 12. 2013. Paper accepted: 27. 12. 2013. Paper internet issue: 14. 3.2014.

frequently used is the chart developed by the World Health Organization (WHO) and the International Society for Hypertension (ISH) [6]. This tool signals 10 year risk for fatal or non-fatal outcome by including the following RFs: gender, age, smoking, and cholesterol. In addition, this prediction is specially adapted for patients with type 2 diabetes; one of the most important systemic disorders linked to CVDs [9]. On the other hand, some of the newly accepted RFs like endothelial inflammation, blood clotting, change in lipid profile after meal, oxidative stress or endothelial function are still not included in these CVD risk assessment tools.

Table 1. CVDs Risk Factors [6, 7]

RISK FACTORS THAT CANNOT BE MODIFIED	Gender Age Genetic predisposition Physical build Race
RISK FACTORS THAT CAN BE MODIFIED	Smoking (passive smoking) Low physical activity Alcohol consumption Diet Obesity Hypertension, diabetes, hyperlipidemia Stress

It is believed that physical inactivity contributes to CVD etiology with 37%. Regular physical activity reduces heart and coronary disease risk, lowers blood pressure, contributes to body mass maintenance, has beneficial effect on the psychological and physical condition of a patient and helps to overcome stress [6, 7, 10]. Thus, importance of physical activity is multifold and in many ways helps cardiovascular system, for example, increased oxygen transport to heart muscle increases functionality and electrical stability of the heart. In addition, physical activity has positive effect on lipid metabolism, increases HDL cholesterol and decreases LDL cholesterol, lowers blood pressure, reduces the occurrence of type 2 diabetes, increases insulin sensitivity and reduces thrombocyte aggregation [10, 11]. Studies have shown that minimum an hour of jogging per week can reduce the risk of heart disease by 42%, while 30 minutes of brisk walking a day can reduce the risk of heart disease by about 18% and the risk of stroke by about 11% [12]. Furthermore, 30 minute walking per day is enlisted in the official preventive guidelines for CVDs [6, 7].

Increased body mass is linked to increased blood lipids, susceptibility to diabetes and increased blood pressure. Increased body mass is frequently linked with low physical activity [10]. It is believed that obesity contributes to CVD etiology with 6%. In addition, waste circumference over 88 cm for females or over 102 cm for males is an additional CVD RF [6, 7].

Hypertension (blood pressure >140/90 mmHg) contributes to the development of CVD by 13%. Currently, 15-37% of the adult population worldwide has high blood pressure, while at 60 years of age this prevalence increases to 50% of population. WHO estimates show that 45% of CVD caused deaths are associated with hypertension [13]. Moreover, WHO estimates demonstrate that 6 million people annually die from the effects of smoking. From that number 600,000 deaths are due to the effects of passive smoking [14]. The contribution of smoking is 19%.

In addition, chronic emotional conditions such as stress, anxiety, hostility, insecurity and depression are taking an increasing toll on human health. It is believed that the risk from psychological and social factors for developing CVD is as high as the risk from common CVD RFs like obesity, smoking and high blood pressure [6, 10]. Studies have shown that men have a higher risk of developing CVD than women during their child-bearing age. This effect is attributed to protecting effect of hormones. After menopause, the incidence of coronary heart disease in men and women gradually equalizes. After 60 years of age, this ratio is 1:1. According to statistics, women have fewer CVDs diagnosed, but if they are diagnosed with any of CVDs they die more often [6, 7, 15]. This trend was confirmed for Croatia [2]. However, it is important to stress that both men and premenopausal women respond positively in lipid profile and blood pressure after introduction of the diet for people with cardiovascular risk [16].

Furthermore, with aging human body gets more exposed to the environment, which results in more frequent complications; heart and blood vessels are no exception. Risk for coronary heart disease is higher in men over age 40 and for women over age 50, especially if they are exposed to two or more RFs [7, 10].

Some studies indicate that the tendency towards CVDs is inherited. It is not a classical hereditary transmission of the disease; it is more a clear correlation between the disease in parents and manifestation in children [10].

Nutritional Treatment of Patients Diagnosed with Cardiovascular Disease or Risk Factors

Treating a patient with cardiovascular disease (CVD) diagnosis is very complex and it has to be individualized, and treatment always includes change of their diet [17, 18]. Frequently, these patients are prescribed a hypocaloric diet. If the first stage did not result in significant change of blood parameters (usually total cholesterol and LDL cholesterol), statins are introduced. Statins have proven their beneficial effect in lowering LDL cholesterol and consequently reducing cardiovascular events incidence [19].

Dietary Guidelines

It should be pointed out that the need for change in diet in terms of preventing chronic non-communicable diseases was acknowledge and listed as one of the ten main goals of the Croatian nutritional policy in 1999 [22]. Montenegro's Ministry of Health in 2009 published „Action plan for nutrition and food safety in Montenegro 2010 – 2014“ [19], and the Republic of Serbia in 2010 published National program for prevention [4]. As noted by Gurinović et al. development of the national program in Serbia was necessary because several studies on quality of nutrition in Serbia together with the statistical data on mortality and morbidity rates due to CVDs showed the need for more intensive preventive action [23].

WHO defined dietary goals for the prevention of CVDs that should be met by all countries. European Heart Network [20] published nutritional guidelines for the prevention of CVDs on the European level. Dietary guidelines include regular physical activity (60 to 80 minutes of moderate or 30 minutes of intensive physical activity per day), decrease in body mass index (BMI) (goal is BMI of 23 kg/m²), while mainly focusing on intake of fat, fresh fruits and vegetables, dietary fibers and salt [21].

While planning a diet for a patient with CVD or a person at high risk of CVDs the highest importance has fat intake, and more importantly sources of that fat [21]. Plant based fats (oils) should be a main fat source while planning their diet because animal fats present significant source of saturated fatty acids (FA) [18, 24]. Earlier guidelines were focused on lower intake of cholesterol, but today the shift has been made towards saturated FA intake [25]. Intake of saturated FA should be restricted to less than 10% of the total energy derived from fats (overall intake of fats should be less than 30% of the total energy intake) [21]. Also, intake of trans-FA should be less than 2% of the

total energy intake from fats [21]. Substitution of saturated FA from animal sources with mono and polyunsaturated FA from plant sources should lead to reduction of blood cholesterol level [18, 26]. Official reports show that the intake of trans-FA is far beyond the recommended with the United Kingdom and the United States of America having the highest intakes [6]. Another important aspect is marketing and television advertising of sweets and fast food, which are the two food groups that represent the main source of trans FA in daily diet. Advertising of these products is considered a direct predictor of trans FA intake [27].

The INTERSALT study correlates the surplus intake of salt to the higher arterial blood pressure and increased risk of CVDs [28]. Moreover, large number of studies has shown that even slight decrease in dietary intake of salt leads to decreased arterial blood pressure [29]. A prospective study conducted in Finland on 2436 men and women aged 25-64 years showed clear correlation between increased intake of salt and increased risk of CVDs. This study shows that salt intake over 6g/day shows 56% increased risk of coronary disease, 36% increased risk of CVD death, and 22% increased risk of all cause mortality [30]. Therefore, accomplishing intake of up to 6g/day of salt is considered as an effective preventive measure from CVDs [18, 31]. This goal for salt intake is the main objective of the Croatian initiative CRASH [25, 32], and the Strategic plan for prevention and control of non-communicable diseases in the Republic of Serbia [33]. Despite large number of national programs targeting lower intake of salt, salt intake remains elevated around the world. The highest intake of salt was found in Hungary of 17 g/day/person, with excessive 12 g [6].

Alcohol consumption in high amounts is correlated to increased death rate, especially due to CVDs [6]. Still, results are inconsistent. Large number of studies showed relatively small risk of CVDs for moderate alcohol consumption [18, 34-36]. However, alcohol also shows some positive effects like increases level of HDL cholesterol and lowers thrombocyte activity [34, 35], which directly reduces the risk of thrombosis that lies behind the etiology of CVDs.

Developing a diet plan for a patient with CVD usually includes consideration of one of the two approaches. The first one is the Dietary Approaches to Stop Hypertension, or so called the DASH diet [37]. This approach is based on a low intake of saturated fats and sodium with increased intake of fruits and vegetables combined with low fat dairy products [37]. The other approach is the

Mediterranean diet, which was confirmed by the Lyon Diet Heart Study and the PREDIMED study to have direct correlation to lower mortality rate, especially due to CVDs [18, 38, 39].

Mediterranean Diet – The Definition

Keys presented the first Mediterranean diet (MD) definition. He proved, for the first time, health benefits of the MD in a research encompassing more than 12 700 people from seven Mediterranean countries [40]. In Croatia, several studies dealing with the dietary habits of inhabitants on isolated island have been conducted [41]. All showed that even though the diet of islanders is (eg. Vis, Mljet) fundamentally Mediterranean, there is a shift that can be noticed. This shift is seen in increased consumption of industrial products, sugar and red meat, which coincides with lower consumption of fish, fruits and vegetables [41]. Although in their diets there is some traditional MD present many islanders show unfavorable shift in

their dietary patterns [42]. These findings are in accordance with the increased problems related to CVDs among researched islanders [41].

Even though there is no such thing as one MD, some characteristics are shared. These are: a) high intake of fats (more than 40% of total energy intake), mostly from olive oil; b) high intake of wholegrain, fruits, vegetables, legumes and nuts; c) moderate to high consumption of fish; d) moderate to low consumption of white meat (poultry or rabbit meat) and dairy products, mostly yoghurt or fresh cheese; e) low consumption of red meat and meat products; f) moderate consumption of red wine with meal [43, 44]. The last MD pyramid (Picture 2) includes two main changes related to consumption of cereals and dairy products. By and large, these relate to intake of wholegrain and low fat dairy products. In addition, physical activity, socialization and psychosocial aspects related to dining with friends and family have been added to the pyramid [43].

Picture 2 The Mediterranean diet pyramid [43]



Mediterranean Diet's Characteristics

Discussions on the MD usually imply that the MD is a diet rich in fats. However, there are different types of the MD. Some are high in fats (Greece) and other are quite low in fats (South Italy, South France) [40, 45]. For example, the Lyon study researched a low fat content [10, 40]

with the main fat source being canola oil margarine not olive oil [45].

Beneficial effect on cardiovascular health olive oil owns to its FA profile. Mono and polyunsaturated FA reduce blood cholesterol level and risk of heart diseases when they substitute one portion of saturated FA in the diet. The most common FA from the family of monounsaturated FA is oleic

acid, the main FA of olive oil [47]. Due to its high content in olive oil and other antioxidants, consumption of olive oil reduces LDL cholesterol simultaneously affecting HDL cholesterol. Additionally, this composition of olive oil prevents oxidation of LDL cholesterol [47, 48]. Also, olive oil contains other components out of which plant sterols, and beta-sitosterols are the most important in reduction of cholesterol levels [25, 47]. Therefore, olive oil has several protective mechanisms on atherosclerosis.

Fish is a food group with almost ideal nutritional profile. They are rich in essential FA, omega-3 FA and proteins [24, 43]. Two main omega-3 FA in fish are eicosapentaenic (EPA) and docohexaenoic acids (DHA). It has been proved that supplementation of 2 to 4 g of omega-3 FA/day in patients with increased triglycerides will reduce their triglycerides by 25 to 30%. Additionally, 1 g/day of omega-3 FA given to patients after recovered myocardial infarction significantly reduces overall mortality and risk of sudden death due to arrhythmia [46].

