

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Godište 40 * Broj 40 (supl.1) * 2010
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

45 godina Instituta za reumatologiju

Program ranog otkrivanja i lečenja bolesnika sa reumatoidnim artritisom u Srbiji

Simptomi depresije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom

Procena dijagnostičke tačnosti ultrasonografskog nalaza parenhimske nehomogenosti pljuvačnih žlezda u primarnom Sjögrenovom sindromu

Procena telesnog sastava DXA metodom kod bolesnika sa sistemskom sklerozom

Osteoporoza i prelomi nastali zbog osteoporoze kod stanovnika Srbije - pilot studija

Iskustva nakon trogodišnje primene etanercepta u lečenju dece sa juvenilnim idiopatskim artritisom

Uticaj terapije etanerceptom na ex-vivo produkciju citokina IL-23/Th17 puta inflamacije u lipopolisaharidom stimulisanju kulturi pune krvi bolesnika sa reumatoidnim artritisom

Redukcija pacijentnih doza u dijagnostičkoj radiologiji uvođenjem digitalne radiografije

Određivanje markera koštanog metabolizma i vitamina D: preanalitička i analitička varijabilnost

Primena funkcionalnih pomagala kod pacijenata obolelih od reumatoidnog artritisa

Zdravstveno vaspitni rad kod bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom

Značaj odnosa između medicinske sestre i bolesnika - lepa reč i odgovarajući saveti - neophodan uslov za uspešno lečenje

A C T A

RHEUMATOLOGICA

BELGRADENSIA

.....

Godište 40 * Saplement 1 * 2010

UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

Vlasnik i izdavač časopisa Institut za reumatologiju u Beogradu

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK

prof. dr Nemanja Damjanov

POMOJNICI GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

ass. dr Goran Radunović
mr sci. dr Slavica Prodanović
dr sci. dr Predrag Ostojić

Tehnički urednik
Gordana Ristanović

UREĐIVAČKI ODBOR

prim. dr M. Budimir (Beograd), prof. dr B. Bobić (Novi Sad), NS. dr sci. S. Branković (Beograd),
ass. dr M. Bukilica (Beograd), prof. dr H. Vlajinac (Beograd), doc. dr N. Vujasinović-Stupar
(Beograd), prof. dr M. Dimitrijević (Beograd), prof. dr A. Dimić (Niška Banja), prof. dr M. Drezgić
(Beograd), NS prim. dr sci. Đ. Kerimović - Morina (Beograd), NS prim. dr Vladimir Mirčetić,
prof. dr V. Mladenović (Beograd), prof. dr M. Mostarica (Beograd), prof. dr R. Petrović (Beograd),
prof. dr N. Pilipović, (Beograd), prof. dr M. Popović (Beograd), doc. dr M. Radak - Perović
(Beograd), prim. dr M. Roganović (Beograd), prof. dr A. Stanković (Niška Banja),
prof. dr R. Stojanović (Beograd)

ADRESA UREDNIŠTVA

Acta rheumatologica Belgradensia,
Institut za reumatologiju
Resavka 69, Beograd, 11000

SADŽRAJ

Nemanja Damjanov

45 GODINA INSTITUTA ZA REUMATOLOGIJU

Goran Radunović, Nemanja Damjanov

PROGRAM RANOG OTKRIVANJA I LEČENJA BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U SRBIJI

Predrag Ostojic, Slađana Živojinović, Tamara Reza, Nemanja Damjanov

SIMPTOMI DEPRESIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Vera Milić, Radmila Petrović, Ivan Boričić, Goran Radunović, Nada Pejnović, Ivan Soldatović, Nemanja Damjanov

PROCENA DIJAGNOSTIČKE TAČNOSTI ULTRASONOGRAFSKOG NALAZA PARENHIMSKE NEHOMOGENOSTI PLJUVAČNIH ŽLEZDA U PRIMARNOM SJÖGRENOM SINDROMU

Nikola Gavrilov, Nada Pilipović, Katarina Simić -Pašalić, Goran Radunović, Nemanja Damjanov, Slavica Pavlov-Dolijanović

PROCENA TELESNOG SASTAVA DXA METODOM KOD BOLESNICA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

Katarina Simić-Pašalić¹, Nikola Gavrilov¹, Jelena Vasić², Nada Pilipović¹

OSTEOPOROZA I PRELOMI NASTALI ZBOG OSTEOPOROZE KOD STANOVNIKA SRBIJE - PILOT STUDIJA

Gordana Sušić, Roksanda Stojanović, Nemanja Damjanov

ISKUSTVA NAKON TROGODIŠNJE PRIMENE ETANERCEPTA U LEČENJU DECE SA JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM

Nada Pejnović, Slađana Živojinović, Mirjana Šefik-Bukilica, Ljiljana Kovačević, Diana Bugarsk³, Slavko Mojsilović, Ivan Soldatović, Nemanja Damjanov

UTICAJ TERAPIJE ETANERCEPTOM NA EX-VIVO PRODUKCIJU CITOKINA IL-23/TH17 PUTA INFLAMACIJE U LIPOPOLISAHARIDOM STIMULISANOJ KULTURI PUNE KRVI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Dragoslav Jablanović, Olivera Ciraj Bjelac, Srđan Šerić

REDUKCIJA PACIJENTNIH DOZA U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI UVOĐENJEM DIGITALNE RADIOGRAFIJE

Svetlana Tozev, Jelena Milošević, Marina Luković, Mirjana Šefik Bukilica

ODREĐIVANJE MARKERA KOŠTANOG METABOLIZMA I VITAMINA D: PREANALITIČKA I ANALITIČKA VARIJABILNOST

Jasna Drndarević

PRIMENA FUNKCIONALNIH POMAGALA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

Ivana Vasić

ZDRAVSTVENO VASPITNI RAD KOD BOLESNIKASA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

Vanja Jovanović, Zora Jović, Ana Milanović, Biljana Arsin

ZNAČAJ ODNOSA IZMEĐU MEDICINSKE SESTRE I BOLESNIKA - Lepa reč i odgovarajući saveti - neophodan uslov za uspešno lečenje

CONTENTS

Goran Radunović, Nemanja Damjanov
PROGRAM FOR EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS IN SERBIA

Predrag Ostojic, Sladjana Zivojinovic, Tamara Reza, Nemanja Damjanov
SYMPTOMS OF DEPRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS

*Vera Milić, Radmila Petrović, Ivan Boričić, Goran Radunović, Nada Pejnović, Ivan Soldatović,
Nemanja Damjanov*
DIAGNOSTIC ACCURACY OF ULTRASONOGRAPHIC PARENCHYMAL INHOMOGEINETY
OF SALIVARY GLANDS IN PATIENT WITH PRIMARY SJÖGREN’S SYNDROME

*Nikola Gavrilov, Nada Pilipović, Katarina Simić -Pašalić, Goran Radunović, Nemanja Damjanov,
Slavica Pavlov-Dolijanović*
BODY COMPOSITION ESTIMATED BY DXA SCAN IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Katarina Simić-Pašalić, Nikola Gavrilov, Jelena Vasić, Nada Pilipović
OSTEOPOROSIS AND OSTEOPOROTIC FRACTURE IN SERBIA – PILOT STUDY

Gordana Sušić, Roksanda Stojanović, Nemanja Damjanov
THREE YEARS EXPERIENCE OF TRETMENT WITH ETANERCEPT IN CHILDREN WITH
JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS.....

*Nada Pejnović, Slađana Živojinović, Mirjana Šefik-Bukilica, Ljiljana Kovačević, Diana Bugarski,
Slavko Mojsilović, Ivan Soldatović, Nemanja Damjanov*
EFFECT OF ETANERCEPT THERAPY ON EX-VIVO PRODUCTION OF IL-23/TH17 RELATED
CYTOKINES IN LIPOPOLYSACCHARIDE STIMULATED WHOLE BLOOD CELL CULTURES
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Dragoslav Jablanović, Olivera Ciraj Bjelac, Srđan Šerić
REDUCTION OF PATIENTS DOSES IN DIAGNOSTIC RADIOLOGY WITH INTRODUCING
DIGITAL RADIOGRAPHY

Svetlana Tozev, Jelena Milošević, Marina Luković, Mirjana Šefik Bukilica
THE DETERMINATION OF BONE TURNOVER MARKERS AND VITAMIN D: PREANALYTICAL
AND ANALYTICAL VARIABILITY.....

Jasna Drndarevic
APLICATION OF FUNCTIONAL AIDS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....

Ivana Vasić
HEALTH EDUCATION OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.....

Vanja Jovanović, Biljana Arsin, Ana Milanović, Zora Jović
GENTLE WORD AND APROPRIATE ADVICES-KEY TO SUCCESSFUL TREATMENT

*Institut za reumatologiju***PROGRAM RANOG OTKRIVANJA I LEČENJA BOLESNIKA
SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM U SRBIJI**

GORAN RADUNOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV

KRATAK SADRŽAJ: U Srbiji živi oko 36500 bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) i svake godine možemo očekivati oko 1825 novih slučajeva. Kod velikog broja bolesnika dijagnoza obojenja nije postavljena na vreme i oni se ne leče prema nacionalnim preporukama. Prosečno vreme potrebno za postavljanje dijagnoze RA u Srbiji sada iznosi oko 18 meseci, što je daleko od prihvatljivog. Zakašnjenje je najverovatnije posledica nepotrebnog upućivanja većeg broja bolesnika sa osteoartrozom u reumatološke centre u Srbiji, nedovoljnog vremena za obavljanje kvalitetnog reumatološkog pregleda i konzervativnog pristupa u delegiranju aktivnosti u polikliničkim reumatološkim službama.

U najvećem broju zemalja Evropske unije prosečno vreme od početka bolesti do dijagnoze RA iznosi 5-9 meseci. Zbog značajnog zakašnjenja u započinjanju lečenja u Srbiji, godišnja stopa DALY za RA u Srbiji na 100 000 stanovnika je tokom 2004. godine iznosila 137 i bila za oko 70% veća nego u zemljama EU.

U najvećem broju razvijenih zemalja problem rane dijagnoze i lečenja RA rešen je osnivanjem Klinika za rani arthritis (KRA), kao novih funkcionalnih jedinica u okviru bolnica i reumatoloških centara. Glavni cilj KRA bio je da brzo postave dijagnozu i započnu lečenje bolesnika sa RA.

U okviru Programa ranog otkrivanja i lečenja RA u Srbiji razmotrili smo nekoliko koraka: reorganizaciju rada u 3 najveća reumatološka centra u Srbiji, usmeravanje pažnje javnosti na problem RA u Srbiji, stalno unapređivanje znanja o RA u populaciji i kod lekara opšte prakse, često ponavljanje pregleda bolesnika sa ranim RA, prenošenje manje zahtevnih aktivnosti reumatologa na obučene medicinske sestre, kao i formiranje elektronske baze podataka sa ciljem naučnoistraživačkog rada i kontrole kvaliteta u KRA.

Naša analiza je pokazala da bi formiranje 3 KRA u Srbiji moglo značajno popraviti sadašnje pružanje reumatoloških usluga. KRA bi trebale da budu sposobne za brzu dijagnozu RA, edukaciju bolesnika, pomno merenje aktivnosti bolesti, merenje radiografske i ultrazvučne progresije bolesti, merenje intenziteta bola i stepena nesposobnosti, praćenje efekata terapije i neželjenih događaja, kao i za prikupljanje podataka. Svaka KRA bi trebala da se sastoji od reumatologa, specijalizovanih medicinskih sestara i operatera baza podataka. Da bi se smanjilo zakašnjenje u dijagnostici RA, neophodna je i promena toka bolesnika kroz zdravstveni system, tako da se omogućí njihovo direktno javljanje u KRA ukoliko su zadovoljeni odgovarajući kriterijumi za pregled reumatologa.

Glavni cilj ovakve reorganizacije rada je da se omogućí brza dijagnostika i odgovarajuće lečenje bolesnika sa ranim RA, koji predstavlja potencijalnu opasnost za razvoj nesposobnosti većeg stepena. U velikom broju kontrolisanih randomizovanih ispitivanja pokazno je da rano agresivno lečenje može izmeniti tok i ishod reumatoidnog artritisa.

Ključne reči: Problem reumatoidnog artritisa u Srbiji, Klinike za rani artritis, Program ranog otkrivanja i lečenja reumatoidnog artritisa u Srbiji..

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je hronično autoimunska sistemsko oboljenje, čije je glavno obeležje stalno zapaljenje perifernih sinovijskih zglobova, najčešće simetričnog rasporeda, koje dovodi do dugotrajnih bolova, ukočenosti i često ozbiljnog stepena fizičke nesposobnosti. Perzistentna upala zglobova najčešće izaziva razaranje zglobova, kontrakture, ankilozu i teške deformitete. Bolest može imati različit tok, počev od blagih simptoma oboljenja zglobova, do znatno češće pojave tvrdokornog zapaljenja sa razaranjem većeg broja zglobova. Nesposobnost koja je izazvana reumatoidnim artritisom ne može se svesti samo na prisustvo deformiteta zglobova, već ima znatan uticaj i na socijalni položaj, porodični život, ubrzavajući starenje i fizičku zavisnost. Najvažnija posledica reumatoidnog artritisa je funkcijska nesposobnost, na koju takođe imaju uticaj pol, starost i socijalni status obolelih. S obzirom na autoimunska prirodu oboljenja, kao i na uticaj najmanje nekoliko gena u etiopatogenezi, faktori rizika iz spoljne sredine pokazuju mali uticaj na pojavu RA.

U poslednjih nekoliko decenija postalo je sasvim jasno da ja za borbu protiv RA i njegovih posledica najvažnija rana dijagnoza i rano, dovoljno snažno i efikasno lečenje obolelih, uporedo sa pažljivim praćenjem funkcije lokomotornog sistema, dobrom kontrolom bola, praćenjem kvaliteta života obolelih i neželjenih događaja izazvanih lekovima. Bolesnici sa RA imaju značajno veći rizik umiranja u odnosu na zdrave osobe istog pola i starosti, tako da je njihova očekivana dužina života oko 5 godina kraća od proseka u populaciji. Ovakav ishod RA može se izmeniti, pa i preokrenuti, što ranijom dijagnozom i dovoljno snažnim lečenjem u prvih nekoliko meseci od početka oboljenja. U suprotnom, oko 1/3 obolelih nakon 2 godine postaje nesposobno za rad i taj broj se stalno povećava sa trajanjem RA. Ostale hronične zapaljenske reumatske bolesti, kao što su psorijazni artritis i drugi spondiloartritisi, pokazuju oko 10 puta manju učestalost od RA i mogu se tretirati na sličan način u pogledu dijagnostike, terapije i ishoda (1, 2).

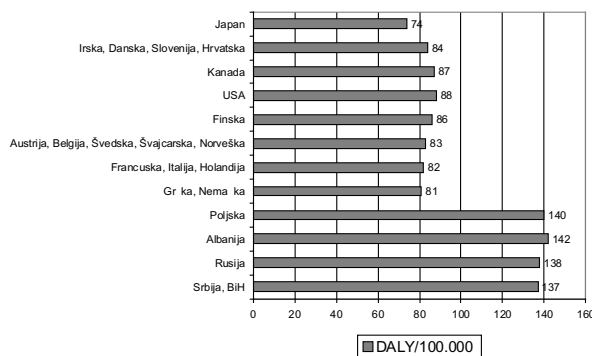
Dijagnoza RA je često prevelik zalogaj za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, najviše zbog kompleksnih simptoma bolesti i često nedovoljnog iskustva u ranom otkrivanju zapaljenja zglobova, kao i teškoća u diferencijalnoj dijagnozi. Najviše teškoća u diferencijalnoj dijagnozi RA lekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti zadaje veoma često degenerativno oboljenje perifernih zglobova, u prvom redu generalizovana forma primarne osteoartroze. U najvećem broju slučajeva dijagnoza ranog RA zavisi od pravovremenog pregleda reumatologa (3). Sa druge strane, rano agresivno lečenje RA, uglavnom lekovima iz grupe antimetabolita, citostatika i biološkim lekovima, zahteva pomno praćenje i kliničko iskustvo, što dalje obeshrabruje lekare opšte prakse.

Izvod iz situacione analize

Širom sveta, sa izuzetkom malobrojnih etničkih grupa, prevalencija RA iznosi oko 0,5% i relativno malo varira među pripadnicima različitih rasa. Bolest se češće javlja kod žena (oko 3 puta češće u odnosu na muškarce), sa vrhom incidencije u perimenopauznom periodu života. U Srbiji nema metodološki ispravnih epidemioloških studija incidencije RA, tako da se incidencija RA u Srbiji jedino može proceniti na osnovu sličnosti populacije sa Grčkom, gde je utvrđeno da iznosi oko 25 novoobolelih na 100.000 stanovnika godišnje (1, 2). Na osnovu procene Republičkog zavoda za statistiku Srbije, broj stanovnika u Republici Srbiji 1.1.2009. iznosio je 7 334 935. Na osnovu podataka iz susednih zemalja i zemalja članica EU, gde je prosečna prevalencija RA 0,49%, možemo zaključiti da u Srbiji ima oko 36000 bolesnika sa RA. Na osnovu podataka o incidenciji oboljenja u Grčkoj (25 na 100.000 stanovnika), svake godine u Srbiji možemo očekivati 1834 novoobolelih.

Podaci iz Nacionalnog registra bolesnika sa RA (NARRAS, <http://www.narras.rs>), pokazuju da u Srbiji postoji veliki broj bolesnika sa RA bez postavljene dijagnoze (oko 50%), kao i da prosečno trajanje oboljenja u momentu njenog

postavljanja iznosi oko 18 meseci. Poređenja radi, u zamljama EU prosečno trajanje RA do postavljanja dijagnoze iznosi svega 5-9 meseci. Zbog 18 meseci zakašnjenja u lečenju RA, stopa godina života korigovanih u odnosu na nesposobnost i standardizovanih u odnosu na starost (DALY), prema proceni SZO za 2004. godinu objavljenoj februara 2009. godine, u Srbiji je iznosila 137 na 100.000 stanovnika godišnje i za oko 70% je bila veća nego u većini članica EU uključujući Francusku, Nemačku, Italiju, Skandinavске zemlje, Grčku, kao i Sloveniju i susednu Hrvatsku. Stopa je bila slična kao u Ruskoj Federaciji, Albaniji, Poljskoj, Bugarskoj (Grafikon 1, http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/gbd-deathaldalycountryestimates2004.xls).



Grafikon 1. Procena DALY stope za reumatoidni artritis standardizovane u odnosu na starost u Srbiji i ostalim državama za 2004. godinu

Organizacija reumatološke zdravstvene zaštite u Republici Srbiji sastoji se od 5 klinika koje zapošljavaju oko 65 reumatologa: Institut za reumatologiju u Beogradu (koji je nacionalna referentna institucija), Institut Niška Banja, Zavod za reumatizam u Novom Sadu, Klinika za reumatologiju VMA i Služba za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju KBC Zemun. U zdravstvenim centrima u Srbiji zaposleno je oko 20, dok u primarnoj zdravstvenoj zaštiti radi još oko 15 reumatologa, tako da je ukupan broj reumatologa u Srbiji oko 100.

Prema poslednjim indikatorima procesa za 9 meseci 2009. godine, broj ambulantnih pregleda u Institutu za reumatologiju iznosio

je oko 42.000 (procena za celu 2009. godinu - 56.000), broj bolnički lečenih pacijenata oko 3300 na 170 kreveta (godišnja procena - 4400), prosečna dužina lečenja 7,5 dana i zauzetost postelja oko 62%. Svega 23,7% ambulantnih pregleda (prvih i ponavljanih) u Institutu za reumatologiju obavljeno je kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom, dok je oko 50% bolesnika upućeno u Institut zbog degenerativnih oboljenja kičmenog stuba i perifernih zglobova, kao i zbog vanzglobnog reumatizma. Glavni razlog za ovakvo stanje je preterano upućivanje bolesnika sa osteoartrozom perifernih zglobova i degenerativnim oboljenjima kičmenog stuba, kao i drugim oboljenjima koja mogu imitirati simptome RA. Osteoartroza perifernih zglobova je veoma često oboljenje, koje zahvata oko 10% populacije, dok čak 2/3 ljudi tokom života ima epizodu bolova porekla kičmenog stuba. Reumatološke ambulante u Srbiji su prepunjene bolesnicima sa ovim oboljenjima, što prilično doprinosi zakašnjenju u dijagnostici RA.

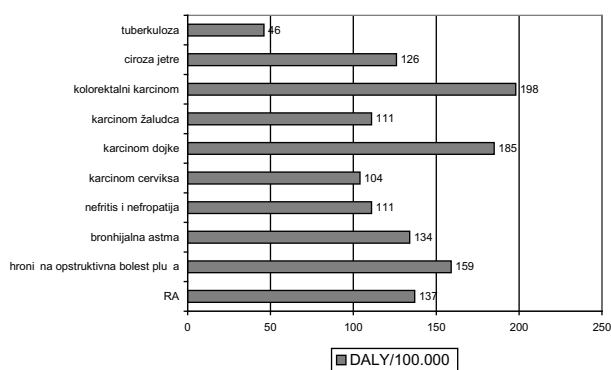
Prema podacima iz Nacionalnog registra za RA – NARRASa, u kome se do sada nalazi oko 2000 upisanih bolesnika, prosečna aktivnost RA kod naših bolesnika odgovara visokoj aktivnosti (mereno pomoću Indeksa aktivnosti bolesti – Disease Activity Score 28 – DAS28).

Selekcija prioriteta

Iako se ne radi o veoma masovnom oboljenju, RA zbog svog snažnog uticaja na fizičke sposobnosti i kvalitet života, kao i zbog svog trajanja, predstavlja veliki problem u zajednici.

Uticaj RA u pogledu razvoja nesposobnosti može se meriti sa oboljenjima kao što su adenokarcinom dojke, želudca, kolona i rektuma, cervikalni karcinom uterusa, hronična opstruktivna bolest pluća, bronhijalna astma, nefritis i nefropatija, ciroza jetre i dr. Kod RA proporcionalno učešće nesposobnosti u veličini DALY značajno prevazilazi skraćanje životnog veka, za razliku od nabrojanih malignih oboljenja.

Grafikon 2 prikazuje stope godina života korigovane u odnosu na nesposobnost u Srbiji (DALY), koje su standardizovane u odnosu na starost, prema proceni SZO za 2004. godinu, kod bolesnika sa RA u poređenju sa hroničnim obojenjima sa sličnom godišnjom stopom nesposobnosti i skraćanja dužine života (Grafikon 2, http://www.who.int/entity/healthinfo/global_burden_disease/gbddeathdalycountryestimates2004.xls).



Grafikon 2. *Procena DALY stope za reumatoidni artritis i bolesti sa sličnim potencijalom za razvoj nesposobnosti u Srbiji za 2004. godinu*

Od svih reumatskih oboljenja, RA najviše utiče na fukcijske sposobnosti bolesnika. S obzirom da u RA zapaljenje perifernih zglobova, oštećenja i nesposobnost nabrže napreduju na samom početku bolesti, najbolji rezultati u lečenju postižu se u slučajevima pravovremene dijagnoze i dovoljno ranog i „agresivnog“ lečenja. Kako se u današnje vreme odgovarajućim lečenjem bolest može držati pod dobrom kontrolom i na taj način preokrenuti njen prirodni tok, rana dijagnoza i lečenje predstavljaju imperativ. U poslednjih 2 decenije u razvijenim zemljama sazrelo je saznanje da je veliki deo invaliditeta u RA moguće sprečiti i da je on zapravo posledica kašnjenja sa dijagnostikom i odgovarajućim lečenjem. Odgovarajuće lečenje reumatoidnog artritisa zapravo sadrži najveći potencijal za smanjenje nesposobnosti/invalidnosti od svih reumatskih bolesti. U Srbiji je evidentna

sporost u otkrivanju i lečenju bolesnika sa RA (vreme od pojave simptoma do postavljanja dijagnoze prosečno iznosi 18 meseci i 2 puta je duže nego u EU), što dovodi do težih posledica kod bolesnika nego u zemljama EU i u susednoj Hrvatskoj (oko 70% veće stope DALY). Pretpostavljena dobit od rešavanja problema ranog otkrivanja i lečenja RA u Srbiji odnosi se na smanjenje DALY stope sa 137/100.000 na 85/100.000 stanovnika koliko je 2004. godine prosečno iznosila u EU, uključujući Sloveniju i Hrvatsku. Na taj način godišnja „dobit“ bi iznosila $(137-85) \times 7.334.935/100.000 \approx 3814$ DALY.

U svetlu ovih činjenica, prioritetni problem kod reumatskih bolesnika u Srbiji predstavlja kašnjenje sa dijagnostikom i lečenjem ranog evolutivnog reumatoidnog artritisa.

Izbor plana

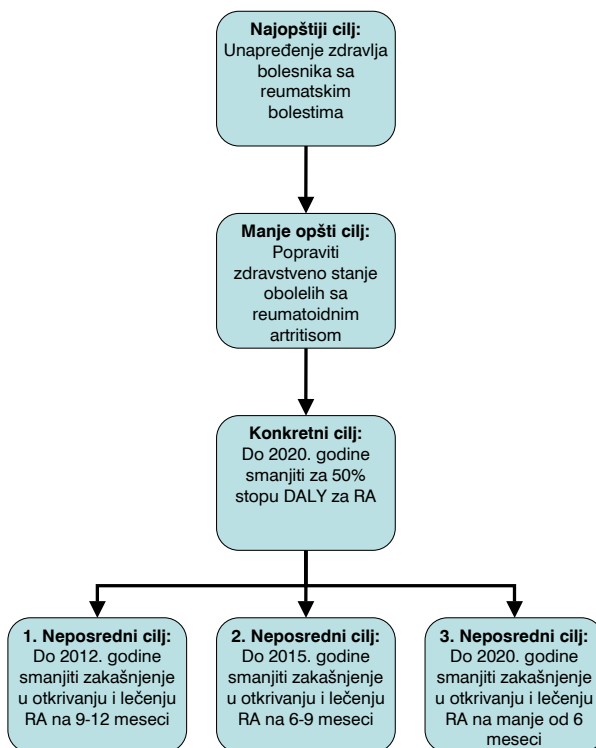
Pošto su odgovarajući resursi za realizaciju plana uglavnom već prisutni, moguće je izvršiti reorganizaciju reumatoloških službi i postoji procena da nisu neophodna velika kapitalna i godišnja ulaganja, predviđa se srednjoročni nivo za realizaciju sa trajanjem od 10 godina.

Ciljevi

Hijerarhija ciljeva predstavljena je u Dijagramu 1. Uticaj bolesti (RA) sastoji se od skraćanja očekivane dužine života obolelih za oko 5 godina, prisutva doživotnog kontinuiranog bola različitog intenziteta, stalnog uticaja na gubitak kvaliteta života i progresivni razvoj nesposobnosti (u Srbiji oko 3800 DALY godišnje), uticaja na radnu sposobnost i porodicu obolelih. Ekonomska dejstva RA na pojedinca su velika, jer već nakon 2 godine od početka oboljenja oko 1/3 obolelih suočeno je sa potpunim gubitkom radne sposobnosti, a taj broj progresivno raste u daljem toku bolesti. Pored toga, cena lečenja bolesnika sa RA nakon uvođenja biološke terapije i po potrebi ortopedskih intervencija (mahom ugradnje en-

doproteza zahvaćenih zglobova), može imati i veoma visoke vrednosti.