Studies have shown that the MD long-term leads to weight loss, change in BMI, systolic and diastolic blood pressure, fasting blood glucose level, total cholesterol and endothelial inflammation indicator and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) [45, 49]. The largest hospital in Croatia, University Hospital Centre Zagreb provides its patients with hypolipemic MD since 2011 [50].

One of the main additional characteristics of the MD is moderate consumption of red wine [43]. Phenols from red wine, especially resveratrol (also present in red grapes), decrease oxidation of LDL cholesterol, causatively affecting atherogenicity, act as an anti-aggregation, and anti-inflammatory agents, and diminish thrombocyte aggregation, contributing to possible anti atherosclerotic effects. Significant part of wine's protective effects can be attributed to HDL cholesterol increase [25, 35, 51].

Mediterranean Diet and Health Benefits

After publication of the results of the Lyon Diet Heart Study (Lyon) [40], number of studies reported on various health benefits of the MD. In 2003 Trichopoulou et al. published the first modern epidemiological study that examined impact of the MD on different health aspect [52]. This prospective follow-up study encompassed 22 043 adult Greeks, and was observing their diet with so called Mediterranean score. Study found that the higher the score was, the lower mortality rate from CVDs was. Final data showed that mortality rate from

CVDs and cancers was inversely correlated to higher MD compliance [52], and the study confirmed earlier findings from the Lyon study [10, 40]. Higher compliance to the MD correlates to the lower prevalence of obesity [53], which was also confirmed by Croatian studies [41, 42]. Meta-analysis published in 2010 summed-up the whole inverse relation between the MD, CVDs and overall mortality [39]. Additionally, meta-analysis published in 2011 showed that the MD has higher protective effect on health than a low fat diet [49].

The last large prospective study conducted in Spain, the PREDIMED study, have shown that adoption of the MD leads to 30% reduction in complications due to hearth diseases, and 40% lower risk of heart attack, which was based on a 5 year follow-up [54]. In addition, this study confirmed earlier findings; the importance in primary prevention from the Lyon study [10, 40], epidemiologic significance from the aspects of morbidity and mortality [39, 52] from CVDs, as well as from cancers, dementia, and the risk of Alzheimer's disease [55-57]. Furthermore, Skarupski et al. [58] showed that dietary pattern that is more in accordance to the MD (based on MedDietScore principle) shows potential in reducing depression among people of 65 years and older.

Recently, more emphasis is put on possibilities to modify the MD for non-Mediterranean populations, seeing it as a possible solution for non-communicable diseases [59]. This is due to a large number of prospective studies performed in the non-Mediterranean countries that, besides already determined effect of the MD, show MD's potential to protect from premature death [60-64], and cerebrovascular diseases [65].

CONCLUSION

For years, Mediterranean diet is on the top of scientific interest. The reason lies in proven correlation with CVDs prevention, and causatively lower mortality and morbidity due to CVDs. Moreover, this effect was found for other non-communicable chronic diseases, from cancers to dementia. The Mediterranean diet is not just a specific dietary regime; it represents a way of life. Characteristic combinations of foods, with some specifics between Mediterranean countries make it plain and complicated at the same time. Undoubtedly, the Mediterranean diet will keep on positioning itself as one of the possible solutions to global issues related to CVDs.

LITERATURA

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases, Fact sheet No 317. World Health Organization, 2013. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Umrle osobe u Hrvatskoj u 2011. godini. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za javno zdravstvo, Zagreb, 2012.
3. Ministarstvo zdravlj Crne Gore. Akcioni plan za ishranu i bezbjednost hrane Crne Gore 2010-2014. Ministarstvo zdravlja Crne Gore, Podgorica, 2009.
4. Službeni glasnik Republike Srbije. Uredba o nacionalnom programu prevencije, lečenja i kontrole kardiovaskularnih bolesti do 2020. godine. Službeni glasnik Republike Srbije br. 11/2010, Beograd, 2010.
5. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr. Milan Jovanović Batut“. Zdravlje stanovnika Srbije – analitička studija 1997-2007. Institut za javno zdravlje Srbije, Beograd, 2008.
6. World Health Organization. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2011.
7. American Heart Association (AHA). Understand your risk of heart attack. 2012. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/UnderstandYourRiskofHeartAttack/Understand-Your-Risk-of-Heart-Attack_UCM_002040_Article.jsp
8. Singh M, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Bell MR, Rihal CS. Correlates of procedural complications and a simple integer risk score for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(3): 387-93.
9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edition. IDF; 2013.
10. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Study. *Circulation* 1999; 99(6): 779-85.
11. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(9 suppl): S498-504.
12. Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174(6): 801-9.
13. World Health Organization. A global brief on hypertension. Geneva: World Health Organization; 2013.
14. World Health Organization. WHO Update on smoking. Fact sheet No 339. World Health Organization, 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>
15. Demarin V, Lisak M, Morović S. Mediterranean Diet in Healthy Lifestyle and Prevention of Stroke. *Acta Clin Croat* 2011; 50(1): 67-77.
16. Bédard A, Riverin M, Dodin S, Corneau L, Lemieux S. Sex differences in the impact of the Mediterranean diet on cardiovascular risk profile. *Brit J Nutr* 2012; 108: 1428-34.
17. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition. New York: Mc-Graw Hill Medical; 2008.
18. Verschuren WMM. Diet and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 701-8.
19. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
20. Haveman-Nies A, de Groot LP, Burema J, Cruz JA, Osler M, van Staveren WA. Dietary quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 962-8.
21. Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: Nutrients, foods, and dietary patterns. *Clinica Chimica Acta* 2011; 412(17-18): 1493-514.
22. Ministarstvo zdravstva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatska prehrabena politika. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 1999.
23. Gurinović M, Ristić-Medić D, Vučić V, Milešević J, Konić-Ristić A, Glibetić M. Ishrana i kardiovaskularne bolesti. *Acta Clinica* 2013; 13(1): 156-68.
24. Vrca Botica M, Pavlič Renar I i sur. Šećerna bolest u odraslih. Zagreb: Školska knjiga; 2012.
25. Reiner Ž. Uloga prehrane u prevenciji i terapiji kardiovaskularnih bolesnika. *Medicus* 2008; 17: 93-103.
26. Vaccarino V. The Mediterranean Diet in Cardiovascular Disease. U *Trovato GM* urednik. The Mediterranean Diet: A resources for Medicine, An opportunity for Italy. Italija: Dietamed, 2010.
27. Raine KD, Lobstein T, Landon J, Potvin Kent M, Pellerin S, Caulfield T et al. Restricting marketing to children: Consensus on policy interventions to address obesity. *Journal of Public Health Policy* 2013; 34(2): 239-53.
28. Stamler J. The INTERSALT study: background, methods, findings, and implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(suppl): 626S-42S.
29. Dumler F. Dietary sodium intake and arterial blood pressure. *J Ren Nutr* 2009; 19: 57-60.
30. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 848-51.
31. Asaria P, Chisholm D, Ezzati M, Beaglehole R. Chronic disease prevention: Health effects and financial costs of strategies to reduce salt intake and control tobacco use. *Lancet* 2007; 370: 2044-53.
32. Jelaković B, Kaić-Rak A, Miličić D, Premužić V, Skupnjak B, Reiner Ž. Manje soli – više zdravlja. Hrvatska inicijativa za smanjenje prekomjernog unosa kuhinjske soli (CRASH). *Liječnički vijesnik* 2009; 131: 87-92.
33. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Strategija za prevenciju i kontrolu hroničnih nezaznih bolesti Republike Srbije. Available from: <http://www.minzdravlja.info/downloads/Zakoni/Strategije/Strategija%20Za%20Prevenciju%20i%20Kontrolu%20Hronicnih%20Nezaraznih%20Bolesti.pdf>
34. Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol Consumption and Mortality in Patients With Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *J AM College Cardiol* 2010; 55(13): 1339-47.
35. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular health. *Physiology & Behavior* 2010; 100(1): 76-81.
36. Beulens JWJA, Soedamah-Muthu SS, Visseren FLJ, Grobbee DE, van der Graaf Y. Alcohol consumption and risk of recurrent cardiovascular events and mortality in patients with clinically manifest vascular disease and diabetes mellitus: The Second Manifestations of ARterial (SMART) disease study. *Atherosclerosis* 2010; 12(1): 281-6.
37. Appel LJ, Thomas MPH, Moore J, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP et al. A clinical trial of the effect of dietary patterns and blood pressure management. *N Eng J Med* 1997; 336: 1117-24.
38. Tracy SW. Something new under the sun? The Mediterranean diet and cardiovascular health. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1274-6.
39. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92(5): 1189-96.
40. De Lorgeril M. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Historical Perspective and Latest Evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 370.

41. Missoni S. Nutritional Habits of Croatian Island Populations – Recent Insights. *Coll. Antropol* 2012; 36(4): 1139-1142.
42. Sahay RD, Couch SC, Missoni S, Sujoldžić A, Novokmet N, Duraković Z et al. Dietary Patterns in Adults from an Adriatic Island of Croatia and Their Associations with Metabolic Syndrome and Its Components. *Coll Antropol* 2013; 37(2): 335-42.
43. Aros F, Estruch R. Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention. *Rev Esp Cardiol* 2013;66(10):771-4.
44. Schroder H. Protective mechanism of the Mediterranean diet in obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem* 2007; 18(3): 149-60.
45. Di Daniele N, Petramala L, Di Renzo L, Sarlo F, Della Rocca DG, Rizzo M et al. Body composition changes and cardiometabolic benefits of a balanced Italian Mediterranean Diet in obese patients with metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2013; 50: 409-16.
46. Delgado-Lista J, Perez-Caballero AI, Perez-Martinez P, Garcia-Rios A, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Mediterranean Diet and Cardiovascular Risk. U: Gasparyan AY urednik. *Cardiovascular Risk Factors*. InTech, 2012.
47. Farràs M, Valls RM, Fernández-Castillejo S, Giral M, Solà R, Subirana I et al. Olive oil polyphenols enhance the expression of cholesterol efflux related genes in vivo in humans. A randomized controlled trial. *J Nutr Biochem* 2013; 24(7): 1334-9.
48. Widmer RJ, Freund MA, Flammer AJ, Sexton J, Lennon R, Romani A et al. Beneficial effects of polyphenol-rich olive oil in patients with early atherosclerosis. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1223-31.
49. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R et al. Meta-Analysis Comparing Mediterranean to Low-Fat Diets for Modification of Cardiovascular Risk Factors. *Am J Med* 2011; 124: 841-51.
50. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Pavić E. Prehrana bolesnika s metaboličkim sindromom. *MEDIX* 2011; 17(97): 156-9.
51. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Beneficial effects of polyphenols on cardiovascular disease. *Pharmacological Research* 2013; 68(1): 125-31.
52. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.
53. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, De Lucia F, Olivieri M, Donati MB et al. Nutrition knowledge is associated with higher adherence to Mediterranean diet and lower prevalence of obesity. Results from the Moli-sani study. *Appetite* 2013; 68: 139-46.
54. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1279-1190.
55. Shah, R. The role of nutrition and diet in Alzheimer disease: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14(6): 398-402.
56. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 2013; 24(4): 479-89.
57. Sofi F, Macchi C, Casini A. Mediterranean Diet and Minimizing Neurodegeneration. *Curr Nutr Rep* 2013;2:75-80.
58. Skarupski KA, Tangley CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2013; 17(5): 441-5.
59. Hoffman R, Gerber M. Evaluating and adapting the Mediterranean diet for non-Mediterranean populations: A critical appraisal. *Nutr Rev* 2013; 71(9): 573-84.
60. Hoeveraar-Blom MP, Nooyens AC, Kromhout D, Spijkerman AM, Beulens JW, van der Schouw et al. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPICNL cohort study. *PLoS One* 2012; 7(9): e45458.
61. Martínez-González MA, Guillén-Grima F, De Irala J, Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ et al. The Mediterranean diet is associated with a reduction in premature mortality among middle-aged adults. *J Nutr* 2012; 142(9) :1672-8.
62. Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS et al. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(6): 1458-64.
63. Tognon G, Lissner L, Sæbye D, Walker KZ, Heitmann BL. The Mediterranean diet in relation to mortality and CVD: a Danish cohort study. *Br J Nutr* 2013; 3: 1-9.
64. Hodge AM, English DR, Itsiopoulos C, O'Dea K, Giles GG. Does a Mediterranean diet reduce the mortality risk associated with diabetes: evidence from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21(9): 733-9.
65. Misirli G, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol* 2012; 176(12): 1185-92.

UDK 616.72-002.77-073.7

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.203-209

ULOGA RADIOLOŠKIH METODA U MERENJU AKTIVNOSTI OBOLENJA I OŠTEĆENJA ZGLOBA KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

THE ROLE OF THE IMAGING METHODS IN MEASURING DISEASE ACTIVITY AND JOINT DAMAGE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Siniša Ristić, Maja Račić

UNIVERZITET U ISTOČNOM SARAJEVU, MEDICINSKI FAKULTET FOČA

Sažetak: Reumatoidni artritis (RA) je hronična sistemska infamatorna bolest nepoznatog uzroka, koja prvenstveno zahvata sinoviju zglobova u genetski predisponiranih osoba. Studije su pokazale da je globalna procena reumatoidnog artritisa, koju reumatolozi najčešće sprovode u praksi, manje senzitivna u poređenju sa kliničkim merenjima aktivnosti obolenja ili stepenom inflamacije procenjenim na osnovu ultrazvučnog nalaza. Procena aktivnosti obolenja u inflamatornim bolestima se može vršiti korišćenjem različitih instrumenta. Set instrumenata za merenje aktivnosti RA i oštećenja zglobova uključuje tri vizuelne analogne skale, dva brojanja zglobova, merenje reaktanata akutne faze, merenje funkcije i merenje oštećenja u probama od najmanje 12 meseci. Premda je standardna radiografija ograničena na vizuelizaciju koštanih struktura, zbog pristupačnosti i relativno niske cene, najčešće se koristi u praksi za postavljanje dijagnoze RA merenje stepena oštećenja struktura zgloba i praćenje efektivnosti liječenja. Magnetna rezonanca (MRI) i ultrasonografija (US) su visoke senzitivne tehnike za otkrivanje ranih inflamatornih i destruktivnih promena u zglobovima zahvaćenim RA. Sinovitis i koštani edem prikazani MRI su osjetljivi na promenu aktivnosti RA i pokazano je da su predskazivači dalje progresije erozija. Upotreba MRI u merenju aktivnosti reumatoidnog artritisa je značajno ograničena zbog nepristupačnosti i visoke cene, te se obično radi kod pacijenata sa normalnim radiografskim snimcima. Senzitivnost US u odnosu na MRI je približno jednaka u dijagnostici promena zglobova prstiju, kolena i kuka, ali je smanjena u vizuelizaciji inflamatornih promena na složenim zglobovima. Postoji potreba za iznalaženjem ultrazvučnog skora kojim bi se kvantificirale uočene promene u reumatoidnom artritisu.

Gljučne reči: reumatoidni artritis, aktivnost oboljenja, set osnovnih instrumenata, ultrazvuk

Summary: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory disease of unknown cause, which primarily involves synovial membrane of joints in genetically predisposed individuals. It has been shown in several studies that a global assessment of disease activity, frequently used in clinical practice by rheumatologists, is less sensitive compared with clinical disease activity measures or compared with inflammation assessed by ultrasound. Many instruments are available to assess disease activity in inflammatory diseases. A core set for RA disease activity assessment includes three visual analogue scales; the doctor and patient global assessment of disease activity and patient perception of pain, two joint counts, a measure of active phases reactants, a measure for function and a measure for damage in trials of at least 12 months duration. Despite the fact that conventional radiography is limited to visualization of bone structures, it is the imaging method most widely used in the diagnosis of RA and to follow the course of the disease and effectiveness of treatment, due to accessibility and relatively low cost. Magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography (US) are highly sensitive techniques that allow direct visualisation of early inflammatory as well as early destructive joint changes in RA. MRI synovitis and bone edema are sensitive to change and have been shown to predict subsequent erosive progression. Using MRI for RA activity assessment purposes is significantly limited due to lower availability and increased cost, so in clinical practice it is usually provided to patients with normal radiographs. Compared with MRI, ultrasound sensitivity is approximately equal in diagnosing changes in the joints of the fingers, knees and hips, but decreased in the visualization of inflammatory changes of complex joints. There is a need to find an ultrasound score, which would quantify the observed inflammatory changes in rheumatoid arthritis.

Keywords: reumatoid arthritis, disease activity, core set, ultrasound,

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je hronična sistemska infamatorna bolest nepoznatog uzroka, koja prvenstveno zahvata sinoviju zglobova u ge-

netski predisponiranih osoba. Manifestuje se perzistentnim simetričnim sinovitisom više perifernih zglobova i strukturnim oštećenjima hrskavice, kosti i ligamenata. U reumatoidnom artritisu postoji jasna

Adresa autora: Siniša Ristić; Studentska 5, 73300 Foča, Bosna i Hercegovina;

E-mail: porodicanamedicina@gmail.com

Rad primljen: 17. 12. 2013. Rad prihvaćen: 25. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14. 3.2014.

www.tmg.org.rs

veza između aktivnosti obolenja, funkcije i oštećenja i, kako bi se dobio kompletan uvid u stanje pacijenta, neophodno je proceniti sva ova tri aspekta [1].

Nekoliko studija je pokazalo da je globalna procena reumatoidnog artritisa, koju reumatolozi najčešće sprovode u praksi, manje senzitivna u poređenju sa kliničkim merenjima aktivnosti obolenja ili stepenom inflamacije procenjenim na osnovu ultrazvučnog nalaza. Rezultati TICORA (Tight Control in RA) i BeSt studija (Behandelstrategieen – strategije lečenja) ukazuju da definisanje ciljeva i prilagođavanje lečenja stepenu aktivnosti obolenja rezultiraju postizanjem remisije kod većeg broja pacijenata u odnosu na tradicionalnu kliničku praksu [2, 3].

Prije nekoliko decenija, rezidualna aktivnost bolesti se nije smatrala značajnom jer efektivni tretmani nisu bili na raspolaganju. Danas, biološka terapija može dovesti do potpune remisije reumatoidnog artritisa i, kako bi se omogućilo optimalno lečenje pacijenta ili bila doneta odluka o uključivanju TNF blokatora i drugih bioloških agenasa u lečenje, važno je proceniti trenutnu aktivnost obolenja. Cilj lečenja reumatoidnog artritisa je danas usmeren ka što ranijem i bržem postizanju dugotrajne remisije, što zahteva da se monitoring aktivnosti bolesti redovno sprovodi [4].

Procena aktivnosti obolenja u inflamatornim bolestima se može vršiti korišćenjem različitih instrumenta. Američki koledž reumatologije (American College of Rheumatology) definisao je set osnovnih instrumenata, čime je omogućena standardizacija dizajna kliničkih proba i izveštavanje rezultata [5]. Set osnovnih instrumenata za merenje aktivnosti RA i oštećenja zglobova uključuje tri vizuelne analogne skale (globalna procena od strane pacijenta, globalna procena od strane lekara i pacijentova percepcija bola), dva brojanja zglobova (broj bolnih i broj otečenih zglobova), merenje reaktanata akutne faze (SE, CRP), merenje funkcije (Upitnik procene zdravlja – Health Assessment questionnaire (HAQ)) i radiografsko merenje oštećenja u probama od najmanje 12 meseci (radiografija, ultrazvuk i MRI).

Kompleksna merenja aktivnosti obolenja u RA, poput Skora aktivnosti obolenja (Disease Activity score-DAS), DAS 28 zglobova (28-joint DAS – DAS 28), Kliničkog indeksa aktivnosti obolenja (Clinical Disease Activity Index – CDAI) i Pojednostavljenog indeksa aktivnosti obolenja (Simplified disease activity index-SDAI) mogu se koristiti u kliničkim istraživanjima i praksi za procenu nivoa ukupne aktivnosti obolenja i planiranje lečenja [5, 6, 7].

Prema preporukama Evropske lige protiv reumatizma (EULAR), monitoring aktivnosti obolenja tokom aktivne faze treba sprovoditi u intervalima od tri meseca, a kada se postigne perzistentna remisija, učestalost se može smanjiti na šest meseci [6].

VIZUELIZACIJSKE DIJAGNOSTIČKE METODE U MONITORINGU AKTIVNOSTI REUMATOIDNOG ARTRITISA

Konvencionalna radiografija

Napredak u tehnologiji dijagnostičkog ultrazvuka i magnetnoj rezonanci značajno je poboljšao mogućnost otkrivanja inflamacije i destrukcije zgloba u RA, a, takođe, pomenuta vizuelizacija može pratiti progresiju bilo kojeg oštećenja zgloba.

Iako je standardna radiografija ograničena na vizuelizaciju koštanih struktura, zbog pristupačnosti i relativno niske cene, najčešće se koristi u praksi za postavljanje dijagnoze RA i praćenja efektivnosti liječenja [8].

Radiografske karakteristike reumatoidnog artritisa su: oticanje mekih tkiva i proliferacija, juxta-artikularna i difuzna osteoporoza, erozija marginalne kosti, subhondralne ciste, simetrično suženje interartikularnih prostora, subluksacija, ankiloza, skleroza i osteofiti u teško oštećenim zglobovima. Erozijske i suženje zglobova su specifične karakteristike RA i mogu se pouzdano proceniti radiografski. Erozijske su prisutne kod približno 80% ispitanika u longitudinalnim kohortnim studijama i kod većine su se razvile unutar prve godine od početka prvih simptoma. Erozijske na zglobovima stopala, potom i šaka su obično rane radiografske karakteristike RA. Rano suženje zglobnih prostora se obično prvo javlja u ručnim zglobovima [9].