Ciljnu grupu programa ranog otkrivanja i lečenja reumatoidnog artritisa predstavlja čitava populacija Republike Srbije. Naročita pažnja treba da bude usmerena na ruralne sredine, udaljene od Beograda, Niša i Novog Sada, u kojima je zakašnjenje u otkrivanju i lečenju RA najveće.



Dijagram 1. *Hijerarhija ciljeva programa za rano otkrivanje i lečenje reumatoidnog artritisa*

Strategije

1. Definisanje i primena jasnih smernica za upućivanje bolesnika sa RA na reumatološki pregled

Pošto je incidencija reumatoidnog artritisa oko 25 na 100.000 stanovnika godišnje, lekar u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (PZZ) koji brine o 2000 ljudi, najverovatnije će videti samo jedan slučaj RA svakih 2 godine. Ova činjenica je glavni razlog za teškoće u pravilnoj selekciji bolesnika koji treba da budu upućeni na reumatološki pregled (5). U sadašnjem

sistemu dijagnostike RA u Srbiji jedna od karika koja usporava proces je nedovoljna sposobnost lekara u PZZ da prepoznaju RA. Prepoznavanje ranog reumatoidnog artritisa podrazumeva povećanje senzitivnosti lekara u otkrivanju simptoma i znakova poliartritisa: otoka zglobova, poznavanje karakteristika bolova, povećanja lokalne temperature, smanjene funkcije, prepoznavanje jutarnje ukočenosti i opštih simptoma zapaljenja. Ako su neki od ovih simptoma i znakova prisutni u malim zglobovima šaka i stopala, tada je verovatnoća dijagnoze RA značajno veća. Od pre oko 15 godina raste broj pobornika jednostavnog testa za postavljanje sumnje na RA, koji se sastoji u umerenom stisku svih metakarpofalangealnih i metatarzofalangealnih zglobova, koji je kod bolesnika sa aktivnim poliartritisom bolan (5, 6). Ova smernica za upućivanje bolesnika reumatologu pokazuje odličnu senzitivnost od 85-95% i dobru specifičnost od 40-60% (6).

Prva strategija u Programu ranog otkrivanja i lečenja RA u Srbiji sastoji se u širokoj primeni kriterijuma za upućivanje bolesnika sa RA reumatologu. Ovi kriterijumi obuhvataju:

- Prisustvo simptoma najmanje 4 nedelje ali manje od 1 godine,
- Jutarnju ukočenost koja traje najmanje 30 min.

Kao i najmanje jednu od sledeće 3 stavke:

- 3 ili više otečenih zglobova,
- Osetljivost metakarpofalangealnih zglobova (test stezanja),
- Osetljivost metatarzofalangealnih zglobova (test stezanja).

Smernice za postavljanje sumnje na rani RA su već objavljene u Nacionalnom vodiču za RA za lekare u PZZ(3) i njihova primena je već počela, ali je ovaj proces potrebno ubrzati štampanjem odgovarajućih kratkih brošura i plakata. Na ovim aktivnostima treba da se angažuju reumatolozi zaposleni u referentnim reumatološkim ustanovama i Udruženje reumatologa Srbije.

2. Formiranje klinika za rani artritis

Pod formiranjem klinika za rani arthritis

(KRA) podrazumeva se reorganizacija najveća i referentna reumatološka centra u Srbiji (Institut za reumatologiju u Beogradu, Institut za reumatologiju Niška Banja i Zavod za reumatizam u Novom Sadu), tako da u njima u okviru ambulantno-polikliničke službe, KRA rade kao posebne organizacione jedinice.

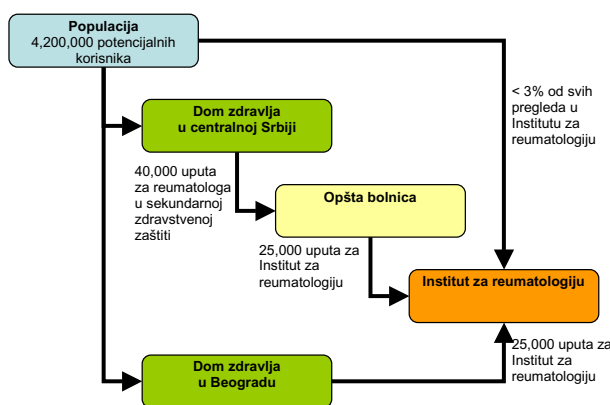
KRA bi trebale da poseduju kompletne resurse neophodne za brzu dijagnostiku, efikasno lečenje i praćenje svih najvažnijih aspekata RA. Zadaci KRA sastoje se od:

- brze dijagnostike RA,
- edukacije bolesnika i podizanja znanja i svesti o RA u populaciji,
- edukacije lekara u PZZ,
- preciznog merenja aktivnosti bolesti uz pomoć kompozitnih pokazatelja, merenja radiološke i ultrazvučne progresije bolesti,
- primene specijalizovanih upitnika i vizualnih analognih skala (VAS) kod bolesnika u cilju procene intenziteta bola, nesposobnosti i kvaliteta života (kao što su Health Assessment Questionnaire – HAQ, EQ-5D i slični koji su testirani kod bolesnika sa RA, prevedeni i prilagođeni za upotrebu u našoj populaciji),
- pažljivog praćenja neželjenih događaja i terapijske komplijanse tokom lečenja,
- sakupljanja podataka u cilju naučno-istraživačkog rada i produbljivanja znanja o patogenezi bolesti i efektima lečenja,
- praćenja pokazatelja kvaliteta rada lekara PZZ i reumatologa u pogledu dijagnostike i lečenja RA u cilju stalnog poboljšanja kvaliteta usluga, potom izrade kvartalnih i godišnjih izveštaja o kvalitetu.

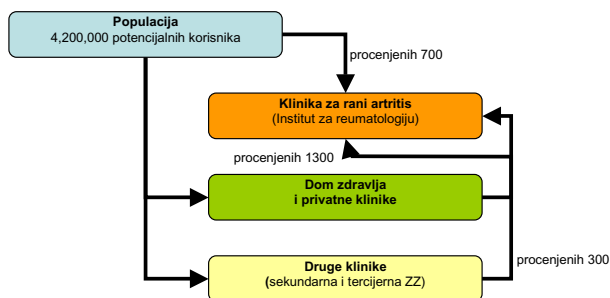
- KRA treba da obezbede kompletnu obradu bolesnika u roku od 2 nedelje, uključujući reumatološki pregled sa procenom aktivnosti artritisa, laboratorijske analize, standardne radiografije šaka i stopala, muskuloskeletni ultrazvuk šaka i stopala. Takođe, klinike treba da imaju dovoljno kapaciteta da obavljaju ponovne preglede bolesnika jedanput mesečno u prvih 6 meseci, potom svaka 3 meseca

do godinu dana (3, 4, 7, 8, 9). Preduslov za skraćivanje vremena potrebnog za rano otkrivanje bolesti podrazumeva promenu toka bolesnika sa mogućim RA kroz naš zdravstveni sistem, koja podrazumeva da bolesnici kod kojih postoje kriterijumi za upućivanje u KRA (ili zdravstveni radnici) mogu neposredno da se jave trijažnoj službi klinike i brzo zakažu pregled. Sadašnje stanje i izmena prikazani su u Dijagramu 2.

Sadašnje stanje u Institutu za reumatologiju u Beogradu



Buduće stanje u Klinici za rani artritis pri Institutu za reumatologiju u Beogradu



Dijagram 2. Tok bolesnika sa potencijalnim ranim RA

Dobro je poznato da započinjanje terapije lekovima koji menjaju tok bolesti (BML) u okviru prvih 3 meseca od početka bolesti kod bolesnika sa RA dovodi ogromne razlike u ishodu oboljenja, koja je kasnije nenadoknadiva (10, 11, 12).

Nakon godinu dana lečenja u klinikama za rani artritis bolesnici treba da nastave lečenje kod svojih lekara u PZZ, reumatološkim/internističkim odeljenjima opštih bolnica ili u institutima za reumatologiju.

Planirana populacija koja gravitira jednoj od KRA (procenjeni podaci za 2009. godinu):

- KRA Novi Sad (AP Vojvodina) = 1970482 stanovnika,
- KRA Niš (teritorija 6 okruga oko Niša - Nišavski, Zaječarski, Pirotski, Jablanički, Pčinjski, Toplički) = 1147542 stanovnika,
- KRA Beograd (populacija centralne Srbije bez populacije KRA Niš) = 4193934 stanovnika.

Klinike treba da koriste resurse matičnih institucija, što se posebno odnosi na manji broj iskusnih reumatologa koji treba da se rasporede na radno mesto u KRA, a potom i na laboratorijske usluge i rentgen dijagnostiku. U tabeli 1 prikazano je neophodno osoblje (kalkulacija WISN metodom 13), koje pored zdravstvenog osoblja, uključuje operatere baza podataka, jer su neophodni radi praćenja pokazatelja dostupnosti, procesa, efikasnosti, efektivnosti, naučno-istraživačkog rada i evaluacije rezultata programa.

Tabela 1.
Plan humanih resursa u klinikama za rani artritis

Institucija/ osoblje	Reuma- tolozi	Med. sestre/ Tehničari	Operateri baza podataka	Total
KRA Beograd	4	5	2	11
KRA Novi Sad	2	3	1	6
KRA Niš	1	2	1	4
Total	7	10	4	21

Formiranje klinika se planira sredinom 2010. godine, a rad punim kapacitetom se očekuje početkom 2011. godine. Formiranje klinika treba da obave menadžeri referent-

nih centara u Beogradu, Novom Sadu i Nišu uz konsultacije i saradnju sa predstavnicima Ministarstva zdravlja i Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje.

- b) Edukacija bolesnika treba da počne prilikom prvog kontakta sa osobljem klinike i da se nastavi prilikom svakog pregleda reumatologa ili medicinske sestre/tehničara. Reumatološki tim treba pacijentima da objasni sve rizike i dobit od terapijskih opcija koje su na raspolaganju za efektivno lečenje, na način koji oni mogu lako da shvate. Bolesnicima se uvek mora dati prilika da razgovaraju sa profesionalnim osobljem i izraze svoj mišljenje, uz obavezu osoblja da poštuje sve njihove odluke u vezi sa lečenjem. Potreban je i odgovarajući štampani edukativni materijal u vidu plakata i brošura bez reklamnog sadržaja, koji treba da pomogne razumavanju bolesti, terapije i mogućih posledica. Pri tome se profesionalci moraju boriti protiv mogućih pogrešnih shvatanja pacijenata.

Uz pomoć masovnih medija neophodno je podići nivo znanja o RA i njegovim posledicama u celokupnoj populaciji, promovisati KRA i put do ranog otkrivanja i lečenja RA, objasniti način na koji KRA funkcionišu, promovisati njihovu dostupnost, uz uslov da se zadovolje kriterijumi za upućivanje, koji moraju biti snažno istaknuti. Ova aktivnost pokazuje najveću osetljivost u Programu ranog otkrivanja i lečenja RA, jer sa sobom nosi rizik od preteranog „otvaranja“ KRA prema populaciji i mogućnost opstrukcije rada. Zbog toga je jasna prezentacija ideje u javnosti, uz precizno navođenje kriterijuma za upućivanje u KRA, kao i dobra profesionalna trijaža prilikom zakazivanja pregleda od najvećeg značaja. Sa druge strane, prema novijim istraživanjima u razvijenim zemljama, zapaža se da je u poslednje vreme najčešći uzrok kašnjenja u ranom otkrivanju bolesti zapravo kasno javljanje bolesnika lekarima u PZZ. Ova pojava je čak odgovorna za veći deo zakašnjenja u odnosu na upućivanje

kod reumatologa. Bolesnici čak mogu imati i ozbiljna oštećenja zglobova pre nego što se jave na bilo kakav pregled (14). Možemo pretpostaviti da je u zemlji razvoju kao što je Srbija, ovaj tip kašnjenja još izraženiji.

Povećanje interesovanja za RA, znanja o oboljenju u populaciji i promocija aktivnosti KRA, kao i promocija kriterijuma za upućivanje bolesnika u sredstvima javnog informisanja treba da započne januara-feruara 2010. godine i treba da traje sve do završetka programa. Na ovim aktivnostima potrebno je da se angažuju zaposleni u referentnim reumatološkim ustanovama, Udruženje reumatologa Srbije, Udruženje obolelih od reumatskih bolesti Srbije, predstavnici Ministarstva zdravlja i NVO.

c) Edukacija lekara u PZZ treba da se sprovedi putem ažuriranja Nacionalnog vodiča za lekare PZZ: Reumatoidni artritis, koji je objavljen 2005. godine i čija je revizija planirana za 2010. godinu. Sredinom iste godine planirano je i štampanje kratkih podsetnika za rano otkrivanje RA, koji treba slikovito da prikažu postojeće smernice za upućivanje u KRA. Organizovaće se i savetovanja kao vid kontinuirane medicinske edukacije 3-4 puta godišnje tokom narednih 5 godina pod okriljem Udruženja reumatologa Srbije.

d) Za precizno merenje aktivnosti bolesti biće upotrebljen kompozitni Indeks aktivnosti bolesti (Disease Activity Score - DAS28) (4, 10, 11). Ovaj pokazatelj treba da bude određivan mesečno do trenutka kada lekovi pokažu dobar efekat u kontroli bolesti i svedu aktivnost bolesti na nizak nivo. Pregled 28 zglobova (ramena, laktova, ručnih zglobova, metakarpofalangealnih i proksimalnih interfalangealnih zglobova šaka i kolena) treba da obavlja obučene medicinske sestre, određujući broj osetljivih i broj otečenih zglobova. Medicinske sestre treba da budu obučene i za primenu upitnika za procenu nesposobnosti i kvaliteta života, kao i VAS bola i aktivnosti bolesti.

Formula za izračunavanje DAS28:

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{(\text{BOsZ } 28) + 0.28 \times \sqrt{(\text{BOtZ } 28) + 0.70 \times \ln(\text{SE}) + 0.014 \times \text{VAS}}$$

Skraćenice:

BOsZ – ukupan broj osetljivih zglobova od 28

BOtZ – ukupan broj otečenih zglobova od 28

SE – brzina sedimentacije eritrocita

VAS – bolesnikova procena aktivnosti

bolesti uz pomoć vizualne analogne skale

DAS28 je veoma osetljiv i precizan pokazatelj trenutne aktivnosti bolesti. Visoka aktivnost RA predskazuje erozivno oboljenje (trajno oštećenje zglobova) sa posledicama u vidu buduće nesposobnosti i zavisnosti, smanjenja kvaliteta i očekivane dužine života (10, 11).

Standardne radiografije šaka i stopala potrebne su na početku perzistentnog zapaljenja zglobova, ponavljaju se posle 6 meseci i potom na godinu dana. Radiografije su neophodne radi izračunavanja osetljivog pokazatelja oštećenja, Sharp-Genantovog skora, pomoću koga je moguće predvideti stepen buduće nesposobnosti (15).

Muskuloskeletni ultrazvuk šaka i stopala je senzitivniji metod za otkrivanje ranih znakova artritisa i može biti od velike pomoći u slučajevima blagih simptoma oboljenja zglobova, kada može puno pomoći u diferencijalnoj dijagnozi. Power Doppler signali u zglobnom prostoru predskazuju buduću erozivnu bolest i teška oštećenja zglobova, određujući potrebu za "agresivnim" lečenjem (16). Ultrazvuk šaka i stopala treba raditi svakih 2 meseca na početku lečenja, a potom na 6 meseci.

e) Primena specijalizovanih upitnika za procenu intenziteta bola, nesposobnosti i kvaliteta života treba da bude zadatak obučene medicinske sestre. Upitnik o zdravstvenom stanju obolelih (Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ) (17) sadrži pitanja o fizičkoj i psihološkoj nesposobnosti, stepenu bola i ukupnoj težini oboljenja. Upitnik se sastoji od 24 pitanja u vezi uobičajenih dnevnih aktivnosti, uključujući kretanje, pomaganje i pomoć drugih osoba.

Popunjavanje upitnika traje oko 5 min. Prosečna ocena pripada kontinuiranoj skali i varira od 0 do 3. Ovaj upitnik se veoma mnogo koristi za procenu nesposobnosti kod bolesnika sa RA i pokazuje visoku validnost, osetljivost na promene i pouzdanost.

- f) Praćenje neželjenih događaja i terapijske komplijanse tokom lečenja treba da bude posao čitavog tima. Medicinska sestra treba da bude dobro obučena za otkrivanje simptoma infekcije i praćenje laboratorijskih rezultata u cilju otkrivanja oštećenja jetre, sluznice gastrointestinalnog trakta i hematopoeze, kao najčešćih neželjenih događaja tokom lečenja RA. Osnovne laboratorijske analize treba ponavljati na mesec dana na početku lečenja, a potom na 3 meseca (3, 4).
- g) Sakupljanje podataka i njihov unos u posebnu detaljnu bazu elektronskih podataka o bolesnicima sa ranim RA je osnovni zadatak informatičara/operatora baze podataka. Od ovog posla najviše zavisi kontrola kvaliteta i evaluacija programa. Formiranje baze podataka treba da započne odmah po početku rada u KRA sredinom 2010. godine, a prve evaluacije 3 meseca kasnije. Proces treba da traje do završetka programa.

Sprovođenje programa

Prvi korak u sprovođenju plana su pregovori predstavnika 3 instituta za reumatologiju sa stručnjacima i predstavnicima Ministarstva zdravlja Republike Srbije i Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje, predstavnicima Udruženja reumatologa Srbije i Udruženja obolelih od reumatskih bolesti, koji treba da započnu u januaru 2010. Svim nabrojanim institucijama treba uputiti ovaj program i zakazati razgovore sa zainteresovanim stranama, potom i zajedničke sastanke, na kojima svi treba da budu upoznati sa potencijalnim dobitkom za bolesnike i zajednicu.

Promotivna kampanja u javnim glasilima i posledični porast javnog interesa za RA treba da započnu u februaru 2010. godine i traju najmanje 2 godine nesmanjenim intenzitetom. Potrebno je obezbediti vreme u masovnim medijima (u najvećoj meri na lokalnim i nacionalnim TV stanicama) za izjave bolesnika, predstavnika Udruženja obolelih od RA, priznatih reumatologa i rukovodstva Udruženja reumatologa Srbije. U isto vreme potrebno je plasirati jednostavne i laicima razumljive edukacione sadržaje u medijima, sa glavnom porukom kako lako prepoznati RA. Ovakve kampanje i lični kontakti zainteresovanih strana treba da pomognu i u pridobijanju sponzorstava, mahom iz redova srpskih preduzeća.

Tokom marta 2010. godine, planirano je raspoređivanje i početak probnog rada 7 reumatologa i 10 medicinskih sestara u 3 KRA, na osnovu odluke rukovodstava matičnih instituta. Uspostavljanje ovih klinika specijalne namene, treba da bude praćeno objavom u javnim medijima. Početak rada KRA bi sam po sebi povećao pritisak na Ministarstvo zdravlja i Republički zavod za zdravstveno osiguranje da brzo donesu odgovarajuće odluke. Na početku rada se očekuje relativno mali broj bolesnika sa ranim RA, ali sa stabilnim eksponencijalnim porastom, zbog visokog kvaliteta planiranih zdravstvenih usluga.

Pretpostavljeni moment za dobijanje odobrenja od Ministarstva zdravlja je april ili maj 2010. godine, dok bi finansiranje kapitalnih investicija od strane Ministarstva zdravlja trebalo da započne u maju 2010. godine. Prvi novac bi trebao da se iskoristi za renoviranje prostora i nabavku 4 ultrazvučna aparata, što bi bilo završeno 2 meseca kasnije, u julu 2010.

Odobrenja Ministarstva zdravlja i Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje, koja su neophodna za finansiranje novih radnih mesta medicinskih sestara i informatičara očekuju se u julu 2010. godine. U avgustu 2010. kompletno osoblje klinika bi trebalo da bude na svojim radnim mestima. Proces kontinuirane edukacije osoblja započeo bi u septembru 2010. godine, kao i ubacivanje podataka u elektronske baze.

Od januara 2011. godine, sve KRA bi trebale da rade punim kapacitetom. Tada se planira započinjanje kontrole kvaliteta i evaluacije rezultata u kvartalnim razmacima.

Finansiranje programa

Program treba da bude finansiran od strane Ministarstva zdravlja, Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje i preko sponzorstva. Ministarstvo zdravlja bi izdvojilo sredstva za kapitalne investicije – renoviranje ili dogradnja radnih prostorija, nabavka 4 savremena ultrazvučna aparata, kao i hradverske i softverske podrške za odgovarajuće elektronske baze podataka zajedno sa računarskom mrežom između klinika za rani artritis. Ostatak neophodnih resursa (kao što su rentgen, standardna i imunološka laboratorija) koristio bi se od matičnog instituta (videti Tabelu 3 i 4).

Tekuće troškove bi obezbeđivao Republički zavod za zdravstveno osiguranje: amortizaciju i održavanje prostorija i opreme, lekove i sanitetski materijal, plate i doprinose zaposlenih, kancelarijski materijal i drugi potrošni materijal. Kako je planirano premeštanje reumatologa sa radnih mesta u bolnici na radna mesta u Klinici za rani artritis, koja zapravo predstavlja jedan vid intermedijarne zaštite, za tekuće troškove plata i doprinosa nosilaca posla nisu neophodna dodatna ulaganja.

Predviđeno je da se značajna količina sredstava upotrebi za privlačenje pažnje javnosti, edukaciju populacije i promociju klinika. Ova sredstva bi se prikupila od različitih sponzorstava.

Tabela 3.
Procena kapitalnih troškova

Kapitalni troškovi	Izvor	Iznos (CSD)
Renoviranje radnih prostorija	Ministarstvo zdravlja	20,000,000
Nabavka 4 ultrazvučna aparata	Ministarstvo zdravlja	20,000,000
IT oprema/softver/mreža	Ministarstvo zdravlja	5,000,000
Nastupi u medijima (publikacije, TV emisije, spotovi)	Sponzorstvo	5,000,000
Obuka osoblja, KME, obuka lekara PZZ	Sponzorstvo	10,000,000
Ukupno		60,000,000

Tabela 4.
Procena tekućih troškova za godinu dana

Tekući troškovi	Izvor	Iznos (CSD)
Amortizacija radnih prostorija	RZZO	500,000
Amortizacija ultrazvučnih aparata	RZZO	4,000,000
Amortizacija IT opreme/softvera/mreže	RZZO	1,000,000
Plate i doprinosi za med. sestre (10)	RZZO	8,400,000
Plate i doprinosi za informatičare (4)	RZZO	3,840,000
Lekovi i sanitetski materijal	RZZO	10,000,000
Laboratorijski reagensi i rentgenski filmovi	RZZO	4,000,000
Energenti	RZZO	5,000,000
Ostali troškovi	RZZO	5,000,000
Ukupno		41,740,000

Analiza troškova i korisnosti
(cost-utility analysis) programa

Ova analiza predstavlja pokušaj da se za Srbiju odredi približna cena smanjenja stope godina života korigovane u odnosu na nesposobnost i standardizovane u odnosu na starost (DALY), koja bi se dogodila zahvaljujući realizaciji ovog programa.

Ukupni desetogodišnji troškovi (C) svih KRA mogu se izračunati sabiranjem kapitalnih troškova (K) i desetogodišnjih tekućih troškova (T) korigovanih za pretpostavljenu prosečnu vrednost inflacije od 8% godišnje:

$$C = K + 10 \times T \times 1,46$$
 (faktor za obračunavanje inflacije od 8% godišnje)
$$C = 60,000,000 + 10 \times 41,740,000 \times 1,46 = 669,404,000 \text{ CSD}$$

Ukoliko se pretpostavi da će godišnja dobit (D) od KRA biti oko 3814 DALY, ali da će druge godine rada ona započeti sa 30% ove vrednosti i tek nakon 10 godina doći do 100%, diskontovana tekuća vrednost dobiti (dikontna stopa $r=0,1$) može se izračunati uz pomoć formule:

$$TVD = D0 + D1/1+r + D2/(1+r)^2 + \dots$$
$$TVD = 0 + 1144/1,1 + 1478/1,21 + 1812/1,331 + 2145/1,46 + 2479/1,61 + \dots$$

$2813/1,77 + 3147/1,95 + 3480/2,14 + 3814/2,36$
 $= 1040 + 1221 + 1361 + 1469 + 1540 + 1589 +$
 $1614 + 1626 + 1616 = 13076 \text{ DALY}$

Prema ovom računu troškovi dobiti od 1 DALY iznose:

$$C/TVD = 669,404,000/13076 \times 51193 \text{ CSD}$$

Evaluacija programa

Evaluacija programa za rano otkrivanje i lečenje RA trebalo bi da se odvija iz posebnog delom nezavisnog centra, koji bi imao administratorski pristup bazama podataka. Tim koji obavlja evaluaciju trebalo bi da čine od rukovodioci sve 3 klinike i jednak broj predstavnika instituta za javno zdravlje.

Polazne vrednosti za evaluaciju zasnovane su na proceni SZO o stopi DALY za RA u Srbiji, kao i na podacima iz Nacionalnog registra za bolesnike sa RA – NARRASa, posebno o prosečnim vrednostima pokazatelja aktivnosti bolesti DAS28 i vrednosti HAQ, o prosečnom vremenu od početka bolesti do postavljanja dijagnoze i započinjanja lečenja.

Evaluacija programa treba da obuhvati praćenje kvaliteta rada u svim KRA na osnovu procene pokazatelja procesa i pokazatelja ishoda.

Predlažu se sledeći pokazatelji procesa:

1. Pokazatelj dostupnosti (D) koji predstavlja indeks broja prvih pregleda bolesnika sa RA u odnosu na očekivani broj obolelih (dobijen na osnovu poznavanja incidencije i populacije koja gravitira prema KRA):

$D = \text{broj prvih pregleda} / \text{incidencija} \times \text{populacija};$

2. Pokazatelj kvaliteta upućivanja iz drugih zdravstvenih ustanova (Z) predstavlja odnos između broja upućenih bolesnika (U) i očekivanog broja u odnosu na broj upisanih osoba kod datog lekara (O), korigovan u odnosu na tačnost dijagnoze (T):

$$Z = (U \times T) / O;$$

3. Prosečan broj reumatoloških pregleda, ultrazvučnih pregleda, radiografija i lab-

oratorijskih analiza po vađenju krvi po bolesniku;

4. Prosečno vreme čekanja na reumatološki pregled (od momenta zakazivanja do obavljanja pregleda reumatologa);
5. Prosečno vreme čekanja u čekaonici (razlika u vremenu kada je pregled zakazan do momenta započinjanja pregleda);
6. Prosečno vreme potrebno da se obavi celokupan planirani ciklus dijagnostike kod bolesnika;
7. Prosečno vreme od početka bolesti do postavljanja dijagnoze i započinjanja lečenja.