Radiografija šaka i stopala u praksi se koristi za evaluaciju aktivnosti obolenja jer su njihovi mali zglobovi zahvaćeni kod većine pacijenata sa RA i abnormalnosti se lakše uoče na manjim, u poređenju sa većim zglobovima. Studija preseka Scott-a i saradnika, osamdesetih godina prošlog veka, ukazala je na dobru korelaciju između oštećenja u šakama i drugim zglobovima. To je potvrđeno i u kohortnoj studiji žena srednje životne dobi, gdje je korelacija između oštećenja šaka i stopala i velikih zglobova iznosila 0,76, i gotovo svi pacijenti sa erozivnim promjenama na velikim zglobovima imali su erozije i u zglobovima šaka ili stopala. Ovi rezultati ukazuju da je radiografija šaka i stopala dovoljna za praćenje toka obolenja i monitoring efikasnosti lečenja kod individualnih pacijenata, u svakodnevnoj praksi. Radiografiju

velikih zglobova treba raditi samo ukoliko postoje kliničke indikacije (prisustvo simptoma inflamacije zgloba, otok, bolnost, ograničena pokretljivost). Premda je RA obolenje simetrične distribucije, rade se snimci obe šake ili stopala kako bi se dobile potpunije informacije o distribuciji oštećenja zglobova [10].

Radiografski parametri su naročito korisni ukoliko se kvantifikuju. Izbor odgovarajućeg metoda bodovanja ovisi o stavu ustanove gdje će se primjenjivati i mogućnostima njihovog izvođenja. Globalna procena za svaki zglob uključuje Larsen skor, Skotovu modifikacija Larsenove metode i Ratingen skor.

Larsen skor primenjuje bodovanje od 0 do 5 na pojedinačne zglobove. To je jedina metoda koja se može primeniti za veće i za manje zglobove, uz korišćenje referentnog atlasa sa gradusima za različite zglobove. Bodovanje predstavlja uglavnom kombinaciju nalaza erozija i suženja zgloba. Gradus 1 se karakteriše otokom mekih tkiva i juxtaartikularnom osteoporozom, dok se abnormalnosti, poput erozija, javljaju od gradusa 2 na dalje. Mutilacija zgloba se označava kao gradus 5. Postoji nekoliko modifikacija ovog sistema bodovanja oštećenja zglobova, ali su se one uglavnom koristile u svrhu istraživanja. Najvažnija modifikacija, objavljena 1995. godine, definiše gradus 1 kao prisustvo erozija <1 mm i blago suženje interartikularnih prostora. Interfalangealni (IP) i metakarpofalangealni (MCP) zglobovi palca ruke, IP i metatarzofalangealni (MTP) zglobovi nožnog palca nisu uključeni u ocenjivanje, dok ukupan broj analiziranih zglobova iznosi 32 [11].

Skotova modifikacija Larsenove metode redefiniše ocenjivanje 32 ista zgloba. Međutim, ručni zglob se boduje pojedinačno i množi brojem 5 da bi se dobio ukupan skor (10).

Kod Ratingen skora, bodovanje je potpuno zasnovano na površinskim regijama zgloba, oštećenog erozijama i uključuje 38 zglobova [12].

Detaljne metode bodovanja su Šarpova, Genantova modifikacija Šarpove metode, Van der Heijdeova modifikacija Šarpove metode i Simple Erosion Narrowing Score. Šarpova metoda je prvi objavljen opis detaljnog sistema bodovanja za erozije i suženje interartikularnih prostora, odvojeno za zglobove šaka i ručnih zglobova. Trenutno se koristi modifikacija originalnog metoda iz 1985., prema kojoj je broj bodovanih zglobova smanjen sa originalnih 27, i za erozije i za suženje intraartikularnih prostora, na 17 regija za erozije i 18 za suženje. Metoda je razvijena i validirana za bodovanje zglobova šaka, ali se danas primenjuje i na zglobove stopala. Erozijske se boduju od 0 do 5 za svaki zglob;

broje se diskretne, površinske erozije koje se gradiraju u odnosu na zahvaćenu površinu. Suženje zglobnih prostora se boduje na skali od 0 do 4 prema sljedećem nalazu: fokalno suženje – skor 1, gubitak interartikularnog prostora <50% – skor 2, gubitak interartikularnog prostora >50% – skor 3, potpun gubitak interartikularnog prostora ili ankilozna – skor 4. Subluksacija ili luksacija nisu uključene u skor [13].

Modifikacija Šarpove metode po Genantu, proširuje skalu sa šest bodova na osam za erozije i skalu sa pet na devet bodova za suženje. Skor se primenjuje na 14 zglobova u svakoj šaci i ručnom zglobu za erozije i 13 za suženje [14].

Van der Heijdeova modifikacija predstavlja dodavanje šest, kasnije deset zglobova za svako stopalo sistemu bodovanja, sa maksimumom od pet za metatarzalna falangealna mesta [15]. Međutim, dva mesta za erozije i suženje zglobnih prostora su isključena iz sistema bodovanja, ostavljajući 16 regija za erozije i 15 za suženje zglobnih prostora na svakoj ruci. Treća razlika je integrisanje subluksacije i luksacije u sistem bodovanja suženja zglobnog prostora.

Simple Erosion Narrowing Score (SENS) se zasniva na brojanju erodiranih i suženih zglobova. Jedan broj se daje ukoliko je mesto erodirano, i za svako suženo mesto. Po jednoj ruci, ukupno 16 zglobova se boduje na erozije i 15 na suženje zglobnog prostora, dok se po stopalu boduje 6 zglobova i na erozije i na suženje zglobnog prostora [16].

Modifikacije Larsenove i Šarpove metode se najčešće koriste u kliničkim istraživanjima i nisu praktične za korišćenje u kliničkoj praksi, za razliku od SENS metode, koja je jednostavna, lako primenljiva i zahteva samo nekoliko minuta vremena. Povećanje od jednog boda (ekvivalentno *de novo* erodiranom ili suženom zglobu) se može interpretirati progresijom obolenja.

EULAR preporuke glase da radiografiju šaka i stopala treba raditi godišnje, čak i kod pacijenata koji su u kliničkoj remisiji. Ukoliko je uspostavljena perzistentna remisija i radiografija ne pokazuje progresiju strukturalnog oštećenja, učestalost kontrolnih radiografskih snimaka se može smanjiti.

Magnetna rezonanca

Senzitivnost standardne radiografije u otkrivanju ranih manifestacija obolenja, poput inflamacije mekih tkiva, je niska, tako da ova metoda vizuelizacije nije korisna u proceni aktivnosti ranog artritisa i najranijih stadijuma erozije kosti.

Magnetna rezonanca (MRI), uz ultrasonografiju, pruža dodatnu mogućnost otkrivanja promena u mekim tkivima, poput sinovitisa, tendosinovitisa i efuzija, kao i veću senzitivnost u otkrivanju koštanih abnormalnosti. Studije su pokazale da je senzitivnija od kliničkog pregleda i radiografije u otkrivanju inflamacije sinovije i destruktivnih promjena zglobova u ranom RA. Visok stepen podudarnosti (87-90%) između MRI i kompjuterizovane tomografije, zlatnog standarda za vizuelizaciju destrukcije kosti, pronađen je u dijagnostikovanju RA ručnih i MCP zglobova [17,18].

Većina studija koja je istraživala ulogu MRI u dijagnostikovanju RA i proceni aktivnosti obolenja uključivala je zglobove kolena i ruke. Studije MRI stopala nisu ukazale na prednosti vizuelizacije stopala u odnosu na ručni zglob ili šake. Premda je samo jedno formalno poređenje u praćenju aktivnosti RA različitih zglobova sprovedeno, preporuke se odnose na MRI unilateralnih MCP i ručnih zgl-

bova, dok MRI drugih zglobova treba raditi samo u specifičnim kliničkim indikacijama [19,20].

MRI procena aktivnosti RA i oštećenja se fokusira na sinovitis, koštani edem i koštane erozije, te omogućava kvantitativnu (brzina preuzimanje kontrasta ili voluma sinovijalne membrane), semikvantitativnu i kvalitativnu evaluaciju sinovitisa i koštanih erozija. U kliničkoj praksi obično se koristi kvalitativni opis snimka, dok se složene kvantitativne procene koriste u svrhu istraživanja [21].

Najčešće korištena metoda MRI procene je OMERACT (Outcome Measures RA Clinical Trials) RA MRI sistem bodovanja (RAMRIS), koji uključuje semikvantitativnu procenu sinovitisa, erozije kosti i koštanog edema u RA šaka i ručnih zglobova. Studije pokazuju da RAMRIS skor može predstavljati koristan instrument za monitoring aktivnosti i oštećenja u RA, ukoliko čitač snimka prođe odgovarajuću edukaciju i kalibraciju (Tabela 1) [22].

Tabela 1. RAMRIS kriterijumi.

	Sinovitis		Koštani edem		Koštane erozije	
	MCP	Ručni zglob	MCP	Ručni zglob	MCP	Ručni zglob
Regija	Drugi ili treći	Distalni radioulnarni Radiokarpalni interkarpalni	Metakarpalna glava Falangealna baza	Radijus Čunjasta kost Mesečasta kost Glavičasta kost Treća metakarpalna baza	Metakarpal- na glava Falangealna baza	Radijus Čunjasta kost Mesečasta kost Glavičasta kost Druga ili treća metakarpalna baza
Ocena	0-3		0-3		0-3 + primeri viših ovana	

Sinovitis prikazan na MRI snimku je osetljiv na promene tokom lečenja. Često je prisutan kod pacijenata u kliničkoj remisiji i ukazuje na rizik dalje progresije erozija. Koštani edem je, takođe, nezavisan predskazivač MRI progresije u ranom RA. Senzitivnost MRI da otkrije inflamaciju i progresiju oštećenja zgloba kod pacijenata u kliničkoj remisiji ukazuje na važnost korištenja MRI parametara inflamacije za procenu toka oboljenja, monitoring odgovora na terapiju i definisanje remisije.

MRI je korisna i u vizueliziranju inflamatornih promena u ranom RA, naročito kada su radiografski snimci bili uredni. Erozijske RA treba biti vidljive u najmanje dva sloja, kako bi se izbeglo precenjivanje erozivnog oštećenja, jer nedostatak iskustva čitača snimka može uzrokovati da se promene slične erozijama, prisutne kod pacijenata bez RA, pogrešno protumače.

U razvijenom RA, RAMRIS sistem bodovanja unilateralnih ručnih i MCP zglobova je senzitivniji na promjene inflamatorne aktivnosti u poređenju sa Šarpovim/Van der Heijdeovim radiografskim bodovanjem bilateralnih šaka, ručnih zglobova i stopala. Kod pacijenata lečenih TNF blokatorima, MRI MCP zglobova pokazuje značajno nižu stopu progresije erozija u odnosu na placebo grupu, dok Šarpov/Van der Heijdeova metoda samo pokazuje trend. Ova studija je prva verifikovala da korišćenje MRI u randomiziranim kontrolnim studijama omogućava procenu efekata različitih tretmana na redukciju strukturnog oštećenja zgloba i donošenje odluke da se biološka terapija ranije uključi, što bi značajno moglo uticati na ishod liječenja i funkcionalni oporavak brojnih pacijenata sa RA. Ipak, visoki troškovi i mala pristupačnost MRI ograničavaju njenu širu upotrebu u kliničkoj praksi [23, 24, 25, 26].

Ultrasonografija

Poslednjih godina, ultrasonografija (US) postaje važna metoda dijagnostike i procene aktivnosti RA, jer je široko dostupna, jeftina, omogućava prikaz panusa, upalnih promjena sinovije i tetiva, izljeva u zglobu i promjena u paraartikularnim strukturama. Pregled je multiplantaran, vizuelizira strukture trenutno (real time), pacijent nije izložen jonizirajućem zračenju i omogućena je brza procena nekoliko zglobova u različitim regijama tela [17, 18].

Objavljeno je više studija o ultrazvučnim kriterijima na temelju kojih se mogu dijagnostikovati i pratiti promene na zglobovima kod reumatoidnog artritisa. Poseban značaj čini procena sinovitisa, merenjem debljine sinovijalne membrane inflamiranih zglobova, bursi ili ovojnica tetive ili kvantifikacijom povišenog sinovijalnog krvnog protoka Color Dopler ultrasonografijom. U predelu kolenog i zgloba kuka, pronađena je korelacija Color Dopler US nalaza sa histološkom procenom mikrovaskularne gustine sinovijalne membrane i MRI nalazom [18].

Kvantificiranje promena u zglobovima kod bolesnika sa RA poverdoplerom (Power Doppler) može se sprovesti brojanjem poverdoplerskih piksela na površini koju odredimo na ekranu. Radi se o subjektivnoj metodi, sa veoma varijabilnim rezultatima, te se retko koristi u kliničkoj praksi jer se ne smatra dovoljno pouzdanom. Bez obzira na ograničenja u istraživanjima, uočena je značajna redukcija vaskularizacije inflamiranih struktura kod bolesnika u remisiji RA. Iako se može očekivati da poverdopler bolje prikazuje sporiji protok u malim krvnim žilama, istraživanja su pokazala da je kolordopler (Color Doppler) UZ efikasniji od poverdoplera u proceni prokrvljenosti zglobova. Na kolordopleru, inflamatorna hiperemija zglobnih struktura manifestuje se pojačanom prokrvljenošću, hipervaskularizacijom, odnosno većim brojem US vidljivih malih krvnih sudova s prisutnim protokom, te smanjenjem doplerskog indeksa otpora (RI). Smanjenje RI posledica je povišenog dijastolnog protoka usled smanjenog otpora zbog vazodilatacije kod inflamatorne hiperemije. Dokazano smanjenje brzine protoka, smanjenje stepena prokrvljenosti i povišenje indeksa otpora kod bolesnika s RA, te dokazana povezanost promena kvalitativnih (stepen vaskularizacije) i kvantitativnih (RI, PSV, EDV) doplerskih pokazatelja aktivnosti RA (procenjuje se primjenom DAS 28) mogu imati značajne kliničke implikacije. Praćenje navedenih doplerskih pokazatelja predstavlja mogućnost

novog načina procenjivanja efikasnosti terapije reumatoidnog artritisa [27, 28, 29].

Kako US ne može penetrirati kost, njegova senzitivnost u otkrivanju koštanih erozija je vezana za regiju, visoka je kod pristupačnih zglobova, ali je niska kod anatomski složenih zglobova. Rezultati različitih studija su pokazali da je US senzitivniji od konvencionalne radiografije u vizuelizaciji koštanih erozija zglobova prstiju ruke kod pacijenata sa RA. U poređenju sa MRI, senzitivnost US je približno jednaka u dijagnostici promena u zglobovima prstiju, ali je značajno smanjena u otkrivanju i praćenju erozija u ručnom zglobu. Ukoliko je pristup zglobu optimalan, vizuelizacija koštanih erozija ima visok stepen podudarnosti sa procenom na CT ili MRI [18, 29].

Nedostatak ultrasonografije leži i u činjenici da se radi o metodi izrazito ovisnoj o individualnom kliničaru (subjektivnost pregleda), što znači da postoje velike razlike u interpretaciji nalaza (*interobserver variability*). Isto tako, postoje razlike i u prikazu prokrvljenosti i u kvalitetu snimka između pojedinih US uređaja; pojačana prokrvljenost u jednom zglobu, koja se jasno vidi na uređaju najviše klase, ne mora se uočiti na uređaju srednje ili niže klase, koji nema odgovarajući softver za niske protoke. Iz tog razloga nameće se značajnim da, ukoliko se procenjuju aktivnost oboljenja ili promene patološkog supstrata tokom i nakon lečenja, pacijenta treba pregledati na istom uređaju i sa istom sondom [29].

ZAKLJUČAK

Kako bi se procenila težina obolenja kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, neophodno je proceniti aktivnost obolenja, funkciju i oštećenje strukture. U kliničkoj praksi ili evaluaciji kliničkih istraživanja treba koristiti set osnovnih instrumenata, koji uključuje minimum metoda procena.

Konvencionalna radiografija šaka i stopala daje dovoljno informacija o obimu oštećenja i može se koristiti za praćenje toka oštećenja u razvijenom RA. Validirani sistemi radiografskog bodovanja strukturnih oštećenja, Šarpov i Larsenov metod koriste se u kliničkim istraživanjima, a SENS metod u kliničkoj praksi. Međutim, senzitivnost radiografije u otkrivanju ranih manifestacija oboljenja, poput sinovitisa i ranih stadija erozije, je niska, tako da je uloga radiografije u proceni aktivnosti ranog RA ograničena.

MRI i US su visoko senzitivne tehnike za otkrivanje ranih inflamatornih i destruktivnih promena u zglobovima zahvaćenim RA. Senzitivnost MRI u otkrivanju inflamacije i progresije oštećenja zgloba kod pacijenata u kliničkoj remisiji ukazuje

na važnost korištenja MRI parametara inflamacije za procenu toka oboljenja, monitoring odgovora na terapiju i definisanje remisije. Sinovitis i koštani edem vizuelizirani na MRI su osjetljivi na promenu aktivnosti RA i pokazano je da su predskazivači dalje progresije erozija. Upotreba MRI u merenju aktivnosti reumatoidnog artritisa je značajno ograničena zbog nepristupačnosti i visoke cene usluge, te je indikovana samo ukoliko je radio-grafski snimak uredan, a postoji i dalja sumnja na prisustvo erozija.

US postaje važna metoda dijagnostike i procene aktivnosti RA jer je široko dostupna i jeftina. Senzitivnost MRI i US je približno jednaka u dijagnostici promena u zglobovima prstiju, kolena i kuka, ali US teže vizuelizira inflamatorne promene složenih zglobova. Broj i lokalizacija zglobova koje treba pregledati US tokom monitoringa aktivnosti RA nije jasno definisani. Postoji potreba za iznalaženjem ultrazvučnog skora kojim bi se kvantificirale uočene inflamatorne promene. Dalja istraživanja u tom smjeru mogla bi dovesti do stvaranja ultrazvučnog sistema bodovanja, komparabilnog i komplementarnog kliničkim bodovnim sistemima.

LITERATURA

- Leonardi M, Bickenbach J, Ustun TB, et al. The definition of disability: what is in a name? *Lancet* 2006; 368: 1219-21.
- Van der Heijde DM, van't Hof M, van Riel PL. Validity of single variables and indices to measure disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 538-41.
- Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper, HH. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-8.
- Aletaha D, Ward MM, Machold KP. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2625-36.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 27-35.
- Van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 34-40.
- Van der Heijde D. Quantification of radiological damage in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 847-60.
- Lukas C, van der Heijde D, Fatenajad S, Landewe R. Repair of erosions occurs almost exclusively in damaged joints without swelling. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (5): 851-5.
- Van der Heijde, D. Measurement of radiological outcomes. In: St Clair, E W, Pisetsky, D, & Haynes, B F, ed, eds. *Rheumatoid arthritis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 90-7.
- Scott DL, Coulton BL, Popert AJ. Long term progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 373-8.
- Larsen A, Dal K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn Stockh* 1977; 18: 481-91.
- Rau R, Wassenberg S, Herborn G. A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 2094-107.
- Sharp JT, Bluhm GB, Brook A. Reproducibility of multiple-observer scoring of radiologic abnormalities in the hands and wrists of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 16-24.
- Genant HK. Methods of assessing radiographic change in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1983; 75: 35-47.
- Van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 1999; 26: 743-5.
- Van der Heijde D, Dankert T, Nieman F. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 941-7.
- McQueen FM, Østergaard M. Established rheumatoid arthritis - new imaging modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 841-56.
- Østergaard M, Pedersen SJ, Døhn UM. Imaging in rheumatoid arthritis—status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 1019-44.
- McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, Tan PL, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals a high prevalence of erosions at four months after symptom onset. *Ann Rheum Dis* 1998; 57 (6): 350-6.
- McQueen FM, Benton N, Perry D, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, et al. Bone edema scored on magnetic resonance imaging scans of the dominant carpus at presentation predicts radiographic joint damage of the hands and feet six years later in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (7): 1814-27.
- Jimenez-Boj E, Nöbauer-Huhmann I, Hanslik-Schnabel B, Dorotka R, Wanivenhaus A-H, Kainberger F, et al. Bone erosions and bone marrow edema as defined by magnetic resonance imaging reflect true bone marrow inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1118-24.
- Østergaard M, Edmonds J, McQueen F. The EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: i2-55.
- Bøyesen P, Haavardsholm EA, Østergaard M, van der Heijde D, Sesseng S, Kvien TK. MRI in early rheumatoid arthritis: synovitis and bone marrow oedema are independent predictors of subsequent radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2010.
- Hetland ML, Ejbjerg BJ, Hørslev-Petersen K, Jacobsen S, Vestergaard A, Jurik AG, et al. MRI bone oedema is the strongest predictor of subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis. Results from a 2-year randomised controlled trial (CIMESTRA). *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (3): 384-90.
- Haavardsholm EA, Østergaard M, Hammer HB, Bøyesen P, Boonen A, van der Heijde D, et al. Monitoring anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis: responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 (10): 1572-9.
- Brown AK, Conaghan PG, Karim Z, Quinn MA, Ikeda K, Peterfy CG, et al. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural de-

- terioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (10): 2958-67.
27. Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (3): 375-81.
28. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters PA, et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1107-16.
29. Ristić S, Račić. Uloga ultrazvuka u dijagnostici ranog reumatoidnog artritisa. *Biomedicinska istraživanja* 2012; 3 (2): 77-82.