Pokazatelji ishoda:

1. Prosečna vrednost indeksa aktivnosti bolesti (DAS28) nakon 6 i 12 meseci lečenja;
2. Prosečno relativno smanjenje DAS28 nakon 6 i 12 meseci lečenja;
3. Prosečna vrednost HAQ i relativno smanjenje HAQ nakon 6 i 12 meseci lečenja;
4. Prosečna vrednost i prosečno povećanje Sharpovog skora nakon 12 meseci lečenja
5. Prosečan broj i vrsta neželjenih događaja tokom lečenja.
6. Procena Zavoda za javno zdravlje o stopi DALY za RA.

S obzirom da je u okviru programa predviđen razvoj detaljne elektronske baze podataka o bolesnicima sa ranim RA, evaluaciju najvećeg broja pokazatelja procesa i ishoda biće moguće sprovesti za kratko vreme i u bilo kom trenutku. Ipak, za rutinske potrebe, predlažu se redovni kvartalni i godišnji izveštaji.

ZAKLJUČAK

Prve klinike za rani reumatoidni artritis pojavile su se početkom devedesetih godina prošlog veka u razvijenim zemljama, pretežno u EU. Njihov zadatak je bio naučnoistraživački rad i postavljanje smernica i standarda u lečenju. Ubrzo su narasli dokazi da je ovaj tip lečenja

pokazao velike prednosti u odnosu na rutinsku praksu, jer su bolesnici imali daleko povoljnije ishode u pogledu razvoja nesposobnosti, aktivnosti bolesti i deformacija zglobova. Klinike za rani artritis mogu se opisati kao „koronarne

jedinice za lečenje RA“. Kako se nesposobnost izazvana reumatoidnim artritisom može preduprediti pravovremenim lečenjem, klinike za rani artritis predstavljaju šansu za realan korak u popravljajući zdravstvenog stanja nacije.

LITERATURA

1. Isenberg DA., Maddison PJ, Woo P, Glass D, Breedveld FC, editors. Oxford Textbook of Rheumatology. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004.
2. St. Clair EW, Pisetsky DS, Haynes BF, editors. Rheumatoid Arthritis. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004.
3. Damjanov NS, Radunović GL, Stefanović D, Nedović J, Branković S. Reumatoidni artritis - Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 2005. <http://www.zdravlje.gov.rs/mz-uploads/dokumenta/Vodici/Reumatoidni%20artritis.pdf>
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Rheumatoid arthritis - The management of rheumatoid arthritis in adults, <http://guidance.nice.org.uk/CG79>, pp 228.
5. Gormley GJ, Steele WK, Gilliland A, et al. Can diagnostic triage by general practitioners or rheumatology nurses improve the positive predictive value of referrals to early arthritis clinics? Rheumatology Oxford. 2003;42:763-8.
6. Rigby AS, Wood PHN. The Lateral Metacarpophalangeal / Metatarsophalangeal Squeeze: An Alternative Assignment Criterion for Rheumatoid Arthritis. Scandinavian Journal of Rheumatology. 1991;20(2):115-120.
7. van Aken J, van Bilsen JH, Allaart CF, Huizinga TW, Breedveld FC. The Leiden Early Arthritis Clinic. Clin Exp Rheumatol. 2003; 21(5 Suppl 31): S100-5.
8. Emery P, Gough A. Why early arthritis clinics? Br J Rheumatol. 1991; 30: 241-2.
9. Klareskog L, Nordmark B, Lindblad S. On the organization of an early arthritis clinic. Clin Rheumatol 2001; 15(1): 1-15.
10. Fransen J, Moens HB, Speyer I et al. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2005; 64(9): 1294-1298.
11. Grigor C, Capell H, Stirling A et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TIC-ORA study): A single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004; 364(9430): 263-269.
12. Van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H et al. Diagnosis and course of early-onset arthritis: Results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. British Journal of Rheumatology. 1998; 37(10): 1084-1088.
13. Shipp JP (2009). Workload indicators of staffing need (WISN) – A manual for implementation, http://www.who.int/hrh/events/november_07/en/, pp125.
14. Kumar K, Daley E, Carruthers DM et al. Delay in presentation to primary care physicians is the main reason why patients with rheumatoid arthritis are seen late by rheumatologists. Rheumatology. 2007; 46(9): 1438-1440.
15. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. A 19-year study of radiographic progression. Arthritis & Rheumatism. 1998; 41(9): 1571-1582.
16. Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG et al. The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. Arthritis & Rheumatism. 2000; 43(12): 2762-2770.
17. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol 2005; 23(Suppl. 39): 14-18.

*S U M M A R Y**Institute of Rheumatology, Belgrade***PROGRAM FOR EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN SERBIA**

GORAN RADUNOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV

In Serbia there are about 36500 patients with rheumatoid arthritis (RA), and we can expect around 1825 new cases per year. Large proportion of patients is undiagnosed and not treated according national guidelines. Mean time to diagnosis in Serbia is 18 months, and is far from satisfactory. This situation is consequence of: unnecessary referrals of patients with osteoarthritis, short proposed examination time, and inappropriate delegation of activities in outpatient rheumatology clinics.

In the most of EU countries average duration of RA before diagnosis is 5-9 months. Due to serious delay in treatment of 18 months in Serbia, age-standardized DALY for RA per 100,000 inhabitants was 137 per year, which is almost 70% larger rate than in EU countries.

In some developed countries, problems in early diagnosis and treatment of RA patients, has been solved by adding another functional unit to hospitals and clinics, called Early Arthritis Clinic (EAC) with main aim to diagnose and treat patients with recently started RA.

To solve the problem in diagnostic delay these steps have been considered: reorganization of three major rheumatology centers, continuous awareness and education of population and general practitioners (GPs), close following-up of patients with early RA, transfer of consultant activities to rheumatology nurse, and formation of detailed research and quality-control database.

The analyses suggested that setting up 3 EAC in Serbia can be substantial improvement in service delivery. EACs should be designed for: rapid diagnostics of RA, patient education, measurement of disease activity, radiological and ultrasound progression, assessment of pain and disability, monitoring of therapy, and data collection. The EAC should consist of rheumatologists, rheumatology nurses, and database operators.

In order to reduce screening delay for RA, patient's flow (with suspected RA lasting no more than one year) through Serbian Healthcare system should be changed to enable direct access to rheumatology consultant if criteria for referral are fulfilled.

The goal of this reorganization of work is to provide fast diagnostics and immediate treatment of patients with early forms of RA, as the most important condition in rheumatology, which usually leads to severe disability. A number of randomized studies have showed strong evidences that early aggressive treatment can often change undesired outcome.

Key words: Rheumatoid arthritis burden in Serbia, Early arthritis clinic, Program for early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

¹ Institut za reumatologiju, Beograd² Medicinski fakultet, Beograd

SIMPTOMI DEPRESIJE KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

PREDRAG OSTOJIĆ¹, SLAĐANA ŽIVOJINOVIC¹, TAMARA REZA²,
NEMANJA DAMJANOV¹

KRATAK SADRŽAJ: Ispitani su učestalost i uticaj težine bolesti i pojedinih socijalno-ekonomskih faktora na ispoljavanje simptoma depresije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc). U istraživanje je uključeno 35 bolesnika (27 žena i 8 muškaraca), prosečne starosti 54 godine, prosečnog trajanja bolesti 7 godina i 6 meseci. Prisustvo simptoma depresije ispitano je pomoću srpske verzije Bekove skale za procenu depresivnosti. Prisustvo simptoma depresije kod bolesnika sa SSc ispitano je u odnosu na pol, starost, ekonomski status (zaposlen, nezaposlen, penzioner) i porodični status bolesnika (bračno stanje). Ispitivana je razlika učestalosti simptoma depresije u odnosu na trajanje bolesti, oblik bolesti (ograničena i difuzna SSc), kao i u odnosu na prisustvo pojedinih kliničkih manifestacija (restriktivnog poremećaja plućne ventilacije, plućne hipertenzije, ranica ili gangrene vrhova prstiju, oštećenja srca i bolova u zglobovima). U statističkoj obradi podataka korišćeni su χ^2 -test, Fischerov test tačne verovatnoće i Spearmanov test korelacije ranga. Simptomi depresije nađeni su kod 24/35 (68,6%) bolesnika sa SSc, i to značajno češće kod bolesnika sa dužim trajanjem bolesti (<7god / ≥7 god.: 58,3% / 90,9%, $p<0,05$), kod bolesnika ženskog pola (žene / muškarci : 77,8% / 37,5%, $p=0,03$), kao i kod bolesnika starijeg životnog doba (30-39 god / 40-49 god / 50-59 god / >60 god : 25,0% / 42,9% / 90,9% / 76,9%, $p<0,05$). Simptomi depresije su značajno češće ($p<0,05$) zabeleženi kod nezaposlenih bolesnika sa SSc (81,8%) i penzionera (65%), u poređenju sa zaposlenim bolesnicima (25%). Nije bilo razlike u učestalosti prisustva simptoma depresije u odnosu na porodični status. Simptomi depresije su značajno češće prisutni kod bolesnika sa jačim bolovima u zglobovima (koji su procenjeni skalom 0 - 10), u odnosu na bolesnike bez bolova ili sa manje izraženim bolovima (0-3 / 4-7 / 8-10 : 27,3% / 77,8% / 93,3%, $p<0,01$). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti simptoma depresije kod bolesnika sa ograničenim i difuznim oblikom bolesti (oSSc / dSSc : 66,6% / 69,6%, $p>0,05$), kod bolesnika sa i bez restriktivnog poremećaja plućne ventilacije (81,8% vs. 62,5%, $p=0,17$), sa i bez plućne hipertenzije (72,7% vs. 66,7%, $p=0,29$), sa i bez ranica ili gangrene na prstima (77,8% vs. 65,4%, $p=0,26$), i prisustva ili odsustva znakova oštećenja srca (66,6% vs. 68,9%, $p<0,36$). Zaključeno je da su simptomi depresije veoma često prisutni kod bolesnika sa SSc. Češće se javljaju kod žena, nezaposlenih i starijih bolesnika. Čini se da osim dužine trajanja bolesti i intenziteta bola, nijedna druga klinička manifestacija bolesti nije značajan faktor za ispoljavanje simptoma depresivnog stanja.

Ključne reči: sistemska skleroza, depresija, anksioznost

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 18-22

UVOD

Sistemska skleroza je hronična sistem-ska bolest vezivnog tkiva, u kojoj dolazi do povećanog stvaranja vlakana vanćelijskog veziva, i njihovog taloženja u zidove krvnih su-dova, kožu i unutrašnje ograne. Mnogi bolesni-ci imaju blaži oblik bolesti sa sklerodermnim promena ograničenim na prste šaka (sklerodak-tilija), dok kod nekih bolesnika kožne promene mogu da budu raširene, zahvatajući ruke, noge i trup. Bolesnici često imaju bolove u zglobo-vima (ređe artritis), fleksione kontraktуре prstiju šaka, kao posledicu fibroznog tendinitisa i ograničenje funkcijske sposobnosti.

Poremećaji raspoloženja su očekivani jer se sistemska skleroza, između ostalog, karak-teriše hroničnim bolom, određenim stepenom hendikepiranosti, deformitetima i promenom u izgledu bolesnika. Četiri nezavisna istraživa-nja sprovedena u Sjedinjenim Američkim Dr-žavama, Francuskoj i Japanu, pokazala su da je depresija prisutna kod 46-50% bolesnika sa sistemskom sklerozom (1-4).

Cilj ovog rada je bio da se ispita učestalost simptoma depresije kod bolesnika sistemskom sklerozom, te da se procene i uporede uticaji socio-ekonomskih faktora i težine bolesti na razvoj depresije kod ovih bolesnika.

BOLESNICI I METODE

U ovo istraživanje uključeno je 35 bolesnika sa sistemskom sklerozom (27 žena i 8 muškaraca), prosečne starosti 54 godine i prosečnog trajanja bolesti 7,5 godina, koji se leče u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Isključni kriterijum bila su prethodno dijagnos-tikovana psihijatrijska oboljena. Demografske karakteristike bolesnika prikazane su u tabeli 1. Simptomi depresije ispitani su uz pomoć Bekove skale za procenu depresivnosti (5,6). Upitnik sadrži 21 pitanje, a sva se odnose na najčešće simptome depresije: tuga, pesimizam, osećaj promašenosti, nedostatak zadovoljstva, osećanje krivice, iščekivanje kazne, nezado-

voljstvo sobom, samooptuživanje, suicidalne ideje, sklonost da se lakoraspлаče, razdražljivost, otuđenje od društva, neodlučnost, nezado-voljstvo sopstvenim izgledom, bezvoljnost, nesanica, umor/slabost, gubitak apetita, gubi-tak u telesnoj težini, preokupacija somatskim tegobama, gubitak energije. Na svako pitanje ponuđena su četiri odgovora. Bolesnik se opre-deljuje samo za jedan odgovor, koji se bodu-je na skali 0 - 3. Bekov indeks depresivnosti (BDI) izračunava se sabiranjem svih bodova.

Ispitali smo uticaj pola, starosti, ekonomskog statusa (zaposlen, nezaposlen, penzionisan), bračnog statusa, trajanja bolesti, oblika bolesti (ograničena i difuzna sistemska skleroza) i pojedinih kliničkih manifestacija bolesti (restriktivni poremećaj plućne venti-lacije, plućna arterijska hipertenzija, ranice na jagodicama prstiju šaka, oštećenje srca, bol) na razvoj simptoma depresije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Bolesnik je jačinu bola sam procenjivao na skali 0 - 10.

Tabela 1.
Demografske karakteristike bolesnika

Karakteristike		Broj bolesnika
Pol	ženski	27 (77,14%)
	muški	8 (22,86%)
Ekonomski status	nezaposlen	11 (31,43%)
	zaposlen	4 (11,43%)
	penzionisan	20 (57,14%)
Bračni status	udata/oženjen	26 (74,29%)
	neudata/neoženjen/penzionisan	9 (25,71%)
Oblik bolesti	ograničena SSc	23 (65,71%)
	difuzna SSc	12 (34,29%)
Prosečna starost bolesnika		54 godine
Prosečno trajanje bolesti		7,5 godina

REZULTATI

Simptomi depresije nađeni su kod 24/35 (68,6%) bolesnika. Najčešći simptomi depresije zabeleženi kod naših bolesnika bili su slabost (88,6%), preokupacija somatskim tegobama (80%), nedostatak energije (80%), nedostatak zadovoljstva (71,4%), tuga (62,9%) i nesanica (60%). Manje česti simptomi bili su isčekivanje kazne (22,9%) i nezadovoljstvo sobom (25,7%). Suicidalne ideje su se javljale kod 18,1% bolesnika.

Simptomi depresije zabeleženi su češće kod žena (žene : muškarci = 77,8% : 37,5%, p=0,03), starijih bolesnika (p<0,05), nezaposlenih i penzionisanih bolesnika (nezaposlen : penzionisan : zaposlen = 81,1% : 65,0% : 25,0%, p<0,05). Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti simptoma depresije u odnosu na bračni status bolesnika (udata/oženjen : neudata/neoženjen/udovica/udovac = 69,6% : 66,7%, p>0,05). Nije uočena razlika u učestalosti simptoma depresije kod bolesnika sa ili bez plućne arterijske hipertenzije, restriktivnog poremećaj plućne ventilacije, ranica na jagodicima prstiju šaka ili oštećenja srca. Simptomi depresije su češće nađeni kod bolesnika sa bolovima jačeg intenziteta (0-3 / 4-7 / 8-10 : 27,3% / 77,8% / 93,3%, p<0,001). Navedeni rezultati su prikazani u tabeli 2.

Tabela 2.
Uticaj socijalno-ekonomskih činioca i težine bolesti na razvoj simptoma depresije kod bolesnika sa sistemskom sklerozom

Faktor		Depresija		p
		n	%	
Pol	ženski	21/27	77,8%	p=0,03
	muški	3/8	37,5%	
Starost (god)	30-39	1/4	25,0%	p<0,05
	40-49	3/7	42,9%	
	50-59	10/11	90,9%	
	≥ 60	10/13	76,9%	
Ekonomski status	nezaposlen	9/11	81,8%	p<0,05
	zaposlen	1/4	25,0%	
	penzionisan	13/20	65,0%	

Bračni status	sam(a)	6/9	66,6%	NS
	u braku	18/26	69,2%	
Trajanje bolesti	< 7 godina	14/24	58,3%	p<0,05
	≥ 7 godina	10/11	90,9%	
Oblik bolesti	oSSc	16/23	69,6%	NS
	dSSc	8/12	66,7%	
FVC < 80%	da	9/11	81,8%	NS
	ne	15/24	62,5%	
Plućna hipertenzija	da	8/11	72,7%	NS
	ne	16/24	66,7%	
Ulceracije	da	7/9	77,8%	NS
	ne	17/26	65,4%	
Oštećenje srca	da	4/6	66,6%	NS
	ne	20/29	68,9%	
Bol	0 - 3	3/11	27,3%	p<0,01
	4 - 7	7/9	77,8%	
	8 - 10	14/15	93,3%	

DISKUSIJA

Mada se verovalo da centralni nervni sistem može biti oštećen u sistemskoj sklerozi (7), danas se zna da ova bolest retko zahvata mozak (8). Ipak, psihološki poremećaji su česti u sistemskoj sklerozi. Mi smo zabeležili značajne simptome depresije kod 68,6% naših bolesnika, što je nešto češće u poređenju sa sličnim istraživanjima u drugim zemljama. Na primer, u SAD simptomi depresije su nađeni kod 48-50% bolesnika, od toga je 17% bolesnika imalo umeren do težak stepen depresije (1,2). U Francuskoj je 34% bolesnika imalo blagu, 14% umerenu depresiju, dok je 3% bolesnika imalo veoma izražene simptome depresije. Blaga depresija je zabeležena kod 26% bolesnika sa sistemskom sklerozom u Japanu, a simptomi depresije težeg stepena nađeni su kod 20% obolelih. Verujemo da postoji razumno objašnjenje za veću učestalost simptoma depresije kod naših bolesnika. Istraživanje je rađeno u vreme izuzetno teških socijalnih i ekonomskih okolnosti u našoj zemlji, obeleženo građanskim ratom u prethodnoj deceniji i niskim životnim standardom stanovništva. Mišljenja smo da nepovoljni socijalni i ekonomski faktori povećavaju osećaj bespomoćnosti, beznadežnosti i straha od neiz-

vesne budućnosti. Ovo svakako može da doprinese razvoju depresije kako kod zdravih osoba, tako i kod bolesnika sa sistemskom sklerozom. Nažalost, nema pouzdanih podataka o prevalenciji depresije u opštoj populaciji Srbije, koja bi se mogla uporediti sa drugim zemljama i podržati našu pretpostavku. Našli smo značajnu povezanost simptoma depresije kod naših bolesnika sa socijalno-ekonomskim faktorima. Simptomi depresije su zabeleženi češće kod nezaposlenih i penzionisanih ispitanika (81,1%, odnosno 65,0%), nego kod zaposlenih bolesnika (25,0%). Simptome depresije našli smo češće kod žena (77,8%) nego kod muškaraca (37,5%), kao i kod starijih bolesnika.

Simptomi depresije su očekivani kod bolesnika sa sistemskom sklerozom, jer je bolest bolna, nepredvidiva, teško lečiva, uzrokuje promenu u izgledu bolesnika i određeni stepen hendikepiranosti. Suprotno očekivanjima, nismo našli značajnu razliku u učestalosti simptoma depresije kod bolesnika sa ograničenom i difuznom sistemskom sklerozom (69,9%, odnosno 66,7%). Simptomi depresije zabeleženi su podjednako često kod bolesnika sa ili bez plućne arterijske hipertenzije, restriktivnog poremećaja ventilacije, ranica na jagodicama prstiju šaka ili oštećenjem srca, što je u potpunoj saglasnosti sa nalazima drugih autora (1,2,4). Jedini simptom koji je bio značajno povezan sa simptomima depresije kod naših bolesnika bio je bol. Sve je više dokaza u literaturi, da se depresija razvija sekundarno kod bolesnika sa hroničnim bolom (10).

Naše istraživanje ima određena ograničenja, koja treba uzeti u obzir prilikom tumačenja re-

zultata. U cilju utvrđivanja simptoma depresije koristili smo Bekov upitnik, kojim bolesnici sami procenjuju prisustvo i jačinu simptoma depresije. Zbog toga možemo da govorimo samo o simptomima, a ne o definitivnoj dijagnozi depresije kod naših bolesnika. Moguće je da je učestalost simptoma depresije u našem i sličnim istraživanjima (1-4) donekle preceñena, jer je korišćeni upitnik osmišljen za procenu "primarne" depresivnosti, kod psihijatrijskih bolesnika bez značajnih organskih oboljenja. Upitnik sadrži pitanja o simptomima, koji mogu biti izazvani organskim oboljenjem, kao što su osećaj slabosti ili bol. Pored toga, gubitak apetita i gubitak u telesnoj težini kod bolesnika sa sistemskom sklerozom ne mora biti posledica poremećaja raspoloženja (depresivnosti), već neposredno posledica oštećenja digestivnog trakta.

ZAKLJUČAK

Simptomi depresije su česti kod bolesnika sa sistemskom sklerozom i svakako imaju nepovoljan uticaj na opšte stanje bolesnika. Psihološki faktori imaju veliki uticaj na uspešnost lečenja i kvalitet života bolesnika sa sistemskom sklerozom. Ovim bolesnicima neophodna je emocionalna podrška, ne samo od strane lekara i medicinskih sestara koji brinu o njemu, već i od strane članova porodice i poslodavca. Kod bolesnika sa umerenim i teškim stepenom depresije često je neophodna medikamentozna terapija antidepresivima, kao i pomoć psihoterapeuta.

LITERATURA

1. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1035-40
2. Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ et al. The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. *Pain* 2002; 95: 267-75
3. Legendre C, Allanore Y, Ferrand I, Kahan A. Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 408-11
4. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F et al. Frequency and analysis of factors closely associated with development of depressive symptoms in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2003; 30: 1782-7
5. I. Timotijević, V. Paunović. Instrumetni kliničke procene u psihijatriji. Naučna Knjiga, Beograd 1992: 94-100
6. Beck AT, Ward CH, Mendelson M et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 53-63
7. Stava Z, Stein J. Electro-encephalography in scleroderma. *Dermatology* 1961; 1234: 375-90
8. Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1984; 11: 480-3
9. Thombs BD, Hudson M, Taillefer SS et al. Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(4): 504-9
10. Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff H et al. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997; 13: 116-137

SUMMARY

¹*Institute of Rheumatology, Belgrade*

²*Medical Faculty, University of Belgrade*

SYMPTOMS OF DEPRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS

PREDRAG OSTOJIC¹, SLADJANA ZIVOJINOVIC¹, TAMARA REZA², NEMANJA DAMJANOV¹

The aim of this study was to assess symptoms of depression in patients with systemic sclerosis (SSc), and to estimate the impact of disease severity and socioeconomic factors on development of depression in SSc. Thirty five patients with SSc were included in this study. Symptoms of depression were evaluated using the Beck's Depression Inventory. We estimated the impact of gender, age, economic status, marital status, disease duration, disease subset (limited or diffuse) and some clinical features on development of depressive symptoms in patients with SSc. Symptoms of depression were found in 68.6% of patients, and were noticed more often in patients with longer disease duration, in female and older patients with SSc. Symptoms of depression were more common in unemployed and retired patients, than in employed subjects. No difference in depressive symptoms and anxiety was noticed in patients with limited and diffuse SSc, in patients with or without restrictive lung disease, pulmonary hypertension, finger-tip ulcers, and heart involvement. Symptoms of depression were associated with severe pain in our patients. We concluded that symptoms of depression were common in patients with SSc, and depend mostly on socioeconomic factors, disease duration and intensity of pain. But disease severity has no significant impact on development of depressive symptoms and anxiety in SSc.

Key words: systemic sclerosis, depression

¹Institit za reumatologiju, Beograd

²Institut za patologiju, Medicinski fakultet Beograd

³Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Medicinski fakultet, Beograd

PROCENA DIJAGNOSTIČKE TAČNOSTI ULTRASONOGRAFSKOG NALAZA PARENHIMSKE NEHOMOGENOSTI PLJUVAČNIH ŽLEZDA U PRIMARNOM SJÖGRENOM SINDROMU

VERA MILIĆ¹, RADMILA PETROVIĆ¹, IVAN BORIČIĆ², GORAN RADUNOVIĆ¹,
NADA PEJNOVIĆ¹, IVAN SOLDATOVIĆ³, NEMANJA DAMJANOV¹

KRATAK SADRŽAJ: Cilj rada je bio ispitivanje dijagnostičke tačnosti ultrasonografskog (US) nalaza parenhimske nehomogenosti pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS). Ispitivanje je obuhvatilo 115 bolesnika sa pSS, 44 bolesnika sa sekundarnim Sjögrenovim sindromom (sSS), 50 bolesnika sa simptomima suvoće očiju i usne duplje i 36 zdravih osoba. Ultrasonografski je ispitana veličina, ehogenost i nehomogenost parenhima, prisustvo fokalnih promena oba para pljuvačnih žlezda i izgled posteriorne ivice parotidnih žlezda. Stepnovanjem parenhimske nehomogenosti (0-3) pljuvačnih žlezda dobijen je US skor nehomogenosti (0-12). U obradi dobijenih podataka je korišćen statistički paket SPSS 11,5. Za određivanje dijagnostičke tačnosti US skora parenhimske nehomogenosti korišćena je ROC analiza.

Patološki US nalazi pljuvačnih žlezda su utvrđeni kod 107/115 (93,0%) bolesnika sa pSS, kod 12/44 (27,3%) bolesnika sa sSS, kod 25/50 (50,0%) bolesnika sa simptomima suvoće i kod 4/36 (11,1%) zdravih osoba. Učestalost patoloških US nalaza pljuvačnih žlezda bila je značajno veća kod bolesnika sa pSS u odnosu na kontrolne grupe ($p < 0,01$). Površina ispod ROC krive za US skor parenhimske nehomogenosti potvrdila je visoku dijagnostičku tačnost za pSS, $0,96 \pm 0,01$ (95%CI 0,94-0,99), sa odnosom senzitivnosti/specifičnosti (Sn/Sp) za parotidne žlezde 91%/83%, za submandibularne žlezde 93%/90%. Granična vrednost US skora parenhimske nehomogenosti za pSS je 6, sa najboljim odnosom Sp/Sn 90%/95%, pozitivnom predikcijskom vrednosti 72% i negativnom predikcijskom vrednosti 96%. US skor parenhimske nehomogenosti ≥ 6 koreliše sa pozitivnim nalazom biopsije ($p < 0,000$) i scintigrafije ($p < 0,00$). Velika učestalost patoloških US nalaza pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa pSS upućuju na US dijagnostiku kao korisnu dopunsku metodu vizuelizacije kod ovih bolesnika. Dobijeni rezultati ukazuju da novi US skor parenhimske nehomogenosti (0-12) ima visoku dijagnostičku tačnost i može poslužiti kao pojedinačni US kriterijum u dijagnostici pSS.