UDK 616.441-008.61-089

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.210-213

GREJVSOVA BOLEST I ORBITALNA DEKOMPRESIJA – PRIKAZ SLUČAJA

GRAVES' DISEASE AND ORBITAL DECOMPRESSION – CASE REPORT

Mirjana A. Jančićević-Petrović (1, 2), Tatjana S. Šarenac-Vulović (1, 2), Katarina M. Jančićević (2), Andrijana B. Popović (2)

(1) OFTALMOLOŠKA KLINIKA, KLINIČKI CENTAR KRAGUJEVAC, (2) FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA, UNIVERZITET U KRAGUJEVCU

Sažetak: Grejvsova oftalmopatija je autoimuno oboljenje u čijoj se osnovi nalazi specifičan poremećaj funkcije tiroidne žlezde. U evoluciji bolesti javlja se imunoinflamatorna reakcija orbitalnog vezivnog, masnog tkiva i spoljašnjih očnih mišića. Oko 6% pacijenata sa Grejvsovom oftalmopatijom ispoljava teške kornealne probleme koji nameću hiruršku intervenciju, tzv. orbitalnu dekompresiju. Prikazan je muškarac starosti 49 godina, pacijent i korisnik Doma za zbrinjavanje mentalno obolelih odraslih osoba "Male Pčelice" u Kragujevcu (centralna Srbija) koji je zbog Grejvsove oftalmopatije lečen orbitalnom dekompresijom. Preoperativno u kliničkoj slici zabeležen je egzoftalmus, mešovita hiperemija, eksudacija i otok konjunktiva, masivan kornealni ulkus, sa vlažnom komorom na desnom oku koja predstavlja hermetički plastični zaštitnik sa centralnim sočivom za vid, fiksiran okruglim flasterom. Ultrazvučnim pregledom orbite evidentirano je prisustvo tkivno izmenjene formacije u desnoj orbiti i izražena fibroza spoljašnjih mišića u obe orbite. Kompjuterizovanom tomografijom detektovan je obostrani preoperativni nalaz: u desnoj orbiti uočena je fibrozna formacija, a u levoj orbiti uočena je jaka fibroza spoljašnjih očnih mišića. Pacijent je bio pod oftalmološkom i endokrinološkom terapijom i kontrolama pre i posle operacija. Preoperativno primenjivana je oftalmološka lokalna terapija – antibiotici, steroidi i veštačke suze. Konzervativna terapija nije dala zadovoljavajuće rezultate i doneta je odluka o operativnom lečenju. Grejvsova bolest može rezultirati teškom kornealnim ulkusom, koji predstavlja indikaciju za hirurško lečenje, odnosno orbitalnu dekompresiju.

Ključne reči: Grejvsova oftalmopatija, kornealni ulkus, orbitalna dekompresija

Summery: The Graves' ophthalmopathy is an autoimmune disease, which comes as the consequence of specific thyroid dysfunction. The Graves' ophthalmopathy is the immunological inflammatory reaction of post-orbital connective, adipose and extra ocular muscle tissue. About 6% of patients with Graves' ophthalmopathy develop corneal problems severe enough to require surgical orbital decompression. A 49 years old, male patient was cared in Institute for care of mentally retarded of "Male Pčelice" in Kragujevac (Central Serbia). Case report presented - status post bilateral decompression propter Graves' disease. In clinical picture (preoperative) dominance of exophthalmos, mixed hyperemia, conjunctiva secretion and hemosis, and massive corneal ulcer (moist chamber on right eye were noticed, which is the sealed plastic protector with central vision lens, fixed circular patch). Using ultrasound (preoperative) we have seen intra orbital tissue formation in right orbit, and marked fibrosis of extra ocular muscles in left orbit. Computer tomography imaging detected preoperative status on both eyes: the right orbit has shown marked, intra orbit tissue formation; the left orbit has shown strong fibrosis of extra ocular muscles. Patient was controlled and treated with endocrine therapy (pre and postoperative). Authors applied topical therapy (preoperative) with antibiotics, steroid drugs and artificial tears. Conservative therapy is not given satisfactory results and the decision was made on surgical treatment. The Graves' disease can result in severe corneal ulcer which may necessitate orbital decompression.

Keywords: Graves' ophthalmopathy, corneal ulcer, orbital decompression

UVOD

Grejvsova oftalmopatija i poznati orbitalni klinički znaci na prednjem segmentu oka su rezultat povećanja volumena orbitalnih tkiva, inflamacije, edema i kongestije istog. Najznačajniji znaci su hipertrofija očnih mišića i tkivna infiltracija sa taloženjem imunih kompleksa. Očne manifestacije su u relaciji sa sekundarnim zapaljenjem i fibrozom,

kao imunološke reakcije retobulbarog vezivnog, masnog tkiva i ekstraokularnih mišića [1, 2].

Teški klinički slučajevi Grejvsove oftalmopatije rezultiraju sa kapačnim edemima, hemozom, afunkcijom očnog motiliteta, diplopijama, ulceracijom rožnjače, optičkom neuropatijom, promenama u vidnom polju i padom oštine vida [3].

Adresa autora: Mirjana A. Jančićević-Petrović, Klinika za oftalmologiju; Klinički centar Kragujevac; Ul. Zmaj Jovina 30; 34000 Kragujevac; Srbija; *E-mail:* mira.andreja@yahoo.com
Rad primljen: 5. 12. 2013. Rad prihvaćen: 6. 12. 2013. Elektronska verzija objavljena: 14.3.2014.

Orbitalne manifestacije na početku Grejvs-ove bolesti često pozitivno reaguju na visoke doze steroida i imunosupresiva, koje se sistemski primenjuju [7].

Ukoliko je ova terapija bezuspešna, kao i terapija spoljašnjim zračenjem orbite (ukupna doza od 20 Gy) indikovana je orbitalna dekompresija [10].

Za orbitalnu dekompresiju koriste se različite hirurške tehnike.

PRIKAZ SLUČAJA

U ovom radu prikazan je muškarac, star 49 godina, korisnik Doma za zbrinjavanje odraslih osoba "Male Pčelice" (Kragujevac) pre i posle hospitalizacija u Kragujevcu i Beogradu.

Pacijent je obavešten i dao je pristanak za opservaciju i publikaciju u radu.

U kliničkoj slici su dominirali znaci bulbarne protruzije, lagoftalmusa, hiperemije, sekrecije konjunktiva, hemoze, *keratitis sicca*, sa masivnim kornealnim ulkusom i aplikovanom vlažnom komorom na desnom oku.

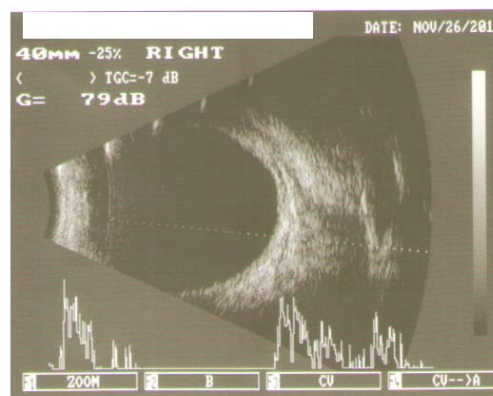
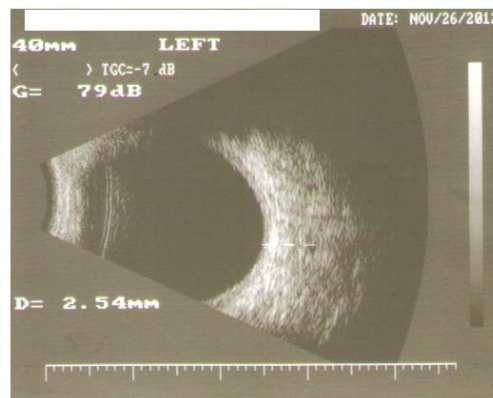
Pacijent je redovno koristio endokrinološku terapiju sedam godina unazad (per os: Tiamizol, 20 mg (1/2+0+1/2). Godinu dana ima očne manifestacije Grejvs-ove bolesti. Mesec dana pre operacije je primenjena sistemska steroidna i lokalna oftalmološka antibiotsko-steroidna terapija i veštačke suze.

Oštrina vida na desnom, lošijem oku, preoperativno je bila 0,04, a 0,9 postoperativno. Oštrina vida na levom, boljem oku, preoperativno je bila 0,6, a postoperativno 0,9 do 1,0 (Snellen tablice). Intraokularni pritisak je uvek bio regularan. Hertel-test je bio 30 mm na desnom, 24 mm na levom oku (preoperativno) i manji obostrano, postoperativno za 2-3 mm. Motilitet oba oka i test na duple slike su bili u fiziološkim granicama. Biomikroskopski pregled levog oka je bio normalan, ali je na desnom oku pokazivao masivan kornealni ulkus (preoperativno), a kompletnu regresiju postoperativno.

Indirektna oftalmoskopija je ukazala na obostrano normalan klinički nalaz oćnog dna.

Ultrazvućni pregled desne orbite (preoperativno) ukazao je intraorbitalnu tkivnu formaciju i izraženu fibrozu spoljašnjih mišića, obostrano, slika 1.

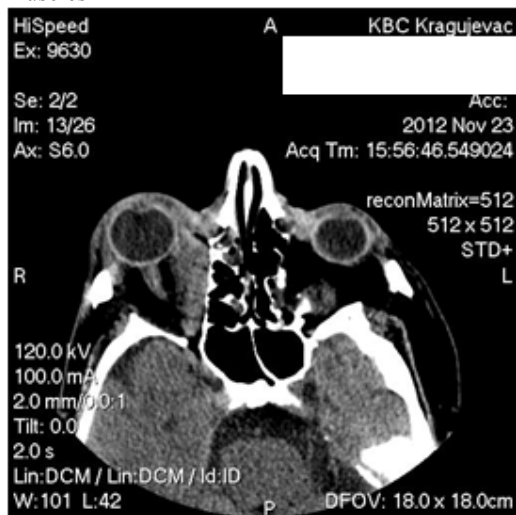
Slika 1. Ultrazvućni nalaz orbite – intraorbitalna tkivna formacija u desnoj orbiti i izražena fibroza spoljašnji oćnih mišića obostrano
Figure 1. Ultrasound of the orbits – intra orbital tissue formation in the right orbit and marked fibrosis of extra ocular muscles in the both orbit



Oćni živci su bili uredanog klinićkog nalaza (pre i postoperativno).

Kompjuterizovana tomografija (CT) koja je urađena preoperativno pokazivala je hronićni sinuzitis etmoidalnih šupljina i polipoidnu formaciju u levom sfenoidalnom sinusu, a koji nisu predstavljali kontraindikaciju za opštu anesteziju i obostranu orbitalnu dekompresiju. CT nalaz desne orbite pokazuje intraorbitalnu fibroznu formaciju, a u levoj orbiti izraženu fibrozu spoljašnjih mišića, preoperativno, takođe, slika 2.

Slika 2. CT nalaz desne orbite pokazuje veliku intraorbitalnu fibroznu formaciju, a u levoj orbiti izraženu fibrozu spoljašnjih očnih mišića
Figure 2. CT-imaging on the right orbit was showed big intra orbital tissue formation and on the left orbit was showed marked fibrosis of extra ocular muscles



Pacijent je uz kauzalnu terapiju redovno kontrolisan nakog hiruških tretmana od strane oftalmologa i endokrinologa.

DISKUSIJA

Pacijenti sa Grejvsovom oftalmopatijom mogu imati autoimuni hipertiroidizam ili hipotiroidizam. Oko 90% svih pacijenata razvija Grejvsovu oftalmopatiju [1].

Tipični klinički simptomi su rezultat porasta volumena retrobulbarnog vezivnog i masnog tkiva i hipertrofije spoljašnjih očnih mišića [2,3].

Egzoftalmus kao klinički znak Grejvsove oftalmopatije se obično javlja kod odraslih pacijenata, između 40 i 50 godine starosti i često je praćen, tzv. suvim okom (*keratitis sicca*) [3].

Posmatrano klinički, oftalmolozi dijagnostikuju čitav spektar promena u orbiti koje se prezentuju kao periorbitalna infiltracija i otok vezivnog i mišićnog tkiva, egzoftalmus, ulkus rožnjače, optička neuropatija, sa padom vida, a što se potvrđuje ultrazvučnim pregledima [4].

Samo oko 6% pacijenata sa Grejvsovom bolešću razvija ozbiljne i teške kornealne ulkuse, koji su dovoljni klinički indikatori za hirušku indikaciju, orbitalnu dekompresiju [5].

Pacijenti kod kojih su nehiruški terapijski modaliteti ostali bezuspešni, ili kod kojih je indikovana funkcionalna i/ili estetska hiruška intervencija, mogu se smatrati kandidatima za orbitalnu

dekompresiju [6].

Hiruška terapija se sastoji od tehnika dekompresije medijalnog, donjeg i lateralnog orbitalnog zida [7, 8]. Modifikovan pristup u kome se radi tehnika dekompresije medijalnog i donjeg orbitalnog zida, u kombinaciji sa bočnom dekompresijom, takođe se koristi [8]. Dekompresija medijalnog zida sa očuvanjem medijalnog dela sa periostom, između etmoidalne šupljine i donjeg zida i dekompresija lateralnog zida, sa/ili bez dekompresije donjeg zida, može obezbediti efikasnu redukciju egzoftalmusa, bez većeg rizika od postoperativnih diplopija, posebno kod pacijenata kod kojih postoji kozmetička indikacija [8].

Plastični hirurzi često koriste transkutani ili transkonjunktivalni, tzv. niski pristup, gde se donji zid orbite odvaja od periosta i veziva i naknadno remodulira [9].

Terapija zračenjem se može koristiti u akutnoj fazi bolesti i sa promenama na rožnjači, a u kombinaciji sa imunosupresivima kod pacijenata koji nisu hiruški kandidati [10].

Klinička evaluacija, lokalna oftalmološka terapija (veštačke suze) i sistemska kortikosteroidna terapija u ranom postoperativnom periodu, kasnije adekvatan ritam kontrola na jedan, zatim dva meseca, šest meseci i godinu dana obezbedila je održavanje i poboljšanje ostrine vida i opšteg statusa našeg bolesnika.

ZAKLJUČAK

Indikacija za orbitalnu dekompresiju je kornealni ulkus, optička neuropatija i neuspešne konzervativne terapije.

LITERATURA

- Weetman AP. Graves' disease. *N Eng J Med* 2000; 343(10): 1236-48.
- Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24(6): 802-35.
- Jankauskiene J, Imbrasiene D. Investigation of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movement in Graves' ophthalmopathy. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(11): 900-3.
- Golubovic S, Vlaski T. Application of the ultrasound in diagnostics and monitoring endocrine orbitopathy. *Medicinski Pregled* 2010; LXIV(3-4): 241-48.
- Sellari-Franceschini S, Berrettini S, Santoro A, Nardi M, Mazzeo S, Bartalena L, Mazzi B, Tanda ML, Marcocci C, Pinchera A. Orbital decompression in Graves' ophthalmopathy by medial and lateral wall removal. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133(2): 185-9.
- Sellari-Franceschini S, Lenzi R, Santoro A, Muscatello L, Rocchi R, Altea MA, Nardi M, Megna L, Marcocci C. Lateral wall orbital decompression in Graves' orbitopathy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(3): 16-20.
- Sellari-Franceschini S, Muscatello L, Seccia V, Lenzi R, Santoro A, Nardi M, Mazzi B, Pinchera A, Marcocci C. Reasons for revision surgery after orbital decompression for Graves' orbitopathy. *Clin Ophthalmol* 2008; 2(2): 283-90.
- Graham SM, Brown CL, Carter KD, Song A, Nerad JA. Me-

dial and lateral orbital wall surgery for balanced decompression in thyroid eye disease. *Laryngoscope* 2003; 113(7): 1206–1209.

9. Paridaens DA, Verhoeff K, Bouwens D, Van Den Bosch WA: Transconjunctival orbital decompression in Graves' ophthalmopathy: lateral wall approach ab interno. *Br J Ophthalmol* 2000;

84(7): 775–781.

10. Baldeschi L, Mac Andie K, Koetsier E. The influence of previous orbital irradiation on the outcome of rehabilitative decompression surgery in Graves' orbitopathy. *Am J Ophthalmol* 2008; 145(3): 534-540.

UDK 616-053.2(497.113)"1920/2010"

ISSN 035-2899, 38(2013) br.4 p.214-216

ДЕВЕДЕСЕТА ГОДИНА ПОСТОЈАЊА ПЕДИЈАТРИЈСКЕ СЛУЖБЕ ДОМА ЗДРАВЉА ЗРЕЊАНИН

NINETY YEAR OF THE PEDIATRIC HEALTH SERVICES OF THE HEALTH CENTRE, ZRENJANIN

Бранислава Станимиров

ДОМ ЗДРАВЉА НОВИ САД

Сажетак: Први здравствени радници у нашем крају крајем XVIII века били су дистриктни хирурзи – фелчери, који су били под надзором камерног медукуса у Темишвару. Крај XIX и почетак XX века доноси човечанству велики успон науке, па самим тим долази и до успона медицине. У Зрењанину, тадашњем Великом Бечкереку, 1920. године је основан Државни дечји диспанзер, а 1925. године и Државни школски диспанзер. Пет година касније формиран је Дом народног здравља са оба диспанзера у свом саставу. Тачно пре 50 година, интеграцијом здравствених станица, специјалистичке поликлинике и диспанзера основан је Дом здравља „Др Бошко Вребалов”.

Кључне речи: први здравствени радници, XVIII век, дом здравља

Summary: First health care professionals in the area in late eighteenth century were district surgeons – "felchers", who were under the supervision of the Medics Chamber, Timisoara. Late nineteenth and early twentieth century brought to the humanity a great rise in science and thus a rise in medicine as well. In Zrenjanin, then called Great Bečkerek, a State Children's Dispensary was founded and in 1925 a State Dispensary for schoolaged children was established, too. Five years later a House of Public Health was founded taking both dispensaries under its authority. 50 years ago, the Health Care Centre Dr. Bosko Vrebalo was established integrating health stations, the specialist clinic and the dispensaries.

Keywords: first health care professional, XVIII century, Health Care Centre

УВОД

За време турске окупације, која је трајала 160 година, није било услова за организацију здравствене заштите становништва. Углавном је доминирало надрилекарство, бабе врачара, народни лекови. При одласку Турака, 1716. године приступило се исушивању мочвара, да би се планском колонизацијом населили ови крајеви. Здравствена заштита организована је на централистичком принципу. За читаву монархију формира се "Савет за здравље" који издаје кодекс здравственог законодавства. Ове мере за владавине Марије Терезије биле су основа стварања здравствене заштите и здравствене културе и за даљих 150 година.

Први здравствени радници у нашем крају крајем XVIII века били су дистриктни хирурзи - фелчери, који су били под надзором камерног медукуса у Темишвару.

Крај XIX и почетак XX века доноси човечанству велики успон науке, па самим тим долази и до успона медицине.

У Зрењанину, тадашњем Великом Бечкереку, 1920.године је основан Државни дечји диспанзер, а 1925.године и Државни школски диспанзер. Пет година касније формиран је Дом народног здравља са оба диспанзера у свом саставу. 16.05.1963. године интеграцијом здравствених станица, специјалистичке поликлинике и диспанзера основан је Дом здравља "Др Бошко Вребалов".

Саветовалиште за труднице и породиље основано је 1958. године у оквиру болнице, а од 1965. године функционише у оквиру Центра за заштиту мајке и детета при Дому здравља а 2012. године опет се одваја од ове службе и функционише као засебна служба.

У оквиру Службе за здравствену заштиту жена, деце и омладине 1987., формирано је Развојно саветовалиште а 19.06.2003. године саветовалиште за младе.

ОРГАНИЗАЦИОНА ШЕМА СЛУЖБЕ:

Одељење за здравствену заштиту предшколске деце

За здравствену заштиту деце предшколског узраста планирају се мере и активности ради праћења раста, развоја и раног откривања поремећаја здравља (систематски и контролни прегледи), као и прегледи и услуге на захтев а у сврху дијагностике и лечења оболеле деце.

У приземљу зграде налазе се три амбуланте где се обављају преглед, дијагностика и лечење болесне деце. Посебна просторија је изолација (намењена је за заразне болести) са засебним улазом, како не би дошло до контакта са осталом оболелом децом у чекаоници.

На спрату се налази Саветовалиште за здраво дете (0-6 година) где се кроз превентивни рад прати раст и развој детета, ухрањеност, здравствено стање као и рано откривање поремећаја здравља. Обављају се систематски прегледи деце (новорођенче, одојче у III, VI, IX и XII месецу живота, мале деце од 2-5. године живота, и деце у 6-7 години живота, пред полазак у школу), као и контролни систематски прегледи и вакцинација и ревакцинација деце по Правилнику о имунизацији Републике Србије.

Здравствено-васпитни рад се обавља кроз индивидуалне разговоре са родитељима (нега и исхрана деце, значај профилаксе за одређена стања, значај имунизације). У чекаоницама се организују едукационе изложбе, а у вртићима педијатри заједно са медицинским сестрама промовишу здравствено васпитање за децу предшколског узраста кроз групни рад (креативне радионице) уз помоћ васпитача. Педијатри по потреби обавља се и хигијенско епидемиолошки надзор у вртићима.

Одељење за здравствену заштиту школске деце (Саветовалиште за младе и Развојно саветовалиште)

За здравствену заштиту деце школског узраста планирају се мере и активности ради праћења раста, развоја и раног откривања поремећаја здравља (систематски и контролни прегледи), као и прегледи и услуге на захтев а у сврху дијагностике и лечења оболеле деце.

Систематски прегледи се обављају у 7.-тој, 9-тој, 11-тој, 13-тој години у основној школи и у 15-тој и 17-тој години у средњој школи, уз вакцинацију или ревакцинацију, по

Правилнику о имунизацији Републике Србије. Контролни прегледи деце школског узраста обављају се ради праћења стања школске деце код којих су откривени поремећаји раста и развоја. Обављају се у 8-ој, 10-тој, 12-тој и 14-тој години живота, као и у 16-тој и 18-тој години живота у средњој школи. односно у (завршном) разреду средње школе.

Превентивне услуге обављају се на првом спрату школског диспанзера, у простору који је потпуно одвојен и прилагођен за наведени рад. Постоји директна сарадња са психолозима, логопедима и стоматолозима, као и са Професором за корективну гимнастику чији је рад прилагођен за третман деце са деформитетима коштаног система. Радно време обухвата обе смене, а деца се тамо упућују директно са систематских прегледа. Куративне услуге се обављају у приземљу исте зграде у четири одвојене лекарске ординације. Посебна просторија је изолација (намењена је за заразне болести) са засебним улазом, како не би дошло до контакта са осталом оболелом децом у чекаоници.

Здравствено - васпитни рад се обавља кроз групни рад са школском децом приликом доласка на систематске и контролне прегледе. Обрађују се поједине теме из области репродуктивног здравља, превенције алкохолизма, пушења и психоактивних супстанци, правилне исхране, ХИВ-а и сл. Такође се у чекаоницама организују едукативне изложбе везане за обележавање датума из Јавног календара здравља.