Ključne reči: Ultrasonografija, pljuvačne žlezde, Sjögrenov sindrom, parenhimska nehomogenost

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 23-31

Sjögrenov sindrom (SS) je hronično, sistemsko, autoimunsko oboljenje koje prvenstveno zahvata egzokrine žlezde te se smatra autoimunskom egzokrinopatijom. Osnovne kliničke manifestacije bolesti su suvoća očiju (kseroftalmija) i usne duplje (kserostomija), koje nastaju usled limfocitne infiltracije i destrukcije tkiva suznih i pljuvačnih žlezda. Bolest se javlja izolovano kada se naziva primarni Sjögrenov sindrom (pSS) ili udružena sa drugim autoimunskim bolestima (najčešće reumatoidni artritis i sistemski eritemski lupus), kada se radi o sekundarnom Sjögrenovom sindromu (sSS) (1). Bolest karakteriše prisustvo specifičnih autoantitela protiv jedarnih ribonukleoproteina, tj. anti Ro/SS-A i anti La/SS-B antitela, često udruženih sa reumatoidnim faktorom klase IgA (RF-IgA) (3). Kod 1/3 bolesnika sa Sjögrenovim sindromom prisutne su sistemske manifestacije bolesti koje uključuju artralgijske, artritis, Raynaud fenomen, vaskulitis, plućnu fibrozu, renalnu tubularnu acidozu, neuropatiju i sl. (4). Zbog raznovrsnosti kliničkog i imunološkog ispoljavanja bolesti, kao i mogućnosti preklapanja sa drugim reumatskim i autoimunskim bolestima, postavljanje dijagnoze Sjögrenovog sindroma je složen i višestepeni postupak. Za potvrdu očne komponente bolesti u vidu suvog keratokonjunktivitisa, koriste se Širmer i Rose Bengal test, dok je potvrda oralne komponente bolesti i dalje diskutabilna. Prema poslednjim klasifikacionim kriterijumima Američko-Evropske konsenzus grupe (AECG) iz 2002. godine, zahvaćenost pljuvačnih žlezda kod obolelih od pSS procenjuje se primenom parotidne sijalografije, sijaloscintigrafije, merenjem količine izlučene nestimulisane pljuvačke i biopsijom malih pljuvačnih žlezda donje usne (5). Među njima, histološko ispitivanje malih pljuvačnih žlezda i parotidna sijalografija su visoko specifične metode, koje se ne primenjuju u rutinskom kliničkom radu zbog invazivnosti, dok je sijaloscintigrafija visoko senzitivna i nedovoljna specifična dijagnostička procedura. Patološki scintigrami su prisutni kod obolelih od drugih bolesti, kao i kod zdravih osoba starije životne dobi (6-8).

Poslednjih godina uporedo sa brzim razvojem tehnologije, u vizuelizaciji pljuvačnih žlezda koriste se druge tehnike vizuelizacije kao kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR) i ultrasonografija (US) (9-12). Među njima, US pljuvačnih žlezda je posebno atraktivna kao korisna, lako dostupna i široko primenjiva metoda vizuelizacije pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom.

Prema podacima iz literature, specifičnost US pljuvačnih žlezda u dijagnostici SS kreće se u rasponu 82-100%, senzitivnost u rasponu 43-90% (13-18). Obostrana parenhimska nehomogenost je najznačajnija US karakteristika pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa SS, koja koreliše sa patološkim nalazima sijaloscintigrafije, sijalografije i biopsije malih pljuvačnih žlezda

Cilj ovog rada je bio ispitivanje učestalosti i procena dijagnostičke tačnosti pojedinačnih patoloških US nalaza pljuvačnih žlezda u odnosu na prihvaćene AECG klasifikacione kriterijume za dijagnozu pSS. U cilju egzaktno procene stepena parenhimske nehomogenosti pljuvačnih žlezda predložen je novi semikvantativni skor (0-12) kao pojedinačni dijagnostički US kriterijum za primarni SS.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je obuhvatilo 209 bolesnika pregledanih u Institutu za reumatologiju u Beogradu i 36 zdravih kontrola. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa pozitivnom anamnezom za hepatitis C, sarkoidozu, komorbiditet sa drugim sistemskim bolestima, prethodnom radijacionom terapijom vrata i glave, terapijom antiholinergicima i antidepresivima koji mogu imati uticaja na funkciju pljuvačnih žlezda.

Prikupljene su demografske karakteristike svih ispitanika, koji su popunjavali upitnik sa šest pitanja koja se odnose na prisustvo simptoma suvoće očiju i usne duplje. Pomenuti simptomi su gradirani po numeričkoj VAS skali 0-10. U dijagnostici suvog keratokonjunktivitisa korišćeni su Širmer i Rose Bengal test.

Zahvaćenost pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa sumnjom na pSS ispitana je pomoću US, sijaloscintigrafije i biopsije malih pljuvačnih žlezda donje usne. Bolesnicima sa sSS i zdravim kontrolama rađen je samo US pregled pljuvačnih žlezda.

Bolesnici sa pSS su ispunjavali AECG klasifikacione kriterijume za pSS, dok su preostali bolesnici sa simptomima suvoće i neispunjenim ostalim AECG kriterijuma činili kontrolnu, simptomatsku grupu. Bolesnici sa sekundarnim SS болоvali su od reumatoidnog artritisa prema ARA kriterijumima (19) sa pridruženim simptomima suvoće sluznica, dok je kontrolnu asimptomatsku grupu činilo 36 zdravih osoba.

LABORATORIJSKO ISPITIVANJE

Rutinske laboratorijske i imunološke analize su rađene svim bolesnicima sa sumnjom na pSS. Antinuklearna antitela (ANA, pozitivna kada je titar veći od 1/80) su rađena indirektnom imunofluorescencijom na Hep-2 ćelijama (Organtec Diagnostica Germany). Serumski IgM RF određivan je nefelometrijski (pozitivan kada je koncentracija veća od 55 IU/ml). Anti-Ro/SSA i anti-La/SSB At određena su ELISA metodom (Organtec Diagnostica, Germany).

SIJALOSCINTIGRAFIJA

Svim bolesnicima sa sumnjom na pSS rađena je sijaloscintigrafija pljuvačnih žlezda, sa radioaktivnim tehnecijum 99 Tc pertehnenatom. Razlika između maksimalne i minimalne ekskrecije nakon stimulacije vitaminom C, podeljena sa maksimalnim ekskrecijom, određuje ekskrecioni nivo, na osnovu kojeg je definisana normalna funkcija (ekskrecioni nivo $\geq 50\%$) ili disfunkcija (ekskrecioni nivo $< 50\%$).

HISTOPATOLOŠKO ISPITIVANJE

Biopsija malih pljuvačnih žlezda donje usne (LSG) rađena je po Daniels tehnici (20). Histopatološke promene su gradirane 0-IV po Mason-Chisholmovo (MC) skali. Step III i IV su definisani kao patološki nalaz, jer

označavaju prisustvo ≥ 1 fokusa na 4 mm² žlezdanog tkiva (fokus je definisan kao nakupina od ≥ 50 limfocita, plazmocita i histiocita).

ULTRASONOGRAFSKO ISPITIVANJE

Ultrasonografski pregled žlezda je obavljen na US aparatu (Voluson 739 Pro, General Electrics, USA) sa linearnom sondom visoke rezolucije 4–10 MHz. Ispitivane su US karakteristike oba para pljuvačnih žlezda, po metodologiji De Vita i sar. (13) i Hočevera i sar. (22). Analizirana je veličina, ehogenost i nehomogenost parenhima, prisustvo fokalnih promena i izgled posteriorne ivice parotidnih žlezda. Veličina pljuvačnih žlezda je uvećana ili smanjena u odnosu na normalne dimenzije (parotidne žlezde uzdužnog dijametra 25 ± 3 mm, submandibularne 12 ± 3 mm). Ehogenost parenhima žlezda je povećana u akutnoj ili smanjena u hroničnoj inflamaciji u odnosu na parenhim štitaste žlezde ili okolne strukture (mišići, potkožno masno tkivo i dr). Heterogenost parenhima svake žlezde gradirana je kao blaga, umerena i izražena (0-3), a njihovom sumacijom dobijen je novi US skor parenhimske nehomogenosti (0-12). Fokalne promene su opisane kao hipoehogena polja ili hiperehogene refleksije. Posteriorna ivica parotidnih žlezda (definisana kao ehogena ivica u odnosu na okolne strukture) je zadebljala i hiperehogena ili nevidljiva u krajnjim stadijumima bolesti.

STATISTIČKA ANALIZA

Prikupljeni podaci su svrstani u bazu podataka SPSS 11.5. U obradi dobijenih podataka je korišćen Student t-test, X² test i binarna logistička regresiona analiza. Izračunata je senzitivnost, specifičnost, karakteristika u odnosu na biopsiju pljuvačnih žlezda, kao dijagnostički „zlatni standard“ (23). Dijagnostička tačnost US skora nehomogenosti prikazana je preko ROC krivulje (24), poređenje optimalne granične vrednosti US skora sa kliničkim i laboratorijskim parametrima metodama regresione analize testa.

REZULTATI
Opšte karakteristike
bolesnika ispitivane grupe

U tabeli 1. su prikazane osnovne karakteristike bolesnika ispitivane grupe, uključujući dijagnostičke procedure za SS. Ispitivanje je obuhvatilo 115 bolesnika sa pSS, 44 bolesnika sa sSS udruženim sa reumatoidnim artritisom, 50 bolesnika sa simptomima suvoće koji nisu ispunjavali AECG kriterijume za dijagnozu pSS i 36 zdravih, asimptomatskih osoba. U grupi bolesnika sa pSS, 79 bolesnika (68,7%) imalo je pozitivan nalaz biopsije malih pljuvačnih žlezda (Gradus III i IV), dok u kontrolnoj simptomatskoj grupi nijedan bolesnik nije imao pozitivan biopsijski nalaz.

Tabela 1.
Opšte karakteristike bolesnika
ispitivane grupe

	Primarni SS	Sekundarni SS	Simptomatske kontrole	Asimptomatske kontrole
	n (%)			
Pol ž/m	109/6	43/1	45/5	30/6
Starost, god.	55,6	55,8	52,5	54,3
Raspon godina	21-78	32-74	27-76	30-74
Očni simptomi				
Da	107 (93)	40 (91)	46 (92)	0
Ne	8 (7)	4 (9)	4 (8)	36 (100)
Oralni simptomi				
Da	109 (94,9)	21 (47,7)	44 (88)	0
Ne	6 (5,2)	23 (52,2)	6 (12)	36 (100)
Keratoconjunctivitis sicca*				
Da	100 (87)	32 (72,7)	30 (60)	2 (5,6)
Ne	15 (13)	4 (9,2)	10 (20)	21 (58,3)
Nije urađena	0	8 (18,1)	10 (20)	13 (36,1)
Histopatološki nalazi malih pljuvačnih žlezda **				
Stepen I i II	31 (27)		22 (44)	
Stepen III i IV	79 (68,7)		0	
Negativan	5 (4,3)		28 (56)	
Nije rađen	0	44 (100)	0	36 (100)
Sijaloscintigrafija				
Pozitivna	66 (57,4)		2 (4)	
Negativna	49 (42,6)		48 (96)	
Nije rađena	0	44 (100)	0	36 (100)
Anti-Ro ili anti-La antitela ili oba				
Pozitivna	86 (74,8)	36 (81,8)	5 (10)	2 (5,5)
Negativna	29 (25,2)	8 (18,2)	45 (90)	24 (66,5)
Nisu rađena	0	0	0	10 (28)

* Rose Bengal ili Schirmer's test.
** Determisan kao focus score ≥ 1.

Analiza US karakteristika pljuvačnih žlezda

Strukturalne promene pljuvačnih žlezda su utvrđene kod 107/115 (93% bolesnika sa pSS, kod 12/44 (27,3%) sa sekundarnim SS, kod 25/50% bolesnika kontrolne simptomatske grupe i kod 4/36 (11,1%) asimptomatskih kontrola.

Patološki US parametri, uključujući veličinu, ehogenost i nehomogenost parenhima, fokalne promene i posteriornu ivicu parotidnih žlezda, češće su prisutni kod bolesnika sa pSS u odnosu na ostale kontrolne grupe (p<0,01). Povećana veličina, smanjena ehogenost i izražena nehomogenost parotidnih žlezda (p<0,05), uz povećanu ehogenost submandibularnih pljuvačnih žlezda, češće su utvrđene kod simptomatskih kontrola u odnosu asimptomatsku kontrolnu grupu. Poremećaj ehogenosti parotidnih žlezda je jedina US karakteristika češće prisutna kod bolesnika sa sSS u poređenju sa asimptomatskom kontrolnom grupom (p<0,05).

Parenhimska nehomogenost pljuvačnih žlezda

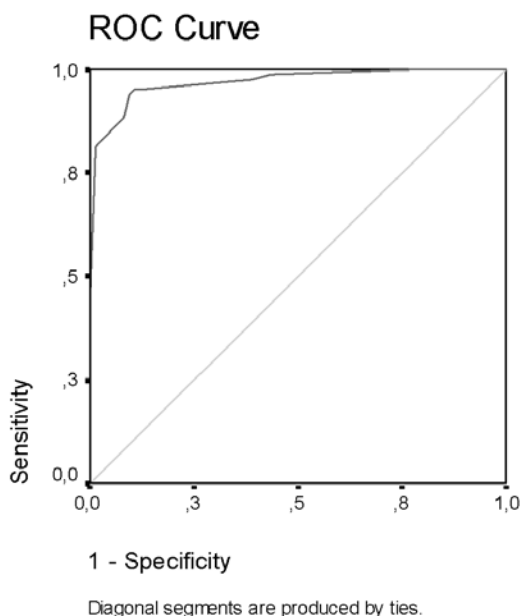
Među posmatranim US karakteristikama, utvrđeno je da parenhimska nehomogenost oba para pljuvačnih žlezda ima najveću dijagnostičku tačnost za SS, sa odnosom Sn/Sp 91/83% za parotidne i 93/90% za submandibularne pljuvačne žlezde (tabela 2).

Tabela 2.
Dijagnostička tačnost US karakteristika
pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa pSS

Abnormalnosti US karakteristika	Parotidne žlezde Sn(%)/Sp(%)	Submandibularne žlezde Sn(%)/Sp(%)
Veličina	55/76	46/89
Ehogenost	98/43	95/43
Nehomogenost	91/83	93/90
Fokalne promene	80/87	45/95
Posteriorna ivica	78/92	N/P

N/P: nije primenjivo

Korišćenjem ROC analize, utvrđena je visoka dijagnostička tačnost parenhimske nehomogenosti izražene preko US skora (0-12), u odnosu na biopsiju malih pljuvačnih žlezda kao “zlatni standard”. Površina ispod ROC krivulje za US skor parenhimske nehomogenosti visoko je značajna ($0,96\pm0,01$, 95% CI 0,94-0,99, $p<0,000$) (grafikon 1). Granična vrednost US skora nehomogenosti za pSS iznosi 6, na osnovu najboljeg odnosa Sp 90% i Sn 95%, sa PPV 72% i NPV 96% (tabela 3)



Grafikon 1.
ROC kriva dijagnostičke tačnosti US skora nehomogenosti (0-12)

AUC-ROC=0,96; 95% CI 0,94-0,99

Tabela 3.
Senzitivnost i specifičnost US skora nehomogenosti kod bolesnika sa pSS izračunata preko ROC krive prikazane na Grafikonu 1.

US skor nehomogenosti (0-12)	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)
1	100.0	20.00
2	100.0	22.00
3	98.80	57.00
4	97.50	62.00
5	95.00	89.00
6*	95.10	90.00
7	93.80	90.60
8	88.80	91.80
9	81.30	98.80
10	78.80	98.80
11	45.00	100.00
12	40.00	100.00

*optimalna granična vrednost

Udruženost parenhimske nehomogenosti sa kliničkim i laboratorijskim parametrima bolesti

Srednja vrednost US skora parenhimske nehomogenosti bila je statistički značajno veća kod bolesnika sa pSS u odnosu na kontrolnu, simptomatsku grupu (7,7; raspon 0-12 vs. 2,4; raspon 0-8; $p<0,01$). Kod 85/120 (71%) bolesnika sa pSS, utvrđen je US skor parenhimske nehomogenosti ≥ 6 , od kojih je patoloski sijaloscintigrafski nalaz imalo 58/85 (68,2%) ($p<0,000$) i pozitivan nalaz biopsije 75/85 (88,2%) bolesnika. Kod preostalih 35/120 (29,1%) bolesnika sa pSS utvrđen je US skor nehomogenosti < 6 , od kojih je patološki sijaloscintigrafski nalaz imalo 8/35 bolesnika (22,8%) i pozitivan nalaz biopsije 4/35 (11,4%). Između ove dve grupe bolesnika sa pSS, utvrđena je statistički značajna razlika u dužini trajanja bolesti (6,0 vs. 2,6 godina; $p<0,01$).

Logističkom regresionom analizom je utvrđeno da US skor ≥ 6 korelira sa patološkim biopsijom ($p < 0,000$), sijalocintigrafijom ($p < 0,000$), pozitivnim ANA ($p < 0,05$) i hematološkim poremećajima ($p < 0,05$). Nije utvrđena korelacija sa prisustvom artralgijsa ($p = 0,566$), artritisa ($p = 0,453$), Raynaud fenomena ($p = 0,079$), fibroze pluća ($p = 0,127$), neuropsihijatrijskih manifestacija ($p = 0,906$), pozitivnog RF ($p = 0,212$), anti Ro/SSa ($p = 0,357$) i anti La /SSB antitela ($p = 0,595$).

DISKUSIJA

Zbog nepostojanja pojedinačnog dijagnostičkog testa zadovoljavajuće validnosti, postavljanje dijagnoze primarnog Sjögrenovog sindroma je često složen proces. Prema revidiranim klasifikacionim AECG kriterijumima iz 2002. godine (5), zahvaćenost pljuvačnih žlezda u SS definisana je smanjenjem nestimulisanog protoka pljuvačke, difuznim sijaloektazijama na parotidnoj sijalografiji, odloženom akumulacijom i/ili eskrecijom kontrasta sijaloscintigrafijom i prisustvom fokalnog limfocitnog sijalodenitisa biopsijom malih pljuvačnih žlezda. Biopsija malih pljuvačnih žlezda ima visoku dijagnostičku specifičnost (91-94%) i prihvaćena je kao dijagnostički "zlatni standard" za SS (7,20,25), dok ostali finkcionalni testovi pljuvačnih žlezda imaju ograničenu senzitivnost i specifičnost (7). Sijaloscintigrafija je kao manje invazivna metoda korisna u ranim stadijumima bolesti (8). Ima visoku senzitivnost (70-80%), ali je niže specifičnosti (63%), zbog pojave patoloških scintigrafskih nalaza u drugim sistemskim bolestima i hroničnim rekurentnim sijalodenitismima (27). Osim strukturalnih promena pljuvačnih žlezda, na smanjenje pljuvačnog protoka utiču pol, životno doba ispitanika i pojedini faktori spoljne sredine, npr. tečna ishrana (28,29). U našem ispitivanju, od AECG preporučenih testova za ispitivanje pljuvačnih žlezda, bolesnici sa sumnjom na Sjögrenov sindrom podvrgnuti su biopsiji malih pljuvačnih žlezda donje usne i sijaloscintigrafiji.

Poslednjih godina se ispituje vrednost neinvazivnih metoda vizuelizacije pljuvačnih

žlezda kao alternativnih tehnika ispitivanja pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa suspektim SS (9-18,30). Među njima, US je posebno privlačna zbog široke dostupnosti, odsustva štetnog zračenja i osećaja nelagodnosti bolesnika. Prema dosadašnjim saopštenjima, dijagnostička senzitivnost US pljuvačnih žlezda za SS kreće se u rasponu 43-90%, specifičnost 84-100% (13,14,18,22). Varijabilnost dobijenih rezultata se može objasniti korišćenjem različitih setova klasifikacionih kriterijuma za dijagnozu i metodoloških postupaka, US aparata sa sondama različite rezolucije i neadekvatnom objektivnošću ispitivača pri interpretaciji nalaza, što je jedan od glavnih nedostataka ove dijagnostike.

Naše ispitivanje ukazuje na visoku dijagnostičku vrednost US pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa SS. Uznapredovale strukturalne promene žlezdanog parenhima nađene su kod 93% bolesnika sa pSS, značajno češće u odnosu na ostale ispitivane grupe. Kod bolesnika sa sSS udruženim sa reumatoidnim artritismom, utvrđeno je da su US promene žlezdanog parenhima slabijeg inteziteta u poređenju sa pSS. Dobijen nalaz je u saglasnosti sa rezultatima drugih istraživanja (31,32), koji ukazuju na slabiju limfocitnu infiltraciju egzokrinih žlezda i češće prisustvo kseroftalmije u odnosu na kserostomiju kod bolesnika sa sSS udruženim sa reumatoidnim artritismom.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da je parenhimska nehomogenost pljuvačnih žlezda najvažnija US karakteristika kod obolelih od pSS, što je u skladu sa rezultatima ranijih istraživanja (13,14,18,22). Parenhimska nehomogenost pokazuje najbolji odnos između senzitivnosti i specifičnosti 91%/83% za parotidne i 93%/90% za submandibularne pljuvačne žlezde. Korišćenjem MR tehnike potvrđena je korelacija US sa MR nalazima, kao i značaj parenhimske žlezdane nehomogenosti kao najrelevantnije US karakteristike za SS (10,30). Međutim, smatra se da samo evidentna, tj. umerena i izražena parenhimska nehomogenost imaju dijagnostički značaj za SS, jer se blaga nehomogenost može naći u kserostomijama druge etiologije ili se smatra varijantom fiziološkog nalaza. U našem ispitivanju, blaga nehomoge-

nost parenhima parotidnih i submandibularnih pljuvačnih žlezda je utvrđena najčešće kod bolesnika simptomatske kontrolne grupe (64% i 42%), kod bolesnika sa sSS (36% i 32%) i kod 17% asimptomatskih kontrola. Blaga nehomogenost žlezdanog parenhima kod simptomatskih kontrola smatra se varijantom fiziološkog nalaza ili početnom limfocitnom infiltracijom, tj. ranim stadijumima bolesti, što zahteva dalje praćenje bolesnika u pravcu razvoja SS. Kod bolesnika sa sSS blaga nehomogenost parenhima je najverovatnije uzrokovana manjom limfocitnom infiltracijom, što predstavlja odraz blage inflamacije žlezdanog tkiva. Diferencijalno dijagnostički, uzroci parenhimske nehomogenosti pljuvačnih žlezda mogu biti bakterijska infekcija, neoplazme, hronični sijalodinitis. Međutim, u ovim bolestima US promene su najčešće jednostrane, što je u suprotnosti sa obostranim promenama žlezdanog parenhima u SS. Virusne infekcije (hepatitis C, HIV, parotitis) i sarkoidoza uzrokuju oštećenje funkcije pljuvačnih žlezda sa simptomima suvoće koji imitiraju (mimikrija) SS. Međutim, patološki proces je uglavnom lokalizivan u parotidnim žlezdama, bez zahvatanja submandibularnih pljuvačnih žlezda (16,33).

Radi povećanja dijagnostičke tačnosti, predložili smo novi US skor parenhimske nehomogenosti (0-12), koji prikazuje ukupnu heterogenost parenhima pljuvačnih žlezda. Naša analiza ukazuje da bolesnici sa pSS imaju statistički visoko značajno veću vrednost US skora parenhimske nehomogenosti u odnosu na simptomatsku, kontrolnu grupu (7,7 vs. 2,4; $p < 0,01$) Dijagnostička tačnost novog skora, grafički prikazana preko površine ispod ROC krivulje, statistički je visoko značajna i ukazuje na veliku diskriminativnu moć testa. Granična vrednost US skora parenhimske nehomogenosti za dijagnozu pSS iznosi 6, što je određeno na osnovu najboljeg odnosa senzitivnosti/specifičnosti, 95%/90%. Kod bolesnika sa za pSS, utvrđena je pozitivna korelacija US skora nehomogenosti ≥ 6 sa patološkim nalazom biopsije, sijaloscintigrafije, pozitivnim antinuklearnim antitelima i dužim trajanjem bolesti, što potvrđuje njegovu dijagnostičku validnost.

Naši podaci su saglasni sa rezultatima prethodnih istraživanja koji preporučuju US kvantitativnu procenu u vidu skorova koji zbirno prikazuju posmatrane US karakteristike pljuvačnih žlezda. Novi predloženi US skor parenhimske nehomogenosti (0-12) pokazuje veću dijagnostičku tačnost za SS u odnosu na ranije predložene US skorove od raznih autora. Na primer, tako De Vita i sar. (13) su među prvima predložili US skor (0-6) sa senzitivnošću 88,8% i specifičnošću 84,6%. Nedavno, Wernicke i sar. saopštavaju da US evidentna parenhimska nehomogenost najmanje dve pljuvačne žlezde pokazuje specifičnost 96,1% i senzitivnost 63,0% (18). Međutim, Hočevar i sar. ispitivanjem i gradiranjem više US karakteristika preporučuju US skor (0-48) koji ima senzitivnost 59% i specifičnost 99% (22), dok US skor (0-16) preporučen od Salaffi i sar. pokazuje dijagnostičku senzitivnost 90% i specifičnost 53% (26). Nedavno, mi smo potvrdili visoku dijagnostičku tačnost US skora (0-48) preporučenog od strane Hočevara i sar. u ispitivanju oralne komponente kod bolesnika sa suspektim pSS (34).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da predloženi US skor parenhimske nehomogenosti (0-12) predstavlja validan dijagnostički kriterijum za pSS i može biti od koristi u diferencijalnoj dijagnozi bolesnika sa pSS u odnosu na bolesnike sa simptomima suvoće, sa ili bez pridružene reumatske bolesti. Međutim, ispitivanje samo jedne US karakteristike vodi ka mogućoj pojavi lažno pozitivnih dijagnoza SS. Sem toga, jedan od glavnih nedostataka US je subjektivnost ispitivača, te doprinos US skor parenhimske nehomogenosti treba razmotriti u kombinaciji sa ostalim US abnormalnostima i zadovoljenju AECG kriterijuma za SS.

U zaključku, treba istaći da smo, u ovom ispitivanju, potvrdili veliku učestalost patoloških US nalaza kod bolesnika sa pSS i visoku dijagnostičku tačnost novog US skora parenhimske nehomogenosti (0-12) za dijagnozu pSS. Naši rezultati predstavljaju doprinos naporima pojedinih istraživačkih grupa da se u AECG kriterijume, uvrsti i US kao dopunsku metodu u ispitivanju pljuvačnih žlezda kod bolesnika sa SS.

LITERATURA

1. Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:391–98.
2. Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas Ag, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome. Autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:127-34.
3. Peen E, Mellbye OJ, Haga H_J. IgA rheumatoid factor in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2009;38:46-9.
4. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JPA, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 296-304.
5. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjögren' syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum* 2002;61:554-58.
6. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116-21.
7. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S, European Community Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren' syndrome. The European Community Study group on diagnostic criteria for Sjögren syndrome. Sensivity and specificity of tests for ocular and oral involment in Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis* 1994;53:637–47.
8. Nishiyama S, Miawaki S, Yoshinaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjögren' syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:2470-74.
9. De Clerck LS, Corthouts R, Francx L, Brussaard C, De Schepper A, Vercruysse A, et al. Ultrasonography and computer tomography of the salivary glands in the evaluation of Sjögren's syndrome. Comparison with parotid sialography. *J Rheumatol* 1998;15:1777-81.
10. Macula E, Pokorny G, Kiss M, Voros E, Kovacs L, Kovacs A et al. The place of magnetic resonance and ultrasonographic examination of the parotid gland in the diagnosis and follow – up of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology Oxford* 2000;39:97–104.
11. Carroti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and colour doppler sonograhly of salivary glands in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2001;20:213-19.
12. Giuseppeti GM, Argalia G, Salera D, Ranaldi R, Danieli G, Cappelli M. Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome. *Eur J Radiol* 2005;54:225-32.
13. De Vita S, Lorenzon D, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echosonography in primary and secondary Sjögren' syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:351–56.
14. Salaffi F, Argalia G, Carotti M, Giannini FB, Palombi C. Salivary gland ultrasonography in the evaluation of primary Sjögren's syndrome. Comparison with minor salivary gland. *J Rheumatol* 2000;27:1229–36.
15. Yonetsu K, Takagi Y, Sumi M, Nakamura T, Eguchi K. Sonography as a replacement for sialography for the diagnosis of salivary gland affected by Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:276–77.
16. Macula E, Pokorny G, Rajtar M, Kiss I, Kovacs A, Kovacs L. Parotid gland ultrasonography as a diagnostic tool in primary Sjögren' syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:972-77.
17. Takashima S, Morimoto S, Tomiyama N, Takeuchi N, Ikezoe J, Kozuka T. Sjögren syndrome: comparason of sialography and ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 1992; 20:99-100.
18. Wernicke D, Hess H, Gromnica - Ihle E, Krause A, Schmidt A. Ultrasonography of salivary glands - a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:285-93.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
20. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren' syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984;27:147–56.
21. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary glands biopsy in Sjögren's syndrome. *J Clin Pathol* 1968; 21:656-60.
22. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):768–72.
23. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285-93.
24. Lasko AL, Baghwat JG, Zou KH, Machado LO. The use of receiver operating characteristics curves in biomedical informatics. *J Biomed Inform* 2005; 38:404-415.
25. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, Pillemer SR. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of heathy volunteers. *Arthritis Rheum* 2002; 47:520-4.
26. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren' syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1244-49.
27. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO et al. Xerostomia in Sjögren' syndrome.: an evaluation of sequential salivary scintigraphy. *J Am Med Assoc* 1971; 216: 2109-16.
28. Hauge AJ, Peen E, Hulten B, Johannessen AC, Brun JG, Halse AK et al. Estimation of the prevalence of primary

- Sjögren's syndrome in two age-different community-based population using two sets of classification criteria: the Hordaland Health Study. *Scand J Rheumatol* 2008;37:30-4.
29. Peen E, Haga HJ, Haugen AJ, Kahrs GE, Haugen M. The effect of a liquid diet on salivary flow in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 2009; 37:236-7.
 30. Niemela R, Takalo R, Paakko E, Suramo I, Paivansalo M, Salo T et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:875-9.
 31. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:203-5.
 32. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;46:286-9.
 33. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitrou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex: Sarcoidosis. *J Rheumatol* 1989; 16:1548.
 34. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Marinkovic-Eric J, Radunovic GL, Jeremic PD, Pejnovic NN, Damjanov NS. Diagnostic value of salivary glands ultrasonographic scoring system in primary Sjögren's syndrome: a comparison with scintigraphy and biopsy. *J Rheumatol* 2009;36:1495-500.

S U M M A R Y

DIAGNOSTIC ACCURACY OF ULTRASONOGRAPHIC PARENCHYMAL INHOMOGENEITY OF SALIVARY GLANDS IN PATIENT WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

VERA MILIĆ¹, RADMILA PETROVIĆ¹, IVAN BORIČIĆ², GORAN RADUNOVIĆ¹, NADA PEJNOVIĆ¹, IVAN SOLDATOVIĆ³, NEMANJA DAMJANOV¹

To evaluate diagnostic accuracy of ultrasonographic (US) parenchymal inhomogeneity of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). This study involved 115 patients with pSS, 44 patients with secondary Sjögren's syndrome (sSS), 50 patients with sicca symptoms and 36 asymptomatic controls. Sonographic evaluation included assessment of glandular size, parenchymal echogeneity and inhomogeneity, the focal changes of both pair salivary glands and the posterior borders of parotid gland. The US scoring (0-12) was obtained by summation of the grades of parenchymal inhomogeneity (0-3) for each of parotid and submandibular glands. Statistical analysis was done using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 11.5. AUC-ROC was employed to evaluate its diagnostic accuracy. US structural changes of salivary glands were detected in 107/115 (93,0%) patients with primary SS, in 12/44 (27.3%) with secondary SS, in 25/50 (50.0%) with sicca symptoms and in 4/36 (11,1%) asymptomatic controls. Abnormal US features of salivary glands were significantly more frequent in patients with primary SS compared to control groups ($p < 0,01$). The area under ROC curve was $0,96 \pm 0,01$ (95% CI 0,94-0,99) and setting the cut-off US inhomogeneity score at 6 yielded 90,0% specificity and 95,1% sensitivity, with a positive predictive value of 72% and negative predictive value of 96%. The cut-off point of US inhomogeneity score at 6 for pSS, with the best ratio sensitivity/ and specificity, 95%/90%, a positive predictive value of 72%, a negative predictive value of 96%. US inhomogeneity score 6 was strongly associated with positive salivary gland scintigraphy ($p < 0,00$) and biopsy results ($p < 0,000$). These results indicate that US is very useful method in visualizing salivary gland abnormalities in pSS. US inhomogeneity score (0-12) has high diagnostic accuracy and can be very useful single US criterion in diagnosis pSS.

Key words: Ultrasonography, Salivary glands, Sjögren's syndrome, Parenchymal inhomogeneity

Institut za reumatologiju, Beograd

PROCENA TELESNOG SASTAVA DXA METODOM KOD BOLESNICA SA SISTEMSKOM SKLEROZOM

NIKOLA GAVRILOV, NADA PILIPOVIĆ, KATARINA SIMIĆ -PAŠALIĆ, GORAN RADUNOVIĆ,
NEMANJA DAMJANOV, SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Klasični opisi bolesnika sa sistemskom sklerozom (SSc) uglavnom podrazumevaju prikaz osobe sa značajnim smanjenjem telesne mase i mineralne koštane gustine, ali je nedovoljan broj studija koje su ovaj stav pokušale i objektivno da dokažu. Cilj je bio da se ispita telesni sastav i mineralna koštana gustina bolesnica sa SSc i uporedi sa zdravim ženama. Bolesnici i metode: Ispitivan je telesni sastav 30 bolesnica sa SSc, prosečnog trajanja bolesti $9,1 \pm 6,8$ god, prosečne starosti $58,8 \pm 5,6$ god. i 30 zdravih žena, prosečne starosti $60,1 \pm 6,4$ god. Za procenu telesnog sastava korišćen je DXA Lunar Advance Prodigy aparat sa modelom tri telesna odeljka (koji određuje količinu i distribuciju masnog tkiva, mineralnog sadržaja i nemasnog tkiva). Rezultati: Utvrđena je statistički značajna razlika u Body Mass Indexu (BMI) između bolesnica sa SSc i kontrolne grupe ($25,2 \pm 5,1$ vs. $28,9 \pm 5,5$; $p < 0,005$), kao i ukupnoj masi ($65,7 \pm 13,7$ kg vs $72,6 \pm 24,2$ kg; $p < 0,03$), procentu androidne gojaznosti ($42,2\% \pm 9,9$ vs. $46,4\% \pm 9,7$, $p < 0,042$), odnosu androidne i ginoidne gojaznosti ($0,857 \pm 0,158$ vs $0,953 \pm 0,184$, $p < 0,008$) i količine nemasnog tkiva ($37,3 \pm 5,1$ vs. $40,1 \pm 4,2$; $p < 0,02$). Nije bilo razlike u sadržaju masnog tkiva i minerala, kao ni u odnosu masnog tkiva u ekstremitetima i trupu prema ukupnoj količini masnog tkiva u telu. Nije nađena statistički značajna razlika u BMD i T-skoru na lumbalnoj kičmi, kao ni u BMD i T-skoru na kuku između dve grupe. Zaključak: Nasuprot tradicionalnom opisu i uobičajenom mišljenju, BMI i procenat masnog tkiva ukazuju na prisustvo prekomerne telesne mase ($BMI > 24,9$) kod bolesnica sa SSc. Ovo je, verovatno, posledica ranijeg otkrivanja bolesti i ranijeg započinjanja lečenja. Niže vrednosti BMI i ukupne telesne mase, u odnosu na kontrolnu grupu, posledica su smanjenja količine nemasnog tkiva, što je, najverovatnije, posledica ishemijske usled difuzne mikroangiopatije, ali se ne mogu isključiti ni drugi faktori.

Ključne reči: Sistematska skleroza, DXA, telesni sastav, BMD, T-skor

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 32-35

UVOD

Sistemska skleroza (SSc) je hronično sistemsko oboljenje u kome dolazi do oštećenja sitnih krvnih sudova kože i unutrašnjih organa, aktivacije imunskog sistema koji učestvuje u oštećenju krvnih sudova i tkiva i istovremeno podstiče pojačano stvaranje vlakana vanćelijskog veziva i njihovo taloženje u zidovima krvnih sudova, kože i unutrašnjim organima. Klasični opisi bolesnika sa sistemskom sklerozom uglavnom podrazumevaju prikaz osobe sa značajnim sman-

jenjem telesne mase, međutim, mali je broj studija koje su, ovo smanjenje, pokušale i da objektivno dokažu. Iako pojedini autori navode da SSc može biti nezavisni faktor za sniženu mineralnu koštanu gustinu (BMD) i osteoporozi (1-3), još uvek nema dovoljno čvrstih dokaza koji bi potvrdili ovu pretpostavku (4), a neke studije govore i protiv nje (5). U autoimunskim bolestima kakva je SSc, aktivirane T ćelije prekomerno proizvode proinflamatorne citokine koji mogu da utiču na koštani metabolizam. Interleukin-17, koji je povišen u SSc, indukuje ekspresiju aktiva-

tora receptora NF- κ B liganda (RANKL- ključni molekul aktivacije osteoklasta) na Th17 ćelijam, i to može voditi koštanom gubitku. Telesni sastav, tj. količina masnog i/ili nemasnog tkiva (za koje se pretpostavlja da su redukovani u SSc), takođe mogu doprinosti koštanom gubitku kroz mogući efekat citokina-leptina koji se stvara u masnom tkivu, za koji postoje podaci da ima pozitivan efekat na BMD (6-9). Nedovoljna apsorpcija kalcijuma iz intestinalnog trakta bolesnika sa SSc može dalje doprineti smanjenju koštane gustine, kao i upotreba kortikosteroida i smanjena fizička aktivnost.

DXA uređaji se danas sve više koriste za određivanje telesnog sastava u kliničke i eksperimentalne svrhe, jer je ova metoda neinvazivna, bezbedna, brza i jednostavna, a pri tom tačna i precizna.

CILJ RADA

Cilj rada je bio da se ispita telesni sastav i mineralna koštana gustina bolesnica sa sistemskom sklerozom i uporedi sa grupom zdravih žena.

BOLESNICI I METODE

U studiju je uključena grupa od 30 bolesnica sa SSc (grupa I) kojima je dijagnoza postavljena u Institutu za reumatologiju u Beogradu i grupa od 30 zdravih (grupa II), postmenopauznih žena. Prosečna starost bolesnica je bila $58,8 \pm 5,6$ godina, a zdravih žena $60,1 \pm 6,4$ godine (nije statistički značajna razlika). Prosečno trajanje bolesti iznosilo je $9,1 \pm 6,8$ godina (min 1, max 26 godina). Za procenu telesnog sastava, T-skora na lumbalnoj kičmi i kuku korišćen je DXA Lunar Advance Prodigy aparat sa modelom tri telesna odeljka (masno tkivo, nemasno tkivo- pre svega mišići i mineralni sadržaj). Androidni, tj. muški tip distribucije masnog tkiva podrazumeva raspored masnog tkiva oko abdomena, grudnog koša i abdominalnih organa (tzv. “jabučast” tip gojaznosti), dok je kod ginoidnog tipa masno tkivo raspoređeno u glutealnoj regiji, predelu kukova i butina (“kruškast” tip gojaznosti).

Posebno je analiziran odnos indeksa telesne mase (BMI), količine masnog i nemasnog tkiva, kao i BMD između dve grupe ispitanica. U analizi dobijenih rezultata korišćen je Studentov t-test za nezavisne uzorke.

REZULTATI

Tabela 1.

Prikaz praćenih parametara u grupi bolesnica (grupa I) i grupi zdravih žena (grupa II)

	I grupa	II grupa	p
BMI	25,2	28,9	<0,005
Ukupna masa (kg)	65,7	72,6	p< 0,03
Količina nemasnog tkiva	37,3	40,1	p<0,02
Količina masnog tkiva	26,2	30,3	nz
Mineralni sadržaj	2,24	2,22	nz
Procentualni udeo masnog tkiva (%)	40,2	42,0	nz
Odnos masnog tkiva ekstremiteta/ukupno masno tkivo	0,37	0,35	nz
Odnos masnog tkiva trupa/ukupno masno tkivo	0,5	0,5	nz
Odnos androidna/ginoidna gojaznost	0,857	0,953	<0,008
Androidna gojaznost (kg)	42,2	46,4	<0,042

Normalna koštana gustina je nađena kod 13 bolesnica sa SSc i 9 zdravih žena, snižena koštana gustina (osteopenija) kod 12 bolesnica i 14 zdravih, a osteoporoza kod 5 bolesnica i 7 zdravih žena. Nije nađena statistički značajna razlika u BMD (p=0,312) i T-skoru (p=0,543) na lumbalnoj kičmi, kao ni u BMD (p=0,314) i T-skoru (p=0,426) na kuku između dve grupe.

ZAKLJUČAK I DISKUSIJA

Iako u grupi bolesnica postoji značajno niži BMI i ukupna telesna masa u odnosu na kontrolnu grupu, obe vrednosti, kao i procenat masnog tkiva se nalaze iznad opsega normalne telesne mase (BMI>24,9kg/m²). Ovo je, verovatno, rezultat ranijeg otkrivanja bolesti i ranijeg započinjanja lečenja. Niže vrednosti BMI i ukupne telesne mase u odnosu na kontrolnu grupu posledica su smanjenja količine nemasnog tkiva, što je u skladu sa rezultatima drugih au-

tora. Ovo je, najverovatnije, posledica ishemije usled difuzne mikroangiopatije, ali se ne mogu isključiti ni drugi faktori, kao što je smanjena fizička aktivnost, zahvaćenost bubrega i uticaj terapije. Ovakav nalaz naglašava potrebu za preduzimanjem mera za sprečavanje gubitka nemasnog tkiva, pre svega pospešivanje veće fizičke aktivnosti bolesnika. Razlika u procentu androidne gojaznosti i odnosu androidne i ginoidne gojaznosti između bolesnika sa SSc i zdravih kontrola, zahteva dalje ispitivanje.

Nasuprot nekim autorima, nije nađena razlika u BMD i T-skoru na L kičmi i kuku, ali ova razlika može poticati i od razlike u ispitivanim grupama i metodološkom pristupu. Nekoliko studija je do sada pokušalo da pronađe

poremećaj metabolizma kalcijuma i promene u markerima koštanog metabolizma kod bolesnika sa SSc, ali većina u tome nije uspela, čak ni kod bolesnika sa opsežnom kalcinozom potkožnog tkiva. Urinarni piridinolin cross-link (10) je jedini marker koštanog metabolizma za koji je pokazano da je izmenjen u ovoj bolesti, ali se ne zna da li je ovo posledica poremećaja u metabolizmu vezivnog tkiva ili pojačane resorpcije koštanog tkiva. Zbog toga je neophodno sprovođenje longitudinalnih studija koje bi pokazale vezu između SSc i smanjene koštane gustine i koje bi dale odgovor na pitanje da li je SSc nezavistan faktor rizika za nastanak osteoporoze.

LITERATURA

1. Souza RBC, Borges CTL, Takayama L, Aldrichi JM, Pereira RMR. Systemic sclerosis and bone loss: the role of the disease and body composition. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 384-87.
2. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 326-7.
3. Christman R, Takayama L, Borges C. Low lean body mass is associated with osteoporosis in systemic sclerosis (SSc). In: 68th Annual Scientific Meeting American College of Rheumatology, de 16 a 21 de outubro, 2004, San Antonio, Texas. *Revista Brasileira de Reumatologia*. São Paulo: Etcetera Editora de Livros e Revistas, 2004. v. 44. p. 500-1.
4. Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34(4): 678-82.
5. Marques-Neto JF, Baross PDS, Samara AM. Impact of systemic sclerosis spectrum on bone mineral density in 148 Brazilian women. *Osteoporos Int* 2007; 18 (suppl. 1): S171.
6. Thomas T, Burguera B, Melton L LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL et al. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 2001; 29: 114-20.
7. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 456-8.
8. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Collier GR, Ball MJ, Ugoni AM et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1884-7.
9. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzaoka M, Yano S et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 341-7.
10. Istok R, Czirjak L, Lukac J, Stancikova M, Rovensky J. Increased urinary pyridinoline cross-link compounds in patients with systemic sclerosis and Raynaud phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40: 140-46.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

BODY COMPOSITION ESTIMATED BY DXA SCAN IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

NIKOLA GAVRILOV, NADA PILIPOVIĆ, KATARINA SIMIĆ-PAŠALIĆ, GORAN RADUNOVIĆ,
NEMANJA DAMJANOV, SLAVICA PAVLOV-DOLIJANOVIĆ

Classic description of patients with systemic sclerosis (SSc) usually defines them as lean persons with significantly decreased body weight. Surprisingly, there are few studies who actually tried to prove this widely accepted opinion. Aim: To investigate body composition in patients with SSc and to compare it with healthy controls. Patients and methods: Body composition was estimated in 30 postmenopausal patients with SSc, disease duration 9.1 ± 6.8 yrs, age 58.8 ± 5.6 yrs and 30 healthy female, age 60.1 ± 6.4 . No difference in age between groups was found. For body composition measurement Lunar Advance Prodigy scan with estimation of three compartments (fat and lean tissue and bone mineral content) was used. Results: Significant difference between group with SSc and healthy controls was found in Body Mass Index (BMI) (25.2 vs. 28.9, $p < 0.005$), total weight (65.7 kg vs. 72.6 kg, $p < 0.03$), android fat tissue quantity (42.2 kg vs. 46.3 kg, $p < 0.042$), android/ginoid fat tissue ratio (0.857 vs. 0.953, $p < 0.008$) and amount of lean tissue (37.3 kg vs. 40.1 kg, $p < 0.02$). There was no difference in total quantity and percentage of fat tissue, trunk/whole body fat and extremities/whole body fat ratio, as well as in bone mineral content (BMC) between groups. No significant difference between BMD and T-score on lumbar spine, nor BMD and T-score on femoral neck were found between SSc patients and controls. Conclusion: Despite traditional opinion, BMI and percentage of fat tissue indicate that patients with SSc are overweight. This is, probably, consequence of earlier diagnosis with mild cases recognition and early treatment introduction. Lower values of BMI, total weight and amount of lean tissue compared to healthy controls suggest possible role of diffuse ischemia as a consequence of microangiopathy, but other factors may contribute to this. Difference in percentage of android tissue and android/ginoid fat tissue ratio demands further investigation, as well as founding of equal BMC between groups.

Key words: systemic sclerosis, DXA, body composition, BMD, T-score

¹Institut za reumatologiju, Beograd²Zavod za zdravstvenu zaštitu radnika železnice Srbije

OSTEOPOROZA I PRELOMI NASTALI ZBOG OSTEOPOROZE KOD STANOVNIKA SRBIJE - PILOT STUDIJA

KATARINA SIMIĆ-PAŠALIĆ¹, NIKOLA GAVRILOV¹,
JELENA VASIĆ², NADA PILIPOVIĆ¹

KRATAK SADRŽAJ: Osteoporoza (OP) je asimptomatska bolest i najčešće se prepozna tek po ispoljavanju svoje komplikacije-preloma. Incidenca i prevalenca OP u Srbiji nije poznata. Radna grupa za OP, Udruženja reumatologa Srbije sprovedla je pilot istraživanje tokom perioda mart-septembar 2007. godine, sa ciljem utvrđivanja učestalosti OP, kliničkih i subkliničkih preloma kod stanovnika Srbije, a istovremeno je sprovedeno istraživanje učestalosti OP i preloma kod osoba sa prisutnim kliničkim faktorima rizika za OP, koje su osteodenzitometrijski na centralnom skeletu (DXA) pregledane u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika „Železnice Srbije“ u Beogradu, na aparatu Hologic Discovery. Ispitano je 2475 osoba (1784 žena) starijih od 50 godina, pri rutinskoj poseti lekaru, koje su zamoljene da odgovore na jednostavan upitnik, kao i 2026 osoba (1992 žene) koje su upućene na DXA pregled. Među stanovnicima Srbije koji su imali osteodenzitometrijski nalaze OP je nađena kod 28% žena i 5,6% ispitanih muškaraca. Učestalost preloma bila je 11 % (1,3% subklinički prelomi pršljenova) kod žena i 5,56% (0,7% subklinički prelomi pršljenova) kod muškaraca i povećavala se sa godinama starosti. Među osobama sa kliničkim faktorima rizika, osteodenzitometrijski je OP nađena kod 35% žena i 32,4% muškaraca, kliničkih preloma je bilo kod 22,9% žena i 17,5% muškaraca, učestalost se povećavala sa starošću ispitanika. Oko 37% preloma je nađeno kod žena koje prema DXA nalazu nisu imale OP.

Ključne reči: osteoporoza, osteoporotični prelom, osteodenzitometrija

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 36-41

UVOD

Osteoporoza (OP) je sve značajniji zdravstveni i ekonomski problem u celom svetu i ima karakter tihe epidemije zbog svoje masovnosti (smatra se da 10% svetske populacije boluje od osteoporoze) i odsustva upadljivih simptoma i znakova u kliničkoj slici bolesti. Prema podacima iz brojnih epidemioloških studija osteoporoza je jedan od najčešćih uzroka oboljevanja i smrti kod starijih, prevazilazeći po učestalosti i troškovima lečenja kardiovaskularne bolesti, a i najučestalije malignitete, kao što je karcinom dojke(1). Ovo stanje karakteriše niska koštana masa, što vodi povećanju rizika za prelome kosti, pre svega pršljenova, kuka, podlaktice.

Posledice koje prelomi imaju u sferi morbiditeta, mortaliteta i troškova lečenja odredile su smanjenje incidence preloma kao osnovni cilj kome su podređeni preventivni, dijagnostički i terapijski pristup osteoporozi.

Osteoporoza se ispoljava u dva osnovna klinička entiteta. Jedan je snižena koštana masa, ali bez simptoma, drugi je kliničko ispoljavanje preloma različitih lokalizacija. Osteoporotični prelom duge kosti je najčešće prouzrokovao slabijom traumom, očigledan, bolan i obično praćen dislokacijom koštanih okrajaka (2). Dakle, ne prolazi neprimećeno. Nasuprot tome, najčešći osteoporotični prelomi-prelomi kičmenih pršljenova, događaju se i bez traume i bez dislokacije, često i bez akutnog bolnog

sindroma. Prema podacima Internacionalnog udruženja za osteoporozu (International Osteoporosis Foundation-IOF), oni čine polovinu svih osteoporotičnih preloma kod žena u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), a godišnja incidenca osteoporotičnih preloma je 1 na 500000 stanovnika (3), što čini 1,5 miliona preloma godišnje. I muškarci imaju osteoporozu i njene komplikacije, ali sa manjom učestalošću. Prema nekim epidemiološkim podacima, 40% žena i oko 13% muškaraca u SAD, starijih od 50 godina, doživeće prelom kuka, pršljena ili podlaktice, tokom ostatka života (4).

S obzirom da oko 80% obolelih od osteoporoze ima postmenopauznu ili senilnu, retko idiopatsku, dakle primarnu generalizovanu osteoporozu, u kojoj koštani gubitak postoji bez manifestacija drugih bolesti koje bi skrenule pažnju na tihi patološki proces u pozadini, rano otkrivanje i rano lečenje je nezamenljivo u sprečavanju njenih posledica, povećanom mortalitetu i komorbiditetu koji ih prati.

Osteodenzitometrija - merenje koštane gustine (bone mineral density-BMD) najpouzdanije je sredstvo za procenu koštane mase. Postoji snažna negativna korelacija između koštane mineralne gustine i preloma, sniženje BMD za 1 standardnu devijaciju (SD) vodi ka povećanju rizika za prelom 1,4-2,6 puta u zavisnosti od mesta meranja i tipa preloma (5). Što je niža koštana masa, to je manja trauma potrebna da uzrokuje prelom kosti. Do danas je razvijeno više denzitometrijskih tehnika, ali se zlatnim standardom za merenje koštane gustine smatra dvoenergetska apsorpciometrija X zracima (DXA), pri čemu najpouzdanije podatke o koštanoj gustini i najbolju prediktivnu vrednost za prelome daje merenje na L1-L4 segmentu kičmenog stuba ili vratu butne kosti⁶. Osobe čija koštana gustina odgovara T-scor-u nižem od -2,5 SD u odnosu na mlade zdrave osobe uzrasta 20-30 godina referentne baze podataka (NHANES III), klasifikuju se kao osteoporoza.

Merenje BMD ima visoku specifičnost, ali nisku senzitivnost za predviđanje rizika za prelom, a novije studije su pokazale da se većina preloma događa kod osoba koje imaju osteopeniju (T-score između -1 i -2,5 SD) (7).

To je uglavnom zbog uticaja kliničkih faktora rizika na prelom, koji povećavaju rizik, nezavisno od uticaja na koštanu mineralnu gustinu, a najsnažniji između ostalih su starost i prisustvo prethodnog preloma, prelom kuka kod srodnika prve linije, upotreba glikokortikoida, prisustvo reumatoidnog artritisa, nizak indeks telesne mase, redovno konzumiranje alkoholnih pića itd. Rizik za prelom se može izraziti kao verovatnoća da se isti dogodi u narednih 10 godina, dat kao procenat ili odnos šansi. Jednostavno se izračunava pristupom sajtu <http://shef.ac.uk/FRAX>.

CILJ

Ispitivanje učestalost osteoporoze i osteoporotičnih preloma kod stanovnika Srbije i odnosa koštane mineralne gustine i preloma kod osoba upućenih na osteodenzitometriju zbog prisutnih faktora rizika za osteoporozu.

ISPITANICI I METODE

Ispitana je učestalost osteoporoze, sniženje koštane gustine i osteoporotičnih preloma kod nasumično odabranih osoba starijih od 50 godina, koje su posećivale lekare u različitim ustanovama zdravstvene zaštite u periodu mart-septembar 2007. godine. Prikupljeni su podaci od ukupno 3222 (2220 žena, 1000 muškaraca, starosti 20-92 godine), a u dalju analizu je iz poznatih razloga uključeno 2475 osoba (1784 žena i 691 muškarac), starijih od 50 godina, pri čemu su svi bili zamoljeni da odgovore na upitnik sa 4 pitanja: 1. da li im je ispitivana koštana gustina 2. Kakav je nalaz koštane gustine 3. da li su imali prelom kosti pri manjoj traumi i 4. da li su imali radiološkim pregledom kičmenog stuba potvrđeni prelom nekog od kičmenih pršljenova, za koji do tog pregleda nisu znali da postoji.