Саветовалиште за младе

Саветовалиште за младе основано је 19.06.2003. године у оквиру пројекта «Заштита репродуктивног здравља младих» Института за здравствену заштиту мајке и детета, Републичког центра за планирање породице и УНИЦЕФ-а уз подршку Министарства здравља. Саветовалиште ради у засебном простору, а организационо припада Школском диспанзеру. У саветовалишту ради мултидисциплинарни тим: педијатри, гинеколози, психолози и медицинске сестре.

Тим стручњака се поред редовног рада у својим Службама укључује у рад Саветовалишта за младе, по распореду који се формира сваког месеца и доставља Зрењанинским основним и средњим школама и Дому ученика "Ангелина Којић- Гина". Сваког месеца, у току школске године, одржавају се тродневни семинари на тему Репродуктивног

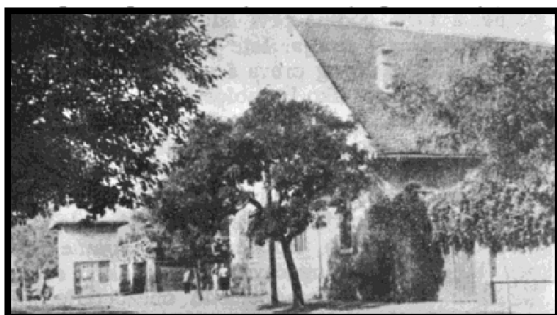
здравља. Семинар се састоји од радионица, које уз помоћ здравственог особља спроводе вршњачки едукатори (који су претходно учествовали и едуковали се на Семинарима претходно одржаним). Радионице из ове области спроводе се у основним и средњим школама на територији општине Зрењанин. Сем наведеног одржавају се Едукације на тему превенције употребе психоактивних супстанци, превенције алкохолизма, превенцији пушења, правилне исхране и ХИВ-а, како у основним тако и средњим школама.

Развојно саветовалиште

Развојно саветовалиште у Зрењанину формирано је 1987. године и покрива територију Средње – Банатског округа са пет општина. Циљ рада саветовалишта је рано откривање, регистровање, праћење и лечење деце са ризиком, са сметњама у развоју, рад са предшколском и школском децом (са испољеним поремећајима понашања, адолесцентним кризама, са децом из дисфункционалних породица).

Служба за здравствену заштиту деце и омладине сарађује успешно са осталим Службама у примарној здравственој заштити, са Општом болницом, са Предшколском Установом, основним и средњим школама, са специјалном школом, са Центром за социјални рад и осталим друштвеним субјектима у граду и шире, све за добробит наших пацијената.

Слика број 1 (прва Болница из 1769. године и прва здравствена установа у Зрењанину)



Слика број 2 (зграда Дечијег диспанзера данас)



ЗАКЉУЧАК

Здравство овог краја постоји више од два века. Овај кратак приказ развоја педијатријске службе, у граду на Бегеју, указује на трновит пут који је требало савладати да бисмо данас имали бројан и високостручан лекарски кадар и савремено опремљене Здравствене установе које сун а располагању на располагању "малим и великим" пацијентима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добривоје Пауновић, Марко Ковачевић и Стеван Алексин: Сто година опште болнице Др Ђорђе Јовановић у Зрењанину 1895-1995. Библиотека опште болнице Зрењанин; 1995.
2. Рајка Грубић и Нада Бењоци: Народна медицина, Историјски развој здравства у средњем Банату, Каталог изложбе, Народни музеј Зрењанин; 1995.
3. Јожеф Венцел: Социјално осигурање болнице и стручне лекарске организације Зрењанин; 1965.
4. Скуп лекара: Историјат здравствене службе после другог светског рата у Зрењанину, ВИИ Научни састанак Научног друштва за историју здравствене културе Југославије у Зрењанину, Зрењанин 1978.
5. Пауновић Д., Пауновић Т.: Историјски развој здравства и лечења очних болести у средњем Банату, Библиотека – посебно издање, књига 6, Зрењанин 1990
6. Станимиров Б: Развој дечије службе у средњем Банату, Тимочки медицински гласник, 2009. Вол 37, бр.2
7. Архив Војводине, Нови Сад; Фонд Торонталске жупаније; Торонтал 1879;
8. Архив Војводине, Нови Сад; Фонд Торонталске жупаније; Торонтал 1869.
9. Репац В, Станимиров Б: Окулисти средњег Баната: Кратак историјски осврт, Тимочки медицински гласник, 2013. Вол 38, бр.3
10. Рајка Грубић: Заразне болести у Великом Бечкерку и околини с краја ХИХ и поч. ХХ века, Гласник музеја Баната, Панчево 1995.

Рад посвећујем:

Служби за здравствену заштиту деце Дома здравља "др Бошко Вребалов" у Зрењанину, са којима сам радила, кратко, али довољно дуго да иза себе имам мали јубилеј од 5 година заједничког рада, дружења и свих оних лепих и мање лепих тренутака који не могу једни без других у великој радној породици!

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine koji nisu **prethodno objavljeni i one koji nisu istovremeno podneti za objavljivanje u drugom časopisu**. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa "vankuver-skim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS", koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku "JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA", Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002;130(7-8):293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb-sajtovima, uključujući i veb-sajt ICMJE www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: tmglasnik@gmail.com ili poštom na:

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da **ne sadrže** rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu ili sličnoj publikaciji.. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu www.tmg.org.rs), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka Uredništvo daje sve radove na **stručnu recenziju** (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koje ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Radovi se ne vraćaju i ne honorišu.

Uredništvo nije odgovorno za eventualni gubitak rukopisa na pošti. Savetuje se autorima da obavezno **sačuvaju jedan primerak** rukopisa.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Elektronska forma rukopisa može se dostaviti elektronskom poštom ili na disku. Fajlove pripremiti po posebnom uputstvu.

U elektronski oblik staviti završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Paragraf pišite tako da se ravnja samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasusa (Indentation). Koristite praznu liniju pre i na kraju pasusa. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnani uz levu ivicu. Koristite podebljana (**bold**) slova, kurziv (*italic*), sub- i superscript i podvučena slova samo gde je to potrebno. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu (preporučujemo da komplikovanije grafikone, slike i fotografije priložite u vidu posebnih fajlova). Najbolje je da tekst fajlovi budu pripremljeni u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc). Preporučuje se font Times New Roman, veličine 12 p. Prihvatljivi formati za grafikone, ilustracije i fotografije su osim MS Word, još i Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, jpeg, gif, PowerPoint, i pdf. Fajlove treba jasno obeležiti. Najbolje je imena fajla formirati prema prezimenu prvog autora i tipu podataka koje sadrži dati fajl (na primer:

paunkovictext.doc
paunkovicslika1.gif
paunkovicceo.pdf).

Ukoliko šaljete disk, na nalepnici diska treba napisati prezime i ime prvog autora, kraću verziju naslova rada i imena svih fajlova sa ekstenzijama koji se nalaze na disku. Disk pošaljite na adresu redakcije Timočkog medicinskog glasnika.

Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u prpratnom pismu navedite naslov rada, prezime i ime prvog autora i imena svih fajlova koje šaljete. Fajlove šaljite u Atach-u. Tako pripremljeno elektronsko pismo pošaljite na adresu tmglasnik@gmail.com

OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvjetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuju **jednog do tri bolesnika ili jednu porodicu**. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima *Iz istorije medicine i zdravstvene kulture* rasvjetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljaju se kratki *prilozi iz oblasti medicinske prakse* (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problemu itd.), kao i *prikazi* sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta)).

Pisma redakciji imaju do 400 reči ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi *didaktičkog karaktera*.

PRIPREMA RUKOPISA

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, eventualno podnaslov, kraću verziju naslova (do 70 slovnih mesta); ime i prezime svih autora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pre-

gledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i fax-a kao i e-mail autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoji od najviše 250 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeći opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka.

Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words)

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL (BOLESNICI) I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

REZULTATE prikazite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavlju.

U DISKUSIJI treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavlju

PRILOZI UZ TEKST

Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu.

- Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanika). Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasniti sve nestandardne skraćenice.

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji

Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku

LITERATURA

Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabraja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

Članak u časopisu:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drušević J, Stojsavljević N et al. Eponimi i epilepsija. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124:217-221.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Knjige i druge monografije:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Poglavlje iz knjige:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Doktorska disertacija ili magistarski rad:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Dorđević M: Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodijalizi. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989.

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Članak u časopisu na internetu:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

TJMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Pikaso
Ribe i flaše, 1908.

„Ja ne slikam prirodu, već idem ispred nje i sa njom zajedno” – Pikaso.

Iako inspiracija za kubistička dela, ne samo Pikasa, već i ostalih umetnika u čijim je delima kubizam zauzimao značajno mesto, dolazi iz prirode, tj. sveta koji ih okružuje, sagledavanje prirode u delima ovih umetnika poprima nove dimenzije. Slika više ne predstavlja prozor u svet, umetnik nije statičan posmatrač, već ulazi u prostor slike prevazilazeći vekovnu udaljenost i dopušta posmatraču da doživi elastičnost i višedimenzionalnost dela.

Veoma prisutna i često obrađivana tema u umetnosti, mrtva priroda, na početku XX veka postaje predmet eksperimentisanja novim pristupima posmatranja prirode. Geometrijsko razlaganje prostorne organizacije dopušta umetniku da se udalji od mimetičkog prikazivanja predmeta i otvara mogućnost da se bolje predstavite elementi boje, forme i linije čineći veliki korak u pravcu apstraktne umetnosti. Kubisti odlaze još korak dalje kada zanemaruju i boju kao značajan element i akcent stavljaju na razlaganje objekata na geometrijske forme i ravni. Mrtva priroda slikana na ovaj način izmešta posmatrača iz njegove statične tačke sa koje posmatra delo i dopušta mu da zajedno sa umetnikom sagleda jedno delo iz različitih uglova, sve vreme navodeći ga da se zapita šta zapravo posmatra i da li je moguće išta sagledati kao celinu.

Ribe i flaše jedna je od mnogobrojnih mrtvih priroda u Pikasovom opusu koja nas poziva da razmislimo o svakom pojedinom predmetu koji je naslikan dok istovremeno razmišljamo i o slici kao celini. Dok posmatramo ovo delo shvatamo da nismo pasivni posmatrač koji se prepušta emocijama, jer su emocije gotovo ili u potpunosti izuzete iz kubističke mrtve prirode. Delo nas navodi da proučavamo geometrijske forme, da pokušamo da shvatimo iz kog ugla je predstavljena flaša, čaša, činija sa ribama i sto. Pošto smo spoznali svaki predmet za sebe, uspevamo da sagledamo celu kompoziciju i da shvatimo da više ne stojimo pred slikom, već da smo njen deo. Sada možemo razumeti dinamičnog umetnika koji želi da pokrene pasivnog posmatrača i uvede ga u umetničku priču o relativnosti stvari.

Iako na prvi pogled možda deluje konfuzno, *Ribe i flaše*, kao i mnoge mrtve prirode nastale u ovom periodu, navode nas da posmatramo sliku otvorenog uma, navode nas da razmišljamo o njoj. Razmišljanje o slici koju posmatramo inspiriše nas da razmišljamo o svetu koji nas okružuje i o nama samima u njemu.

Ada Vlajić

Istoričar umetnosti