Kao drugi segment ispitivanja, analizirani su podaci o koštanoj mineralnoj gustini i prelomima (klinički ispoljenim i/ili samo radiografski potvrđenim) kod 2026 stanovnika Srbije, starijih od 50 godina (1992 žena i 34 muškarca), a ukupno je ispitano 2296 osoba (2254 žena, 42 muškarca), koji su se javili na osteoden-

zitometrijski pregled u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika “Železnice Srbije” u Beogradu, zbog prisutnog bar jednog kliničkog faktora rizika za osteoporozu, u periodu mart-septembar 2007. godine. Mineralna koštana gustina merena je na lumbalnoj kičmi i/ili kuku, DEXA metodom na apartu Hologic Discovery.

REZULTATI

Među slučajno odabranim ispitanicima koji su u ordinacijama lekara odgovorili na upitnik nađeno je sledeće: od 2475 anketiranih osoba starijih od 50 godina, kod 1711 (1134 žena i 577 muškaraca) osteodenzitometrija nije rađena, niti su imali prelom. Osteodenzitometrija na centralnom skeletu (kičma i/ili kuk) rađena je kod 543 osobe ukupno (453 žene i 90 muškaraca), pri čemu je osteoporozna prema kriterijumima SZO nađena kod 132 od njih (127 žena i 5 muškaraca). Klinički manifestne prelome pri manjoj traumi, tj. osteoporotične prelome imale su 193 osobe (174 žene i 19 muškaraca), a radiološki otkrivene prelome kičmenih pršljenova je imalo ukupno 28 ispitanika (23 žene i 5 muškaraca). Ispitanici su stratifikovani po dekadama starosti i po polu, a podaci o merenju koštane gustine, učestalosti osteoporoze, kliničkih i subkliničkih preloma kod anketiranih izraženi u apsolutnim brojevima i procentima su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1.
Učestalost merenja koštane gustine, osteoporoze, kliničkih i subkliničkih preloma kosti kod 2475 ispitanika anketiranih u ordinacijama lekara opšte prakse, u periodu od 6 meseci

STAROST (godine), POL	DXA-/ PRELOM- N	DXA+ (normalna/ osteopenija) N	DXA+ (osteoporoza) N/%	Klinički prelom N/%	Radiografski prelom N/%	Ukupno N
50-59,9 Ž/M	407/232	115/39	33/2 22,3/4,9	29/4 4,9/1,4	3/3 0,5/1,1	587/280
60-69,9 Ž/M	394/171	126/30	46/1 26,8/3,2	51/7 9,1/3,3	9/1 1,4/0,5	626/210
70-79,9 Ž/M	284/144	67/13	38/1 36,2/7,1	74/6 15,8/3,6	6/1 1,3/0,6	469/165
80-89,9 Ž/M	49/30	18/3	10/1 35,7/25	20/2 19,6/5,6	5/0 4,9/-	102/36
Ukupno Ž/M	1134/577	326/85	127/5 28/5,6	174/19 9,8/2,8	23/5 1,3/0,7	1784/691

Nađeno je da kod većine ispitanika (više od 70% žena i muškaraca starijih od 50 godina) nije određivana koštana gustina, niti u anamnezi ili medicinskoj dokumentaciji imaju podatak o prelomu kosti. Denzitometrijski potvrđena osteoporozna kod osoba kod kojih je merena koštana gustina, nađena je kod 28% žena i 5,6% muškaraca. Kao što je očekivano, učestalost osteoporoze raste sa godinama, prisutna je kod 4,9% žena u šestoj deceniji i kod 1,4% muškaraca iste starosne dobi, a kod 19,6% žena u devetoj deceniji, odnosno 5,6% muškaraca iste dobi. Učestalost kliničkih, kao i subkliničkih preloma raste sa godinama, nađeni su kod 11% žena i 3,4% muškaraca, među njima subklinički radiološki otkrivenih preloma pršljenova otkriveno je 2% (1,3% kod žena i 0,7% kod muškaraca).

U drugom segmentu ispitivanja, prikupljeni su podaci o učestalosti osteoporoze i osteoporotičnih preloma kod osoba koje su upućene na merenje koštane gustine tokom perioda mart- septembar 2007. godine, zbog anamnestičkih podataka o prisustvu bar jednog kliničkog faktora rizika za osteoporozu i prelom kosti. Merenje je izvršeno na centralnom skeletu DXA tehnikom, na aparatu Hologic Discovery. Ukupno je izmereno 2296 osoba, a izdvojeno 2026 osoba, i to 1992 žene i 34 muškarca, starijih od 50 godina. Osteoporozna je nađena kod 35% žena i 32,4% muškaraca, pri čemu su osteoporotični prelomi zabeleženi kod 12% žena sa OP i kod 7,8% žena, sa normalnom koštanom gustinom/osteopenijom, kod 8,8 % muškaraca sa osteoporozom i kod nijednog sa nalazom normalne koštane gustine ili osteopenije. Radiografski otkriveni prelomi pršljena nađeni su kod 2% žena i 8,8% muškaraca, pri čemu kod 1,4% kod žena sa koštanom gustinom na nivou osteoporoze, 0,6% kod žena sa normalnim nalazom ili osteopenijom i kod nijednog muškarca koji nije imao osteoporozu. Ispitanici su stratifikovani po dekadama starosti i po polu, a njihovi nalazi učestalosti osteoporoze, osteopenije/normalne koštane gustine, kao i učestalosti kliničkih i subkliničkih preloma izraženi su u apsolutnom broju i procentu i prikazani u tabeli 2.

Tabela 2.

Učestalost osteoporoze, kliničkih i subkliničkih osteoporotičnih preloma kod 2026 osoba upućenih na merenje koštane gustine na centralnom skeletu, zbog prisustva kliničkih faktora rizika, tokom šestomesečnog perioda praćenja

STAROST (godine), POL	DXA (OP) N/%	DXA (ne OP) N	Klinički prelom (OP) N/%	Klinički prelom (ne OP) N/%	RTG prelom (OP) N/%	RTG prelom (ne OP) N/%	Ukupno N
50-59,9 Ž/M	305/5 30,6/41	524/3	71/2 7,1/16	84/0 8,4/-	7/2 0,7/-	5/0 0,5/-	996/12
60-69,9 Ž/M	218/3 36,6/25	228/8	85/1 14,2/8	47/0 7,9/-	14/0 2,4/-	4/0 0,7/-	596/12
70-79,9 Ž/M	155/2 42,7/25	95/5	74/0 20,4/-	22/0 6,1/-	14/1 3,9/12	3/0 0,8/-	363/8
80-89,9 Ž/M	19/1 51,4/50	6/1	8/0 21,6/-	2/0 5,4/-	2/0 5,4/-	0/0	37/2
Ukupno Ž/M	697/11 35/32,4	853/17	238/3 12/8,8	155/0 7,8/-	27/3 1,4/8,8	12/0 0,6/-	1992/34

Denzitometrijski potvrđena OP nađena je kod 35% ispitanih žena i 32,4% ispitanih muškaraca, sa porastom učestalosti sa starošću kod žena, sa 30,6 % žena u pedesetim godinama, do 51,4% žena u osamdesetim. Najveći broj ispitanih muškaraca bio je u petoj deceniji i među njima je i nađena učestalost OP od 41%. Ukupan broj muškaraca je mali, OP je nađena kod 50% ispitanih muškaraca u osmoj deceniji života, u stvari kod jednog ispitanika, pošto ih je u toj dekadi ukupno dva. Što se preloma tiče, nađeni su kod 22% žena i 17,5% muškaraca, pri čemu je subkliničkih preloma pršljena nađeno kod 2,5% žena i 8,8% muškaraca. Od ukupne učestalosti kliničkih preloma, 37,7% je zabeleženo kod neosteoporotičnih žena.

DISKUSIJA

Aktuelni stav prema kliničkom značaju snižene koštane gustine usmeren je na otkrivanje osoba sa visokim rizikom za prelom, radije nego na identifikaciju svih osoba sa osteodenzitometrijskom osteoporozom. Iako koštana masa čini važnu komponentu rizika za prelom, kompletnija procena istog postiže se uzimanjem u obzir prisustva kliničkih faktora rizika. U tom smislu se osobe širom sveta upućuju na denzitometrijsko testiranje na osnovu anamnestičkih

podataka o prisustvu kliničkih faktora rizika, sa varijacijama u postupku s obzirom na dostupnost denzitometara i mogućnosti lečenja.

Učestalost OP, osteoporotičnih preloma ima određene matrice ispoljavanja prema geografskom položaju, nivou ekonomskog razvoja, kao i prema očekivanoj dužini života u različitim područjima. Najbolje su dokumentovani podaci za SAD, EU, posebno skandinavske zemlje, tako da prema švedskom registru prevalenca OP kod žena starosti 50-84 godine iznosi 21%, dok je kod muškaraca iste starosti 6% (8). U našoj analizi smo došli do sličnih podataka: učestalost OP kod žena je 28%, a kod muškog pola 5,8%. Uzimajući u obzir metodološke različitosti, kao i ekonomske, geografske i populacione razlike, rezultati se ne mogu direktno porediti, ali nam ipak sugerišu pouzdanost naše procene. Meta-analiza prospektivnih studija kohorti širom sveta, koje su obuhvatile praćenje 1,39 miliona osoba/godina poslužila je kao osnov za definisanje šta su osteoporotični prelomi i koji su to najvažniji klinički faktori rizika za prelom (9). Učestalost preloma raste posle 50 godina starosti kod oba pola, ali više kod žena. U životnoj dobi od 75 godina, preko 40% žena u Švedskoj je doživelo prelom (10). U našoj grupi analiziranih žena, starijih od 70 godina je bilo 571, sa kliničkim frakturama ih je bilo 94 što čini 16,5%, a ako uzmemo u obzir i subkliničke prelome pršljenova, učestalost preloma je 15,6%. Ovi podaci nas upućuju na poređenje prema učestalosti preloma sa nekim od južnijih zemalja Evrope, kao što je Španija, koje imaju sličan trend (9).

U našoj analizi nismo pojedinačno popisivali tip preloma kod ispitanika, a prema velikoj evropskoj epidemiološkoj studiji procenjeno je da svaka osma osoba preko 50 godina ima deformitet pršljena zbog OP (11). Imajući u vidu povećan komorbiditet, mortalitet i smanjenje kvaliteta života kod osoba sa prelomima pršljena, potrebno je aktivno tražiti prelome pršljena, jer i u našoj grupi gde nisu svim ispitanicima rađene radiografije kičme, učestalost subkliničkih preloma pršljena je 1,3% kod žena, a kod muškaraca 0,7%, što nije beznačajan broj, ako projektujemo podatak na

celu populaciju naše zemlje, stariju od 50 godina, od oko 4 miliona stanovnika. Učestalost subkliničkih preloma pršljena je povećana kod muškaraca na 8,8%, kad uzmemo u obzir deo našeg istraživanja, koje je obuhvatilo osobe upućene na osteodenzitometriju zbog prisustva kliničkih faktora rizika za OP, što je saglasno podacima iz EVOS studije (11).

Najznačajniji osteoporotični prelom je prelom kuka, jer su od svih preloma najčešće povezani sa hospitalizacijom, u Švedskoj čine oko 70% bolničkih dana zbog preloma, uzrok su najdužim boravcima u bolnicama, a mortalitet tokom prve godine od preloma, od oko 25% i u najrazvijenijim zemljama podvlači značaj ove komplikacije OP, kako za pojedina, tako i za zajednicu. U Velikoj Britaniji troškovi lečenja preloma kuka čine 87% troškova lečenja svih preloma kod žena (12). U našem istraživanju nismo pojedinačno ispitivali učestalost preloma kuka, ali to planiramo u nastavku ovog pilot projekta o istraživanju problema OP u Srbiji.

Veoma su značajni podaci koje smo dobili, da je učestalost osoba kojima je otkrivena OP, u grupi onih koji su upućeni na denzitometriju na osnovu prisustva kliničkih faktora rizika, kod žena 35% i 32,4% kod muškaraca, potvrđujući značaj odabira osoba za ovo testiranje iz grupe onih osoba sa dokazano značajnim kliničkim faktorima rizika u anamnezi, medicinskoj do-

kumentaciji, jer se na taj način dijagnostički postupci i lečenje usmeravaju na one koji će od istog imati i najviše koristi. Posebno bismo istakli da su klinički i subklinički prelomi nađeni kod 37,78% žena koje su na osteodenzitometrijskom pregledu imale normalan nalaz koštane gustine ili osteopeniju, što posebno podvlači značaj prisustva nezavisnih kliničkih faktora rizika za prelom u odluci o lečenju, u odnosu na sam denzitometrijski kriterijum. Rizik za novi prelom se povećava 1,5-7 puta kod osoba koje su već imala prelom u odrasлом životnom dobu u zavisnosti od tipa i broja prethodnih preloma (13).

ZAKLJUČCI

Među nasumično odabranim stanovnicima Srbije, starijim od 50 godina, učestalost osteoporoze je 28% kod žena i 5,56% kod muškaraca. Osteoporotični prelomi su nađeni kod 11% žena i 3,47% muškaraca, od čega je 1,3% žena i 0,7% muškaraca imalo klinički neprimećen osteoporotični prelom pršljena. Kod osoba upućenih na DXA, a zbog kliničkih faktora rizika za prelom, osteoporoza je nađena kod 35% žena i 32,4% muškaraca, osteoporotične prelome je imalo 22% žena, a 17,5% muškaraca. Od svih preloma, njih 37,7% nađeno je kod denzitometrijski neosteoporotičnih žena.

LITERATURA

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1726-1733.
2. Wolf AD, St John Dixon A. Clinical types and and associations. In: *Osteoporosis-a clinical guide*. London: Martin Dunitz Press.1990:75-109.
3. IOF Osteoporosis Teaching Slide Kit page, International Osteoporosis Foundation Web sit, aviable at :<http://osteofound.org>. accessed on June 26 th 2008.
4. Cummings SR, Melton LJ3 rd. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359 (9319):1761-7.
5. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996;312:1254-1259.
6. Blake GM, Patel R, Knapp KM, Fogelman IL. Does the combination of two BMD measurements improve fracture discrimination. *J Bone Miner Res* 2005;18:1955-1963.
7. Siris ES, Ya Ting Chen, et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Ann Intern Med*. 2004; 164:1108-1112.
8. Kanis JA, on behalf of World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report . WHO Collaborating Centar, 2007; University of Sheffield, Sheffield

9. Kanis JA, Johnell O et al. Ten year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone* 2002; 30(1): 251-2, 258.
10. Gerdhem P et al. Association of the (COLIA 1)Sp 1 binding site polymorphism to femoral neck bone mineral density and wrist fracture in 1044 elderly Swedish women. *Calcif Tissue Int* 2004; 74(3):264-269.
11. O'Neill TW et al. The prevalence of vertebral deformity fractures in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Mineral Res.* 1996;11(7):1010-1018.
12. Dolan P et al. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int.* 1998; 8(6):611-617.
13. Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3):320-323.

S U M M A R Y

¹Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia
²Railway Health Care Institute, Belgrade, Serbia

OSTEOPOROSIS AND OSTEOPOROTIC FRACTURE IN SERBIA – PILOT STUDY

KATARINA SIMIĆ-PAŠALIĆ¹, NIKOLA GAVRILOV¹, JELENA VASIĆ²,
NADA PILIPOVIĆ¹

Osteoporosis (OP) as asymptomatic disease is often diagnosed after the complication- fracture, had occurred. There is insufficient data regarding the incidence and prevalence of OP in Serbia, yet. Group for osteoporosis, as a part of Rheumatology association of Serbia conducted investigations regarding this problem. Physicians from several centres in Serbia, through their routine work asked persons over 50 years (N=2475,1784 females) to answer simple questionnaire, to investigate frequency of OP, clinical and subclinical osteoporotic fractures in Serbia. Also, a pilot study with the same goal was carried out in Institute of rheumatology in Belgrade, in a group of persons over 50 years (N=2026,1992 females), who underwent densitometry testing (DXA) because of presence of clinical risk factors for OP. The frequency of OP found in the first study was 28% in women, 5,6% in men, while osteoporotic fractures were found in 11% (1,3% clinically inapparent vertebral fractures) women, in 5,47% men (0,7% clinically inapparent fractures), increasing frequency with ageing was observed. Among persons with clinical risk factors for OP, DXA testing found OP in 35% women, in 32,4% men, while osteoporotic fractures were found in 22,9% women and in 17,5% men, with increasing frequency with ageing. Out of all fractures recorded, 37% were found in women classified as non-osteoporotic by DXA findings..

Key words: osteoporosis, osteoporotic fracture, osteodensitometry

Institut za reumatologiju Beograd

ISKUSTVA NAKON TROGODIŠNJE PRIMENE ETANERCEPTA U LEČENJU DECE SA JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM

GORDANA SUŠIĆ, ROKSANDA STOJANOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV

KRATAK SADRŽAJ: Lečenje juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) je sveobuhvatno i kompleksno, a cilj je postizanje i održavanje remisije. Poslednjih desetak godina, uvođenjem bioloških lekova u terapiju juvenilnog idiopatskog artritisa, napravljen je veliki iskorak u ostvarivanju ovog cilja. Tokom protekle decenije akumulirano je veoma ohrabrujuće iskustvo u pogledu efikasnosti i bezbednosnog profila etanercepta (ETN). Cilj rada je bio da se prikaže iskustvo sa ETN tokom trogodišnje primene u lečenju bolesnika sa JIA iz jednog centra. Studija je obuhvatila 63 bolesnika, prosečnog uzrasta 15 godina. Efikasnost je procenjivana na osnovu ocene lekara na vizualnoj analognoj skali, ocene roditelja/bolesnika, broja zglobova sa aktivnim artritisom i ograničenim obimom pokreta, indeksa nesposobnosti na osnovu upitnika za procenu funkcijskog stanja, SE, CRP. Kod bolesnika je evidentirano značajno poboljšanje kliničkih i laboratorijskih pokazatelja, ocene lekara i ocene roditelja/bolesnika i funkcijskog stanja ($p < 0,01$). Najizrazitije poboljšanje je zabeleženo nakon šestomesečnog lečenja, a zadovoljavajući efekat se održavao i nakon trogodišnje primene. Remisija je postignuta kod 23,8% bolesnika, ali je kod 4 bolesnika lek ponovo uveden jer je došlo do relapsa, nakon najduže 4 meseca remisije. Bezbednosni profil leka je zadovoljavajući i samo u jednom slučaju je lečenje trajno prekinuto zbog lupus like sindroma. Zaključeno je da je ETN efikasan lek za lečenje JIA. Dramatičan pad reaktanata akutne faze, poboljšanje vrednosti hemoglobina, uz poboljšanje kliničkih pokazatelja aktivnosti bolesti, funkcijskog stanja i subjektivnih tegoba, dešava se već nakon šestomesečnog lečenja. Efikasnost se održava i nakon trogodišnje primene. Kod jedne četvrtine bolesnika lečenje je moglo da se prekine, jer su ušli u remisiju. Bezbednosni profil leka je zadovoljavajući, a ozbiljni neželjeni efekti su vrlo retki. Bolesnike treba brižljivo pratiti, jer dugoročni efekti biološkog lečenja još nisu dovoljno poznati.

Ključne reči: juvenilni idiopatski artritis, etanercept, efikasnost, sigurnost, prognoza

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 42-47

UVOD

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) je najčešće reumatsko oboljenje dečjeg uzrasta, koje karakteriše sukcesivno smenjivanje perioda aktivnosti i parcijalne ili kompletne remisije. Bolest obuhvata više kliničkih entiteta koji se razlikuju u genetskom, kliničkom i prognostičkom smislu (1). Lečenje JIA je sveobuhvatno i kompleksno, a cilj je postizanje i održavanje remisije. Poslednjih desetak godina

napravljen je veliki napredak u ostvarivanju ovog cilja, uvođenjem bioloških lekova u terapiju (2).

Faktor nekroze tumora (TNF) je proinformatorni citokin koji ima kompleksnu ulogu u patogenezi hroničnog artritisa dečjeg uzrasta. Nivo TNF je povećan i u serumu i u sinovijalnoj tečnosti kod dece sa JIA, a koncentracija solubilnog receptora TNF koreliše sa stepenom aktivnosti bolesti (3,4). Etanercept (ETN) je humano, solubilno antitelo dobijeno genetskim

inženjeringom, fuzioni protein koji blokira kontakt TNF sa receptorima na površini ćelija. Blokadom TNF molekula modulira se odgovor koji on indukuje ili reguliše, uključujući ekspresiju adhezivnih molekula odgovornih za leukocitnu migraciju, serumske nivoe interleukina (IL) 6 i drugih citokina, metaloproteinaze 3 matriksa (MMP3) i dr (5).

Tokom protekle decenije akumulirano je veliko iskustvo u pogledu efikasnosti i bezbednog profila ETN, što je veoma ohrabrujuće za primenu ovog načina lečenja u budućnosti (6).

Cilj rada je bio da se prikaže iskustvo sa ETN tokom trogodišnje primene u lečenju bolesnika sa juvenilnim idiopatskim artritisom iz jednog centra.

BOLESNICI I METOD

Studija je bila klinička, prospektivna, otvorenog karaktera i obuhvatila je 63, adolescenata i mladih odraslih osoba sa JIA, koji se leče u Institutu za reumatologiju Beograd. Prvi bolesnici su uključeni u studiju u januaru 2006. kada je započeto lečenje ETN sredstvima Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje. Rezultati su prikazani zaključno sa decembrom 2009. godine

Indikacije za primenu biološkog leka su bile: definitivna dijagnoza JIA postavljena na osnovu kriterijuma Internacionalne lige za borbu protiv reumatizma (ILAR) iz Edmontona 2001. (1), poliartritis koji nije bilo moguće kontrolisati metotreksatom (MTX) u dozi 20mg/m² tokom 6 meseci, ili postojanje kontraindikacija za primenu ovog leka, ili primena glikokortikoida u dozi 0,25mg/kgtt/dan tokom 6 meseci. Bolesnici su dobijali lek supkutano (sc) u dozi 0,4mg/kg 2x nedeljno.

Efikasnost ETN procenjena je na osnovu kriterijuma za ocenu aktivnosti bolesti i poboljšanja, koji podrazumevaju ocenu lekara, ocenu opšteg stanja u prethodnih nedelju dana od strane roditelja ili bolesnika starijeg od 12 godina na vizualnoj analognoj skali (VAS) dužine 100 mm VAS, broj zglobova sa aktivnim artritisom, broj zglobova sa ograničenim obimom pokreta, funkcijsku sposobnost, kao i

laboratorijske parametre - brzinu sedimentacije eritrocita (SE), reaktivni protein C (CRP) i nivo hemoglobina (Hb) u serumu (7).

Funkcijska sposobnost je ispitivana primenom upitnika za procenu funkcijskog stanja (Childhood health assesment questionnaire - CHAQ), srpska verzija (8). Bolesnici su redovno kontrolisani prilikom ambulantnih pregleda i brižljivo su evidentirani neželjeni efekti.

Roditelji i bolesnici stariji od 12 godina dali su usmeni pristanak za učešće u studiji.

Rezultati su evaluirani metodama deskriptivne i analitičke statistike SPSS 17 za Windows okruženje.

REZULTATI

Studija je obuhvatila 63 bolesnika (71% ženskog i 29% muškog pola) prosečnog uzrasta na početku studije 15 (4,3-26) godina.

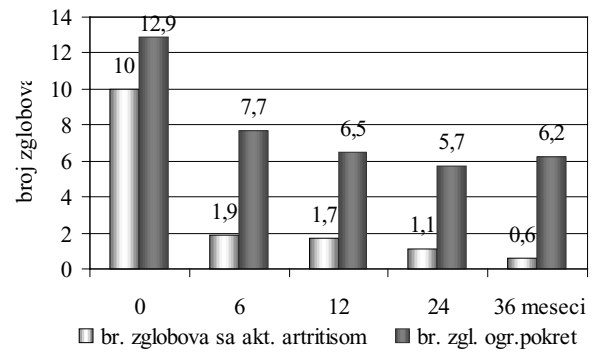
U 2006. godini terapija je započeta kod 31 bolesnika, u 2007. je uključeno 18, u 2008. 8 i u 2009. 6 novih bolesnika. Prosečan uzrast na početku bolesti bio je 8 (1,08-16) godina, prosečne dužine trajanja 6,6 (2,17-7,24) godina. Svi bolesnici su u nekom periodu bolesti bili lečeni metotreksatom prosečno 3,34 (1-7,24) godine.

Svi bolesnici su imali poliartritis, a prema ILAR klasifikacionim kriterijumima 9 (14,3%) bolesnika imalo je sistemski oblik, 29 (46%) bolesnika je imalo seronegativan poliartritis, 11 (17,5%) bolesnika imalo je RF pozitivan poliartritis, 6 (9,5%) bolesnika je imalo oligoartikulni početak poliartritis i 6 bolesnika (12,7%) je imalo artritis i entezitis. Jedna bolesnica je uz poliartritis imala i psorijazu. Za dalju analizu uzeti su rezultati 58 bolesnika koji su lečenje nastavili najmanje 6 meseci. Dva bolesnika su samoinicijativno prekinula lečenje nakon 1, odnosno 3 meseca, a tri bolesnika dobija ETN kraće od 6 meseci.

Kod bolesnika je analiziran broj zglobova sa ograničenim obimom pokreta, i broj zglobova sa aktivnim artritisom. Nakon šestomesečnog lečenja bili su dostupni rezultati za 58 bolesnika, nakon godinu dana za 54 bolesnika, nakon

2 godine za 49 bolesnika i nakon tri godine za 28 bolesnika.

Rezultati kliničkog nalaza prikazani su na grafikonu 1.



Grafikon 1.
Klinički nalaz kod bolesnika tokom trogodišnjeg lečenja

Broj zglobova sa aktivnim artritismom i broj zglobova sa ograničenim obimom pokreta, nakon 6, 12, 24 i 36-omesečnog perioda značajno se smanjivao, posebno je dramatičan pad zabeležen već na 6-mesečnoj kontroli ($p<0,001$).

Od laboratorijskih analiza praćene su vrednosti SE i CRP. Rezultati su prikazani na tabeli 1.

Tabela 1.
Laboratorijske analize tokom perioda praćenja

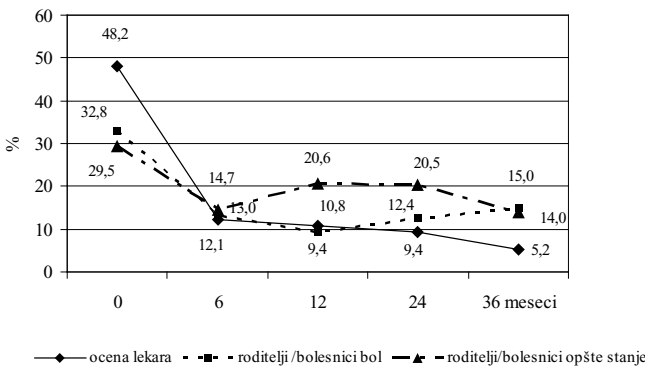
Period (meseci)	Sedimentacija eritrocita	C-reaktivni protein
0	33,92	18,6
6	19,23**	6,93**
12	19,41*	5,42*
24	17,91*	6,95*
36	18,52*	2,5*

* $p<0,01$, ** $p<0,001$,

Dramatičan pad reaktanata akutne faze zabeležen je nakon 6-mesečnog lečenja, ali se statistički značajna razlika beleži i dalje tokom 36-omesečnog lečenja ($p<0,01$). Takođe je došlo i do značajnog porasta hemo-

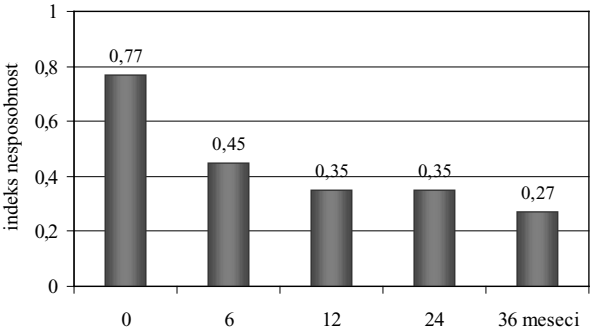
globina i pada vrednosti trombocita (rezultati nisu prikazani).

Upoređujući ocenu lekara/ocenu bolesnika/ roditelja o jačini bola i opštem stanju nakon svakog posmatranog perioda u odnosu na početak lečenja konstatovano je statistički značajno poboljšanje ($p<0,01$). Rezultati su prikazani na grafikonu 2.



Grafikon 2.
Uporedni prikaz ocene lekara i ocene roditelja

Funkcijsko stanje bolesnika procenjavano je primenom CHAQ upitnika koji su popunjavali roditelji, dok su bolesnici stariji od 18 godina popunjavali HAQ, na osnovu kojih je računat indeks nesposobnosti. Rezultati su prikazani na grafikonu 3.



Grafikon 3. *Indeks nesposobnosti kod bolesnika tokom perioda praćenja*

Na početku lečenja prosečna vrednost indeksa nesposobnosti bila je u granicama umerenog funkcijskog deficita (0,7). Nakon

6-omesečnog lečenja došlo je do poboljšanja za 42%, a nakon trogodišnjeg perioda se poboljšao za 65%, te je indeks nesposobnosti bio u granicama blagog funkcijskog deficita.

S obzirom da je efikasnost lečenja bila evidentna već nakon 6 meseci lečenja, MTX je isključen kod 33/58 bolesnika, nakon godinu dana kod 24/54, nakon dve godine kod 33/49 i nakon tri godine kod 18/28 bolesnika uz postepenu redukciju doze koja je, takođe, redukovana i kod ostalih bolesnika koji su nastavili da primaju MTX kao konkomitantnu terapiju uz etanercept. Pronison je na početku primalo 6 bolesnika i kod 4 je isključen nakon 6 meseci lečenja. Dva bolesnika su nastavila da primaju lek tokom dve godine (bolesnici sa sistemskim oblikom), jedan bolesnik uzima pronison i nakon tri godine lečenja, dok je kod drugog prekinut.

Kod 15 (23,8%) bolesnika postignuta je remisija. Lek je ponovo uveden kod 4 bolesnice jer je došlo do pogoršanja nakon 1-4 meseca remisije. Jedan bolesnik je u stabilnoj remisiji 2 godine i 4 meseca, a kod 10 bolesnika lek je prekinut od pre 6 meseci i njihovo stanje se kontinuirano prati. Lečenje je trajno obustavljeno kod 8 (12,7%) bolesnika zbog neefikasnosti, kod 4 (6,3%) bolesnika zbog neželjenih efekata (kod svih je istovremeno bila prisutna i neefikasnost), 3 (4,8%) bolesnika je prekinulo samoinicijativno, nakon 1, 3 i 38 meseci.

Ozbiljan neželjeni efekat bio je uzrok trajnog prekida samo kod jedne bolesnice, kod koje se razvio lupus like sindrom. Kod ove bolesnice je nakon 30 meseci došlo je do pada leukocita i trombocita, a titar anti DNK je prešao granicu normalnih vrednosti, pa je lek definitivno prekinut i uveden azatioprin. Po prekidu ETN došlo je do normalizacije leukocita i trombocita. Lečenje je privremeno prekinuto kod 3 bolesnika zbog pojave varicele, kod 2 bolesnice zbog mononukleoznog sindroma, kod 2 bolesnice zbog ekcematoznih promena. Ostali neželjeni efekti zabeleženi kod naših bolesnika, a koji nisu bili razlog za prekid terapije, sledeći su: lokalna kožna reakcija (10 bolesnika) povećanje telesne težine koje se kretalo 5-20kg (7 bolesnika), dismenoreja 4 bolesnice,

egzacerbacija iridociklitis kod 4 bolesnice.

DISKUSIJA

Etanercept (Enbrel®) se primenjuje u lečenju JIA već desetak godina i prvi je biološki lek odobren za primenu kod dece od strane Food and Drugs Administration (FDA) i European Medical Agency (EMA) (6). Dosadašnja iskustva sa primenom leka kod više hiljada dece, vrlo su ohrabrujuća. Lek se primenjuje u dozi od 0,4mg/kg 2x nedeljno sc., maksimalno 0,8mg/kg 2x nedeljno. U našoj zemlji je registrovan za primenu kod dece sa poliartritisom uzrasta 4-26 godina, kod bolesnika sa reumatskim artritisom, ankilozirajućim spondilitisom i psorijaznim artritisom, odnosno sa psorijazom.

Lovel i sar. su 2000. godine objavili prve rezultate koji su dokazali efikasnost ETN kod 69 bolesnika uzrasta 4-17 godina sa aktivnim poliartrikulnim oblikom JIA (6). Kriterijumi ACR 30 (7) nakon tromesečnog lečenja, odnosno poboljšanje za 30% imalo je 74% bolesnika, ACR 50 64% i 36% bolesnika je imalo poboljšanje 70%. Dramatično poboljšanje je primećeno već nakon dvonedeljne primene leka, što je bilo evidentno i kod naših bolesnika (9). Studija je nastavljena kao duplo slepa i kod 81% bolesnika koji su dobijali placebo došlo je do egzacerbacije bolesti u odnosu na 28% u grupi koja je lečena ETN. Naša grupa bolesnika je znatno starija po uzrastu i dužini trajanja bolesti u odnosu na bolesnike iz prethodno pomenute studije. Svi bolesnici su u nekom periodu bili lečeni lekovima koji menjaju tok bolesti, a koji nisu ispolili efikasnost, ili su imali neželjenje efekte (najčešće je to bio metotreksat). Naši rezultati pokazuju da se efikasnost leka održava i nakon 3 godine lečenja. Studija Lovel i sar. (10) beleži efikasnost i nakon 8 godina primene.

Najveća do sada objavljena serija je grupa od 604 bolesnika iz nemačkog registra, Horneff i sar.. Autori su upoređivali grupu bolesnika koja je lečena ETN kao monoterapijom i grupu koja je uporedo primala i MTX tokom 12 meseci. Efikasnost je bila superiornija u grupi na

kombinovanoj terapiji uz dobru podnošljivost u obe grupe (11). Rezultati praćenja bolesnika holandskog nacionalnog registra pokazuju da se odličan terapijski efekat manifestuje već nakon tromesečne primene i da je postojan do 75 meseci, koliko su bolesnici praćeni (12).

Primena etanercepta i drugih bioloških agenasa, pored dokazane efikasnosti u smirivanju aktivnosti bolesti, otvara brojne dileme u vezi dugoročne primene i porasta učestalosti neželjenih efekata kao što su infekcije, posebno tuberkuloza, razvoj malignih bolesti, posebno non-Hodgkin limfoma, zatim demijelinizirajućih bolesti CNS-a, lupus like sindroma i dr. U našoj grupi samo je jednoj bolesnici prekinuto lečenje zbog pojave autoimunske bolesti (lupus like sindroma), ali su manifestacije bolesti i nestale nakon prekida lečenja. U nemačkoj grupi od 604 lečenih bolesnika evidentirana su 3 slučaja pojave maligne bolesti, novih autoimunskih bolesti (M. Crohn, ulcerozni kolitis, sarkoidoza, uveitis), dok tuberkulozna infekcija nije zabeležena kao ni u holandskoj grupi (11,12).

ZAKLJUČAK

Etanercept je efikasan lek za lečenje juvenilnog idiopatskog artritisa. Dramatičan pad reaktanata akutne faze, poboljšanje vrednosti hemoglobina, uz poboljšanje kliničkih pokazatelja aktivnosti bolesti, funkcijskog stanja i subjektivnih tegoba, nastaje već nakon šestomesečnog lečenja. Efikasnost se održava i nakon trogodišnje primene. Kod jedne četvrtine bolesnika lečenje je moglo da se prekine jer su ušli u remisiju. Bezbednosni profil leka je zadovoljavajući, a ozbiljni neželjeni efekti su vrlo retki.

Na osnovu skoro četvorogodišnjeg iskustva sa primenom ETN slobodni smo da sugerišemo da po postizanju remisije lečenje treba nastaviti još 2 godine, a zatim redukovati dozu, odnosno lek primenjivati u jednonedeljnim intervalima. Bolesnike treba brižljivo pratiti jer dugoročni efekti biološkog lečenja još nisu dovoljno poznati.

LITERATURA

1. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Golderbeg J et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004;31(2):390-2.
2. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(5):613-8.
3. De Benedetti F, Ravelli A, Martini A. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:428-33.
4. Stojanović R, Dimitrijević M, Sušić G, Gacić D, Milenković P. Cytokine levels in sera of children with Juvenile Chronic Arthritis: relationship to the onset and activity of disease. *X EULAR 97, 10th Symposium, Vienna 1997. Rheumatology in Europe 1997;26 (suppl.2):114.*
5. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Prac Res Clin Rheum* 2006;20(2):279-300.
6. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. and the Padiatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarthricular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-9.
7. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:879-1202-9.
8. Sušić G, Ruperto N, Stojanović R, Gacić D, Pilipović N, Pašić S, et al. The Serbian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheum* 2001;19(suppl.23): S168-172.
9. Vojinović J, Sušić G, Damjanov N, Stojanović R. Procena efekta šestomesečne terapije etanerceptom kod JIA bolesnika. *Acta Rheum Belgrad* 2006;36(suppl 1):US 31.
10. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarthricular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:1987-94.
11. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschik HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68:519-25.

12. Prince FHM, ten Cate R, van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijs EPAH, van Santen-Hoeufft M, et al. Long-term follow-up of effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national registry. *Ann Rheum Dis* 2009;68:635-41.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology Belgrade

THREE YEARS EXPERIENCE OF TREATMENT WITH ETANERCEPT IN CHILDREN WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

GORDANA SUŠIĆ, ROKSANDA STOJANOVIĆ, NEMANJA DAMJANOV

Treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a comprehensive and complex goal, with the main aim to achieve and maintain remission. The last ten years made a great step forward in achieving this goal by the introduction of biological drugs in the treatment of JIA. During the past decade a great experience in terms of efficacy and safety profile of etanercept has been accumulated (ETN), which is very encouraging. Aim of the study was to assess experience in treatment of patients with JIA with ETN during 3 years. The study included 63 pts., average age 15 yrs. The evaluation was based on the physician's global assessment (PGA) on the visual analogue scale, parents/patients assessment of well being, number of joints with active arthritis and limited range of motion, disability index based on CHAQ, as well ESR, CRP. Significant improvement in clinical (number of joints with active arthritis, number of joints with limited range of motion) and laboratory signs of inflammation, PGA, parents/patients assessment of well being, and functional status was evident ($p \leq 0,01$). The most pronounced improvement was noted after 6 months from baseline, a satisfactory effect has been maintained even after three years of use. Remission was achieved in 23.8% of pts. The drug was re-introduced in 4 pts. due to a relapse (duration of remission was 1-4 months). Safety profile of the drug was satisfactory and only in one case due to lupus like syndrome treatment should have been permanently stopped. We concluded that ETN is an effective drug for the treatment of JIA. The dramatic decrease in acute phase reactants, the improvement of hemoglobin levels, clinical indices of disease activity and functional state of subjective discomfort occurs already after six months of treatment. Efficacy can be confirmed after three years of use. In one quarter of patients the treatment could be stopped as they entered remission. Safety profile of the drug was satisfactory, and serious side effects were very rare. Patients should be carefully monitored because the long-term biological effects of treatment are not yet sufficiently known.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, etanercept, efficacy, safety, outcome

¹ Institut za reumatologiju, Beograd

² Institut za medicinsku statistiku, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

³ Laboratorija za eksperimentalnu hematologiju, Institut za medicinska istraživanja, Univerzitet u Beogradu

UTICAJ TERAPIJE ETANERCEPTOM NA EX-VIVO PRODUKCIJU CITOKINA IL-23/TH17 PUTA INFLAMACIJE U LIPOPOLISAHARIDOM STIMULISANOJ KULTURI PUNE KRVI BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

NADA PEJNOVIĆ¹, SLAĐANA ŽIVOJINOVIĆ¹, MIRJANA ŠEFIK-BUKILICA¹,
LJILJANA KOVAČEVIĆ¹, DIANA BUGARSKI³, SLAVKO MOJSILOVIĆ³,
IVAN SOLDATOVIĆ², NEMANJA DAMJANOV¹

KRATAK SADRŽAJ: Klinički značaj i uloga IL-23 i nedavno otkrivenih Th17 ćelija (IL-17A, IL-21, IL-22, IL-6, TNF- α) u patogenezi reumatoidnog artritisa (RA) predmet su savremenih istraživanja. Interleukin-17 (IL-17) i Th17 ćelije imaju važnu ulogu u pokretanju i održavanju zapaljenja i razgradnji komponenti vanćelijskog matriksa i koštanog tkiva, što je ukazalo na IL-17 kao mogući ciljni molekul u terapiji RA. Cilj ovog rada je bio ispitivanje uticaja terapije etanerceptom na ex-vivo produkciju citokina IL-23/Th17 puta inflamacije u lipopolisaharidom (LPS) stimulisanjoj kulturi pune krvi bolesnika sa aktivnim RA, kao i utvrđivanje povezanosti nivoa ovih citokina sa parametrima aktivnosti bolesti i efektima anti-TNF- α terapije. Dobijeni rezultati su pokazali da je terapija etanerceptom kod bolesnika sa aktivnim RA bila bezbedna i efikasna, izraženo značajnim sniženjem DAS28 ($6,26 \pm 0,93$ vs. $3,74 \pm 1,52$, $p=0.000$) nakon 6 meseci. Bolesnici sa RA su imali su povišene koncentracije IL-17A i IL-21 u LPS-om stimulisanjoj kulturi pune krvi pre početka terapije etanerceptom, koje su značajno korelirale sa serumskim nivoima RF. Terapija etanerceptom je dovela do sniženja koncentracije IL-21 u LPS-om stimulisanjoj kulturi pune krvi na nivo zdravih kontrola, dok je, istovremeno, detektovana povećana koncentracija imunoreaktivnog TNF- α i IL-6. Pokazana je visoko značajna povezanost između koncentracija IL-21 u kulturi stimulisane pune krvi pre terapije etanerceptom i parametara aktivnosti RA (DAS28, broj bolnih i otečenih zglobova, CRP) nakon 6 meseci terapije, što ukazuje na moguću vrednost nivoa IL-21 kao prediktivnog faktora za procenu efikasnosti anti-TNF- α terapije kod bolesnika sa RA.

Ključne reči: reumatoidni artritis, etanercept, citokini, kultura pune krvi, lipopolisaharid

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 48-54

UVOD

Reumatoidni artritis (RA) je hronično zapaljensko reumatsko oboljenje koje pre svega zahvata zglobove dovodeći do njihovog oštećenja i razvoja deformiteta. Zapaljenje počinje u sinovijalnoj membrani koju infiltrišu aktivirane imunske ćelije kao što su T i B limfociti, monociti/makrofazi, dendritične ćelije,

mastociti i čiji solubilni medijatori, citokini, dovode do umnožavanja ćelja zapaljene sinovije, stvaranja novih krvnih sudova i granulacionog tkiva-panusa koji razara zglobnu hrskavicu i zglobne okrajke kostiju dovodeći do trajnog oštećenja zgloba (1). Istraživanja su pokazala prisustvo mnogobrojnih proinflamatornih citokina u zahvaćenim zglobovima bolesnika sa RA, koji pokreću i održavaju hronično

zapaljenje, imaju direktnu ulogu u oštećenju zglobnih struktura, kao i u sistemskim manifestacijama ove bolesti (2, 3).

Faktor nekroze tumora- α (TNF- α) jedan je od ključnih medijatora zapaljenske reakcije u RA. TNF- α i njegova dva receptora (p55 i p75 TNFR) eksprimirana su u tkivu sinovije, ali se povećane koncentracije TNF- α , kao i solubilnih formi TNFR mogu naći u sinovijskoj tečnosti i serumu bolesnika sa RA. Biološki lekovi koji blokiraju aktivnost TNF- α kod više od polovine bolesnika sa RA, dovode do smirivanja zapaljenske reakcije, snižavanja aktivnosti i usporavanja progresije bolesti (4, 5).

Nedavna istraživanja su dovela do otkrića nove, posebne subpopulacije CD4⁺ T limfocita označene kao Th17 ćelije, različite od Th1 i Th2 ćelija (6) sa važnom ulogom u patogenezi autoimunskih bolesti. Th17 ćelije proizvode IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, TNF- α , IL-6, a u diferencijaciji naivnih CD4⁺ T limfocita u pravcu Th17 ćelija učestvuju transformišući faktor rasta- β (TGF- β) i IL-6, ali i IL-1 β , TNF- α , dok je IL-23 važan za njihovo preživljavanje i umnožavanje (7). Proinflamatorni IL-17A indukuje stvaranje IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, i MIP-1- α i matriks metaloproteinaza (8). IL-17 je prisutan u sinoviji i sinovijskoj tečnosti bolesnika sa RA i deluje sinergistički sa TNF- α i IL-1- β , ali i nezavisno od njih, u indukciji proinflamatornih citokina, kao i RANKL, citokina koji ima ulogu u diferencijovanju osteoklasta i resorpciji kosti (9). Smatra se da IL-23/Th17 put inflamacije može imati ključnu ulogu u patogenezi RA na osnovu rezultata istraživanja u kojima je pokazano da je težina eksperimentalno indukovanih artritisa bila značajno ublažena kod miševa koji nemaju gen za IL-17 ili kojima je ubrizgano anti-IL-17 antitelo. Uloga i klinički značaj IL-23/Th17 puta inflamacije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom su nedovoljno poznati i predmet su savremenih istraživanja (10).

U cilju ispitivanja kako primena terapije etanerceptom (fuzioni molekul receptora za TNF- α tipa 2 (TNFR p75) i Fc fragmenta humanog imunoglobulina IgG1) u kombinaciji sa metotreksatom kod bolesnika sa aktivnim RA,

reguliše produkciju citokina IL-23/Th17 puta inflamacije, koristili smo kratkotrajnu ćelijsku kulturu pune krvi stimulisanu lipopolisaharidom (LPS), kao ex vivo model in vivo prisutne mreže citokina.

CILJ RADA

Cilj rada je bio ispitivanje uticaja terapije etanerceptom na ex-vivo produkciju citokina IL-23/Th17 puta inflamacije u LPS-om stimulisanj kulturi pune krvi bolesnika sa reumatoidnim artritisom i utvrđivanje povezanosti nivoa citokina sa kliničkim i serumskim parametrima aktivnosti bolesti i efektima terapije.

BOLESNICI I METODE

U ispitivanje je bilo uključeno 19 bolesnika sa aktivnim RA, lečenih na Institutu za reumatologiju u Beogradu, kod kojih je prethodna terapija sa prosečno tri leka iz grupe lekova koji menjaju tok bolesti (LMTB) bila neuspešna. Bolesnici su dobijali etanercept u dozi od 50mg/nedeljno s.c. u kombinaciji sa metotreksatom (10-20mg/nedeljno). Procena efikasnosti terapije etanerceptom vršena je na početku studije i nakon 1, 3 i 6 meseci procenom aktivnosti bolesti (DAS28), a takođe je praćena subjektivna procena aktivnosti bolesti od strane bolesnika na vizuelno analognoj skali (VAS) i funkcijska sposobnost (HAQ). Uzorci krvi bolesnika sa RA uzimani su neposredno pre i nakon 6 meseci od početka terapije etanerceptom. U ispitivanje je bilo uključeno i 18 zdravih osoba kao kontrola. Uzorak heparinizirane pune krvi je razbalažen 1/10 sa medijumom RPMI (PAA, SAD) i stimulisan lipopolisaharidom (*Escherichia coli* 011:B4; Sigma, SAD) u koncentraciji od 0.5 ng/ml pod sterilnim uslovima u pločama za kulturu tkiva sa 24 mesta i inkubiran 18h u inkubatoru za ćelijske kulture (5% CO₂, 37°C). Supernatanti stumulisane pune krvi čuvani su na -80°C do testiranja. Koncentracije citokina IL-23, IL-17A, IL-21, IL-6, TNF- α su određivane korišćenjem komercijalnih ELISA testova (Biolegend, Bender Med). Statistička analiza

je rađena primenom SPSS programa verzija 16,0. Primenjeni testovi su obuhvatali Wilcoxon signed rank test, Mann-Whitney U test, a značajnost povezanosti ispitivanih parametara testirana primenom Spearman rank testa za korelaciju. P vrednosti <0,05 smatrane su statistički značajnim.

REZULTATI

Efekat terapije etanerceptom na kliničke i laboratorijske parametre aktivnosti RA

U ispitivanje je bilo uključeno 19 bolesnika, 17 žena i 2 muškarca, prosečne starosti 49 godina (30-68 godina), prosečne dužine trajanja bolesti 8,5 godina (2-14 godina), prosečne starosti na početku bolesti 41,5 (18-68 godina). Terapija etanerceptom je dovela do značajnog sniženja aktivnosti RA izraženo preko DAS28, kao i do značajnog sniženja broja bolnih i otečenih zglobova, VAS, sedimentacije eritrocita (SE) i nivoa RF (tabela 1).

Tabela 1.
Efekat terapije etanerceptom na kliničke i laboratorijske parametre aktivnosti bolesti u bolesnika sa RA

	Pre Th etanerceptom	6 meseci Th etanerceptom	p
DAS28	6,26±0,93	3,74±1,52	0,000
SE (mm/1h)	53,5±26,9	27,8±20,5	0,000
CRP (mg/L)	19,4±20,4	10,4±8,7	0,276
Broj bolnih zglobova	15,7±6,1	5,1±5,5	0,000
Broj otečenih zglobova	12,3±4,7	3,3±2,2	0,000
HAQ	0,72±0,67	0,58±0,69	0,180
VAS za aktivnost bolesti	65,8±20,9	35,8±18,9	0,000
RF (IU/ml)	125,9±106,2	61,2±72,4	0,025

Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost±SD. Vrednosti p predstavljaju statističku značajnost (Mann-Whitney U test)

Efekat terapije etanerceptom na ex-vivo produkciju citokina u LPS-om stimulisanog kulture pune krvi u bolesnika sa RA

Pre početka terapije etanerceptom bolesnici sa aktivnim RA su imali značajno povećanu produkciju IL-17A i IL-21, a značajno sniženu produkciju TNF-α i IL-6 u kulturi pune krvi stimulisane LPS-om u poređenju sa kontrolnim zdravim osobama (tabela 2).

Tabela 2.
Th17 ćelijski citokini u LPS-om stimulisanog kulture pune krvi zdravih kontrola i bolesnika sa RA pre terapije etanerceptom

Citokini (pg/ml)	Bolesnici sa RA	Zdrave kontrole	p
IL-23	19,4±5,2	15,2± 24,4	0,294
IL-17A	31,4± 55,1	4,1±11,3	0,008
IL-21	6078,9±1573,5	3921,1±1032,9	0,000
TNF-α	38,4± 47,8	102±78,8	0,002
IL-6	180,6±245,9	219,4±185,5	0,032

Vrednosti koncentracija citokina (pg/ml) su prikazane kao srednja vrednost±SD. Vrednosti p predstavljaju statističku značajnost (Mann-Whitney U test)

Terapija etanerceptom je dovela do značajnog sniženja nivoa produkovanog IL-21, dok je produkcija TNF-α i IL-6 bila značajno povišena u kulturi pune krvi stimulisane LPS-om kod bolesnika sa RA nakon 6 meseci terapije etanerceptom (tabela 3).

Tabela 3.
Efekat terapije etanerceptom na ex-vivo produkciju citokina u LPS-om stimulisanog kulture pune krvi u bolesnika sa RA

Citokini (pg/ml)	Pre Th etanerceptom	6 meseci Th etanerceptom	p
IL-23	19,4±5,2	14,3± 23,8	0,589
IL-17A	31,4± 55,1	17,6±35,7	0,334
IL-21	6078,9±1573,5	4643,2±1330,6	0,007
TNF-α	38,4± 47,8	2026,2±2148,0	0,000
IL-6	180,6±245,9	896,8±858,1	0,005

Prikazane vrednosti koncentracija citokina (pg/ml) prikazane su kao srednja vrednost±SD. Vrednosti p predstavljaju statističku značajnost (Mann-Whitney U test)

Pokazana je visoko značajna pozitivna povezanost između serumskih nivoa RF i nivoa IL-21 ($R=0,917$, $p<0,01$), IL-17A ($R=0,651$, $p<0,01$) i IL-23 ($R=0,620$, $p<0,01$) u LPS-om stimulisanjoj kulturi pune krvi kod bolesnika sa RA pre početka terapije etanerceptom.

U tabeli 4. je prikazana značajna pozitivna povezanost između nivoa IL-21 i IL-17A u LPS-om stimulisanjoj kulturi pune krvi kod bolesnika sa RA pre početka terapije etanerceptom i nivoa CRP, broja bolnih i otečenih zglobova i DAS28 nakon 6 meseci terapije.

Tabela 4.

Pozitivna povezanost između nivoa IL-21 i IL-17A u LPS-om stimulisanjoj kulturi pune krvi pre terapije etanerceptom i parametara aktivnosti RA nakon 6 meseci terapije

Citokini	CRP	Broj bolnih zglobova	Broj otečenih zglobova	DAS28
IL-21	0,746**	0,499*	0,711**	0,606**
IL-17A	0,472*	0,476*	0,472*	0,502*

Prikazane vrednosti su koeficijent korelacije r (Spearman rank korelacija)

* $p<0,05$

** $p<0,01$

DISKUSIJA

Rezultati istraživanja ćelijskih i molekularnih mehanizama uključenih u patogenezu RA bili su osnova za uvođenje i primenu “bioloških lekova” u kliničku praksu. Ovi lekovi modifikuju hronični zapaljenski proces kod bolesnika sa RA blokirajući proinflammatory citokine (inhibitori TNF- α , inhibitori IL-1) ili imunske ćelije, B limfocite (rituksimab) ili T limfocite (abatacept). Mnogobrojne kliničke studije su dokazale da primena “bioloških lekova” dovodi do smanjivanja aktivnosti RA, usporavanja progresije bolesti, a kod određenog broja bolesnika i remisije bolesti. Neželjeni efekti ove terapije su uglavnom retki, a preporučuju su češći kontrolni pregledi bolesnika zbog mogućih infekcija. Etanercept je jedan od TNF inhibitora i predstavlja fuzioni molekul koji se sastoji od dela receptora za TNF tipa 2 (TNFR

p75) i Fc fragmenta humanog imunoglobulina IgG1. Oko jedne trećine bolesnika sa RA ne reaguje na lečenje TNF inhibitorima, ali su razlozi nepovoljnog terapijskog odgovora nedovoljno poznati (11). Savremena istraživanja se bave otkrivanjem pouzdanih biomarkera na osnovu kojih bi se mogao predvideti klinički odgovor bolesnika na primenjenu terapiju i novootkrivenim citokinima kao mogućim ciljnim molekulima u terapiji RA (12).

U ovom radu je pokazano da je terapija etanerceptom kod bolesnika sa aktivnim reumatoidnim artritisom kod kojih je prethodna terapija sa prosečno tri LMTB bila neuspešna, bila bezbedna i efikasna, i dovela do značajnog sniženja DAS28, broja bolnih i otečenih zglobova, vrednosti VAS-a subjektivne procene aktivnosti bolesti od strane bolesnika, SE i serumskih nivoa RF nakon 6 meseci primene.

Dosadašnja istraživanja pokazuju da etanercept dovodi do sniženja koncentracija proinflammatory citokina u serumu bolesnika sa RA (13). Malo je podataka o efektima etanercepta na citokine IL-23/Th17 puta inflamacije kod bolesnika sa RA. Jedna od nedavno objavljenih studija je pokazala da je etanercept doveo do sniženja serumskih nivoa IL-23 i MIP-3 kod bolesnika sa RA, dok se koncentracije IL-17 i IL-16 nisu menjale (14). Takođe ima malo podataka o efektima etanercepta na produkciju citokina iz imunskih ćelija periferne krvi ex vivo kod bolesnika sa RA. Kultura ćelija pune krvi, stimulisane različitim agensima koji aktiviraju imunske ćelije koristi se za ispitivanje profila produkovanih citokina u autoimunskim bolestima, kao i u proceni efekata primenjenih terapijskih modaliteta. Bolesnici sa RA u ovom radu su imali aktivnu bolest uprkos prethodnom lečenju sa više LMTB uključujući metotreksat, i pre početka terapije etanerceptom imali su značajno povećanu produkciju IL-17A i IL-21 u kulturi pune krvi stimulisane LPS-om u odnosu na zdrave kontrole. Nivoi TNF- α i IL-6 bili su značajno niži kod bolesnika sa RA pre terapije etanerceptom, što je u saglasnosti sa podacima iz literature o sniženoj imunološkoj reaktivnosti ćelija periferne krvi

bolesnika sa RA, koja se ogledala u sniženoj in vitro produkciji IL-6 kod bolesnika sa RA (15). Terapija etanerceptom je dovela do obnavljanja imunološke reaktivnosti ćelija periferne krvi koja se ogledala u povišenim nivoima produkovanih TNF- α i IL-6 u kulturi pune krvi, koje su posle stimulacije LPS-om produkovale više nivoe ovih citokina u odnosu na vrednosti pre anti TNF- α terapije. Razlog za nalaz povišenih koncentracija TNF- α u kulturi pune krvi može biti i prisustvo imunoreaktivnih TNF- α /etanercept kompleksa za koje se zna da se nalaze u cirkulaciji bolesnika lečenih etanerceptom (16). Etanercept je doveo do značajnog sniženja produkcije IL-21 u kulturi pune krvi stimulisane LPS-om, a zapaženo je i sniženje produkcije IL-17A, mada razlika nije bila statistički značajna. U literaturi nema podataka o efektima etanercepta na IL-21 kod bolesnika sa RA. Uloga IL-21 u autoimunskim bolestima može se objasniti svojstvima IL-21 da indukuje Th17 ćelije, učestvuje u aktivaciji i diferentovanju B limfocita i produkciji autoantitela (17). Takođe, noviji podaci govore o mogućoj ulozi IL-21 u patogenezi RA i povoljnim efektima njegove blokade u eksperimentalnim modelima artritisa (18). U ovom radu je pokazana visoko značajna korelacija između početnih nivoa IL-21 u kulturi LPS-om stimulisane pune krvi pre i parametara ak-

tivnosti RA nakon 6 meseci etanercept terapije, nalaz koji ukazuje na moguću značaj nivoa IL-21 u proceni efikasnosti primenjene anti-TNF- α terapije. Bolesnici sa RA u ovom radu su primali kombinovanu terapiju, etanercept i stabilnu dozu metotreksata. Efekat primenjene terapije na regulaciju produkcije ispitivanih citokina moguće je delom, pripisati efektima metotreksata za koji se zna da inhibira produkciju proinflamatornih citokina porekla T limfocita (19), ali u literaturi nema podataka o efektima metotreksata na produkciju Th17 ćelijskih citokina.

ZAKLJUČAK

Primena terapije etanerceptom kod bolesnika sa aktivnim RA u ovom radu se pokazala bezbednom i efikasnom. Bolesnici sa aktivnim RA su pre terapije etanerceptom produkovali veće količine Th17 citokina, IL-17A i IL-21 u LPS-om stimulisanoj kulturi pune krvi. Terapija etanerceptom je dovela do sniženja nivoa produkovanog IL-21 na vrednosti zdravih kontrola. Nivoi IL-21 u kulturi pune krvi stimulisane LPS pre početka etanerceptom mogu biti koristan prediktivni faktor za procenu efikasnosti anti-TNF- α terapije kod bolesnika sa RA, što ostaje da se potvrdi u budućim istraživanjima.

LITERATURA

1. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009 doi:10.1016/S0140-6736(09)60008-8
2. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2008; 118(11):3537-45
3. Petrovic-Rackov L, Pejnovic N. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF-alpha measurement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2006;25(4):448-52
4. Damjanov N, Vojinović J. Biologic therapy of rheumatoid arthritis. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(3-4):205-10
5. Caporali R, Bobbio Pallavicini F, Filippini M, Gorla R, Marchesoni A, Favalli EG et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: A reappraisal. *Autoimm Rev* 2009; 8: 274–80
6. Wynn TA. Th-17: a giant step from Th1 and Th2. *Nature Immunology* 2005; 6(11):1069-70
7. Romagnani S, Maggi E, Liotta F, Cosmi L, Annunziato F. Properties and origin of human Th17 cells. *Mol Immunol* 2009 doi:10.1016/j.molimm.2008.12.019
8. Fouser LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev* 2008; 226: 87–102
9. Koenders MI, Joosten LAB, van den Berg WB. Potential new targets in arthritis therapy: interleukin(IL)-17 and its relation to tumour necrosis factor and IL-1 in experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:iii29-iii33
10. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148:32-46
11. Caporali R, Bobbio Pallavicini F, Filippini M, Gorla R, Marchesoni A, Favalli EG et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: A reappraisal. *Autoimm Rev* 2009; 8: 274–80
12. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimm Rev* 2007; 6:169–75
13. Kageyama Y, Takahashi M, Torikai E, Suzuki M, Ichikawa T, Nagafusa T et al. Treatment with anti-TNF- α antibody infliximab reduces serum IL-15 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:505–9
14. Kageyama Y, Ichikawa T, Nagafusa T, Torikai E, Shimazu M, Nagano A. Etanercept reduces the serum levels of interleukin-23 and macrophage inflammatory protein-3 α in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 28:137–43
15. Swaak AJG, van den Brink HG, Aarden LA. Cytokine production in whole blood cell cultures of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:693–95
16. Mann DL, Bozkurt B, Torre-Amione G, Soran OZ, Sivasubramanian N. Effect of the Soluble TNF-Antagonist Etanercept on Tumor Necrosis Factor Bioactivity and Stability. *Clin Transl Sci* 2008;1(2): 142-45
17. Jones JL, Phuah C-L, Cox AL, Thompson SA, Ban M, Shawcross J, et al. IL-21 drives secondary autoimmunity in patients with multiple sclerosis, following therapeutic lymphocyte depletion with alemtuzumab (Campath-1H). *J Clin Invest* 2009;119 (7): 2052-61
18. Young DA, Hegen M, Margery HL, Whitters MJ, Albert LM, Lowe L et al. Blockade of the Interleukin-21/Interleukin-21 Receptor Pathway Ameliorates Disease in Animal Models of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis rheum* 2007;56 (4), 1152–63
19. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, Dijkmans BAC, Aarden LA. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology* 2003;42:1189–96

S U M M A R Y

¹ *Institute of Rheumatology, Belgrade*

² *Institute for Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade*

³ *Laboratory for Experimental Hematology, Institute for Medical Research, University of Belgrade*

EFFECT OF ETANERCEPT THERAPY ON EX-VIVO PRODUCTION OF IL-23/TH17 RELATED CYTOKINES IN LIPOPOLYSACCHARIDE STIMULATED WHOLE BLOOD CELL CULTURES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

NADA PEJNOVIĆ¹, SLAĐANA ŽIVOJINOVIĆ¹, MIRJANA ŠEFIK-BUKILICA¹,
LJILJANA KOVAČEVIĆ¹, DIANA BUGARSKI³, SLAVKO MOJSILOVIĆ³,
IVAN SOLDATOVIĆ², NEMANJA DAMJANOV¹

The clinical relevance and the role of IL-23 and recently discovered novel lineage of T helper cells, Th17 (IL-17A, IL-21, IL-22, IL-6, TNF- α) in rheumatoid arthritis (RA) are currently investigated. Interleukin-17 and inflammatory IL-23/Th17 cell axis is a new revival of the contribution of some T cells in sustaining chronic inflammation, extra-cellular matrix and bone tissue destruction, creating the concept of IL-17 targeting for the treatment of RA. The aim of this study was to investigate the relationship between the levels of ex-vivo produced IL-23/Th17 cell cytokines in the whole blood cell cultures (WBCC) stimulated by lipopolysaccharide (LPS) and disease activity, inflammatory markers, and clinical response to etanercept treatment in patients with RA. Etanercept was safe and effective treatment option which led to a significant decrease of DAS28 (6.26 ± 0.93 vs. 3.74 ± 1.52 , $p=0.000$) at a 6-month follow-up. Prior to etanercept therapy, RA patients produced higher amounts of IL-17A and IL-21 in LPS-stimulated WBCC and their levels positively correlated with serum RF levels. At a 6-month of etanercept therapy IL-21 production decreased, whereas TNF- α and IL-6 production was found to be increased in LPS-stimulated WBCC compared to pre-treatment values. Furthermore, the highly significant positive correlations between baseline IL-21 levels and post-treatment CRP levels, tender and swollen joint counts, and DAS28 were observed. Therefore, baseline levels of IL-21 in LPS-stimulated WBCC could serve as a useful predictive factor of the clinical response to etanercept therapy in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, etanercept, cytokines, whole blood cell culture, lipopolysaccharide

¹ Institut za reumatologiju, Beograd² Institut za nuklearne nauke, Vinča

REDUKCIJA PACIJENTNIH DOZA U DIJAGNOSTIČKOJ RADIOLOGIJI UVOĐENJEM DIGITALNE RADIOGRAFIJE

DRAGOSLAV JABLANOVIĆ¹, OLIVERA CIRAJ BJELAC², SRĐAN ŠERIĆ¹

KRATAK SADRŽAJ: Izlaganje pacijenata jonizujućem zračenju u dijagnostičkoj radiologiji je neizbežno, ali je neophodno svesti ga na najmanju moguću meru uz dobijanje kvalitetne dijagnostičke informacije. Ovo se postiže optimizacijom zaštite od jonizujućeg zračenja čiji je jedan segment uvođenje novih tehnologija u koje spada direktna digitalna radiografija. Ispitivanje je izvršeno na ambulatnim pacijentima Instituta za reumatologiju, a doze za svakog pacijenta su izračunate na osnovu indirektnog dozimetrijskog metoda i iskazane kao kerma u vazduhu na površini kože pacijenta. U prvoj fazi ispitivanja radiografske doze su na digitalnom uređaju više od doza na analognom da bi u drugoj fazi doze bile redukovane na niži nivo od analognih. Prikazani rezultati pokazuju da je uvođenjem digitalne radiografije postignuto znatno smanjenje doze koje je postignuto uspešnom primenom optimizacije radiografske procedure.

Ključne reči: pacijentne doze, optimizacija, digitalna radiografija

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 55-58

UVOD

Po značaju u dijagnostičkoj i terapijskoj radiologiji jonizujuća zračenja zauzimaju veoma visoko mesto. Ovakva situacija sigurno se neće promeniti ni u bliskoj budućnosti s obzirom da brz tehnološki razvoj donosi nove tehnike koje se takođe baziraju na primeni jonizujućeg zračenja ili se usavršavaju postojeće radiološke tehnike. Imajući u vidu štetne efekte jonizujućih zračenja, radijaciono opterećenje je neophodno kontrolisati, nepotrebno izlaganje eliminisati, a ukoliko je njegova primena neizbežna treba ga svesti na minimalnu razumnu meru. U opštem slučaju, rizik u dijagnostičkoj radiologiji za izloženog pojedinca je veoma mali ali je kolektivna doza izuzetno velika zbog jako velikog broja obavljenih pregleda (1). Ovo se postiže optimizacijom zaštite od jonizujućeg zračenja i ograničavanjem individualnih doza i rizika (1).

Jedan od vidova optimizacije zaštite je smanjenje doza koje se postiže primenom

novih tehnoloških dostignuća od kojih je veoma značajna direktna digitalna radiografija.

Novina kod ove radiografske tehnike je uvođenje silicijumskih detektora pomoću kojih se rendgenska slika registruje u digitalnom formatu, za razliku od klasične rendgenske slike koja se registruje na rendgenskom filmu koji je po svojoj prirodi hemijski detektor. Digitalna rendgenska slika registruje mnogo više detalja u odnosu na analognu čije je detalje kasnijom obradom, moguće menjati, isticati ili redukovati u zavisnosti od potreba naglašavanja određenih detalja.

Smanjenje pacijentnih doza postiže se u procesu optimizacije radiološke prakse, bez obzira na tehnološku generaciju rendgen-aparata. Suština optimizacije je u balansu kvaliteta slike i radijacione doze za pacijenta (1). Primena digitalne tehnike, pored smanjenja doze za pacijenta, može dovesti i do značajnog povećanja doze za pacijenta (2), zbog smanjenja „šuma“, kako govore podaci iz literature (3, 4).

CILJ RADA

Cilj rada je procena individualnih doza za tri tipa radiografskih procedura (snimak LS kičme u anteroposteriornoj (A-P) i lateralnoj (LAT) projekciji, snimak karlice u A-P projekciji i da na adekvatan način analizira pitanje zaštite pacijenata od jonizujućeg zračenja u digitalnoj radiografiji, te ispituju mogućnosti za redukciju doza kroz optimizaciju procesa nastanka dijagnostičke informacije.

MATERIJAL I METODE

Ispitivanje je sprovedeno u dve faze na Institutu za reumatologiju u Beogradu. Prva faza je sprovedena 2007. godine i bilo je uključeno ukupno 159 bolesnika od kojih je u 78 načinjena radiografija karlice i L-S kičme digitalnom tehnikom, a kod 81 bolesnika analognom tehnikom. U drugoj fazi, 2008. Godine, ispitivanjem je obuhvaćeno 79 bolesnika sa radiografijama L-S kičme i karlice digitalnom tehnikom. Karakteristike rendgen-aparata su proverene multimetrom Barracuda (RTI Electronics AB, Sweden). Doze su procenjene indirektnom dozimetrijskom metodom paralelno za iste tipove radiograskih procedura na digitalnom i analognom rendgen-aparatu. Kvalitet svih slike obuhvaćenih istraživanjem bio je dijagnostički prihvatljiv.

Za određivanje kerme u vazduhu na površini kože pacijenta (ESAK) (3) korišćen je indirektni dozimetrijski metod.

ESAK se definiše kao kerma u vazduhu u tački preseka ose snopa rendgenskog zračenja sa površinom kože pacijenta. Indirektno, ESAK se određuje merenjem kerme u vazduhu u osi snopa rendgenskog zračenja, na definisanom rastojanju i za različite vrednosti napona rendgenske cevi. Izmerene vrednosti radijacionog izlaza rendgen-aparata korigovane su za realne vrednosti rastojanja fokus-koža, napon i opterećenje rendgenske cevi i faktor povratnog rasejanja, za svakog pojedinačnog pacijenta, na osnovu izraza:

$$ESAK = \frac{Y_D \cdot mAs \cdot D^2}{(L - (d+b))^2} \cdot BSF$$

gde je Y_D radijacioni izlaz na rastojanju D u jedinicama Gy/mAs, mAs proizvod jačine struje i vremena ekspozicije, D kalibraciono rastojanje fokus-detektor, koje u ovom slučaju iznosi 1 m, L rastojanje fokus-prijemnik slike, d debljina pacijenta, b rastojanje prijemnik slike-nosač pacijenta a BSF faktor povratnog rasejanja. Debljina pacijenta izračunata je na osnovu izraza:

$$d = 2 \sqrt{\frac{\rho \cdot m}{\Pi \cdot h}}$$

gde je m masa pacijenta, h visina pacijenta, a f gustina vode ($\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$).

REZULTATI

Dobijeni rezultati su prikazani u tabeli 1.

Tabela 1.

Procenjene vrednosti individualnih doza za radiografske projekcije na digitalnom rendgen-aparatu pre i posle optimizacije, poređene sa dozama na analognom aparatu

Tip pregleda	Projekcija	ESAK(mGy)			DRL (mGy)
		X ± SD	min	max	
Digitalni pre optimizacije					
Karlica	AP	7,9±4,4	2,0	16	10
LS kičma	AP	4,9±1,2	1,6	8,0	10
LS kičma	LAT	8,9±1,8	4,9	13	30
Analogni					
Karlica	AP	2,5±1,1	0,5	6,5	10
LS kičma	AP	2,3±1,4	0,5	8,0	10
LS kičma	LAT	4,8±1,7	1,8	8,7	30
Digital posle optimizacije					
Karlica	AP	1,3±0,35	0,81	2,1	10
LS kičma	AP	1,4±0,45	0,55	2,2	10
LS kičma	LAT	4,4±1,7	2,5	6,3	30

Kako proizilazi iz rezultata prikazanih u tabeli 1, postoji velika varijabilnost u dozama između individualnih pacijenata u prvoj fazi

ispitivanja. Varijabilnost je veća u digitalnoj nego u analognoj radiografiji. Porast doze nakon uvođenja digitalnog dijagnostičkog sistema je znatan i iznosi 45 - 68%, što ukazuje na značajan prostor za optimizaciju prakse putem simultane procene individualnih doza i kvaliteta dijagnostičke slike. Uprkos povećanju doze uvođenjem digitalne radiografije doze su i dalje značajno niže od evropskih odabranih dijagnostičkih referentnih nivoa (DRL) (5). U drugoj fazi ispitivanja primenjene su jednostavne korekcije kao što su povećanje fokus-slika (receptorske) distance, smanjenje mAs i odgovarajuće podešavanje automatske ekspozicione kontrole. Kao rezultat utvrđenih mera, postignuto je znatno smanjenje doze bez smanjenja kvaliteta slike koje se kreće od faktora 2 do faktora 6 za različite projekcije organa (tabela 1).

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

Optimizacija zaštite se u dijagnostičkoj radiologiji svodi na pronalaženje kompromisa između kvaliteta dijagnostičke informacije koju pruža rendgenski snimak i doze zračenja koju primi pacijent. Zaštita od zračenja temelji se na stavu da je praksa opravdana i da je korist za pacijenta nesporna pri čemu je važno naglasiti da nema individualnih granica doza (6). Prelaz sa analognih dijagnostičkih sistema na digitalne omogućava značajno povećanje kvaliteta dijagnostičke slike pri manjim dozama. Ovo smanjenje doza može biti do 9 puta u odnosu na analogne uređaje (7). Digitalni radiografski uređaji imaju praktične, funkciona-

lne i tehnološke prednosti: širi dinamički opseg, mogućnost naknadne obrade slike, registrovanje većeg broja detalja, mogućnost naglašavanja detalja prema potrebi (neograničen broj varijanti), automatsko određivanje najoptimalnijih parametara ekspozicije, precizno određivanje gabarita (dužina, površina, zapremina.), trajno arhiviranje podataka, sa mogućnošću da se svaki naredni pregled istog bolesnika pridruži prethodnim. Smanjenje doza moguće je postići primenom kriterijuma kvaliteta za pojedine radiografske preglede i poređenjem rezultata merenja individualnih doza sa referentnim vrednostima. No pri odabiru pacijentnih doza treba biti obazriv, jer kod digitalnih uređaja prekomerna individualna doza nema negativan efekat na kvalitet slike, naprotiv, ovde ostaje neopažena jer se kod digitalnih uređaja smanjuje šum sa povećanjem doza.

Prikazani rezultati pokazuju da je uvođenjem digitalne radiografije postignuto znatno smanjenje pacijentnih doza. Povećanje doza neposredno nakon uvođenja u praksu digitalne radiografije se lako može objasniti željom rendgen tehničara i radiologa da se dobije što bolja slika, a uz činjenicu da ni u jednom slučaju nisu prekoračeni evropski referentni nivoi za pojedine organe. Uspešna primena optimizacije i njeni pozitivni rezultati su postignuti efikasnom saradnjom radiologa, medicinskog fizičara, rendgen tehničara i inženjera. Rezultati ukazuju na potrebu za kontinualnom optimizacijom prakse putem monitoringa doza i ocene kvaliteta sadržaja dijagnostičke informacije.

LITERATURA

1. Robert J A, Evans S C, Rees m, Optimization of imaging techniques used in direct digital radiography, J Radiol Prot 2006; 26: 287-299.
2. Ciraj Bjelac O, Jablanovic D, Kosutic D, Analogue and digital radiographic systems: patient dose evaluation, Proceedings of XXIV Symposium of Radiation Protection Association of Serbia and Montenegro, Zlatibor, Serbia, 3-5 October 2007: 147-151.
3. International Commission on Radiological Protection. Managing patient doses in digital radiology. ICR Publication 93. Oxford, Pergamon Press, 2004.
4. Vano E, Faulkner K, Orton C, A major advantage of digital imaging for general radiography is the potential for reduction of patient dose so film-screen systems should be phased out as unnecessarily hazardous, Med Phys 33 (2006): 1529-1531.
5. Commission of the European Communities (CEC). European guidelines and quality criteria for diagnostic radiographic images. EUR 16260 EN, Carmichael J, et al, eds. CEC, Brussels, 1996.
6. European Union. Council Directive 97/43/Euratom on Health Protection of Individuals against the Dangers of Ionising Radiation in Relation to Medical Exposure. Official Journal of the European Communities No L180/22-27, Luxembourg, 1997.
7. Völk M, Strotzer M, Holzkecht N, Manke C, Lenhart M, Gmeinwieser J, Link J, Reiser M, Feuerbach S. Digital radiography of the skeleton using a large-area detector based on amorphous silicon technology: image quality and potential for dose reduction in comparison with screen-film radiography. Clin Radiol 2000; 55(8): 615-21.

S U M M A R Y

*Institute of Rheumatology, Belgrade¹
Institute of Nuclear Science „Vinca“, Belgrade²*

REDUCTION OF PATIENTS DOSES IN DIAGNOSTIC RADIOLOGY WITH INTRODUCING DIGITAL RADIOGRAPHY

DRAGOSLAV JABLANOVIĆ¹, OLIVERA CIRAJ BJELAC², SRĐAN ŠERIĆ¹

Exposure of the patient to ionizing radiation in diagnostic radiology is inevitable, but it is necessary to reduce it to the lowermost level with obtaining diagnostic information of the proper quality. This goal is achieved by optimization of the protection from ionizing radiation whose one segment is introduction of new technologies such as direct digital radiography. Examination was carried out with ambulatory patients from the Institute of rheumatology. Doses per each patient were calculated on the basis of indirect dosimetric method and then presented as „kerma „ in air on the patients skin surface.

In the first phase of investigation digital radiographic doses were greater than analog doses. In the second phase digital radiographic doses were significantly reduced compared to analog doses.

Presented results show that introduction of digital radiography leads to marked reduction of patients doses that is enabled through the optimization of radiological procedure.

Key words: patients doses, optimisation, digital radiography

Institut za reumatologiju, Beograd

ODREĐIVANJE MARKERA KOŠTANOG METABOLIZMA I VITAMINA D: PREANALITIČKA I ANALITIČKA VARIJABILNOST

SVETLANA TOZEV, JELENA MILOŠEVIĆ, MARINA LUKOVIĆ, MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

KRATAK SADRŽAJ: Biohemijski markeri koštanog metabolizma su klinički korisni pokazatelji aktivnosti koštanih ćelija u sklopu normalnih i patoloških procesa u kostima. Različiti faktori utiču na koncentraciju koštanih markera uključujući ishranu, rast, pol, cirkadijalni ritam, fizičku aktivnost, skorašnje prelome, godine starosti, nepokretnost, bolesti, lekove i način uzorkovanja. Preanalitički faktori mogu da se svedu na minimum standardizovanim uzorkovanjem i davanjem odgovarajućih instrukcija pacijentu pre uzorkovanja. Varijabilnost analitičkih faktora se može prevazići korišćenjem automatizovanih metoda koje zahtevaju primenu odgovarajućih kalibratora, standarda i kontrola.

Ključne reči: markeri koštanog metabolizma, vitamin D, elektrohemiluminiscencija

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 59-63

Kost je dinamičko tkivo koje se neprekidno obnavlja preko procesa resorpcije kosti sa koordiniranim formiranjem kosti. Tokom remodelovanja kosti, aktivne ćelije sintetišu proteine ili oslobađaju degradacione produkte koji mogu da se mere kao markeri resorpcije ili formiranja kosti. Kod mladih odraslih resorpcija i formiranje kosti su u ravnoteži. Tokom menopauze remodelovanje kosti je ubrzano i resorpcija prevazilazi formiranje kosti. To dovodi do brzog gubitka kosti sa značajno povećanim rizikom za prelom.

Markeri koštanog metabolizma (MKM) daju dinamičku informaciju statusa skeleta koja je nezavisna i često komplementarna sa merenjem mineralne koštane gustine. MKM nisu specifični za određeno mesto tako da odražavaju aktivnost celog skeleta i nisu specifični za bolest. Ne treba da se koriste u dijagnozi osteoporoze ili odabiru najoptimalnije terapije. Serijska merenja MKM obezbeđuju uvid u promenu koštanog metabolizma tokom terapije osteoporoze i pridržavanje terapiji. Nekoliko nedelja nakon otpočinjanja antiresorptivne terapije započinje brzi pad markera resorpcije kosti i dostiže plato posle 3 - 6 meseci. Sa anaboličkom terapijom opaža

se brzi (1-3 meseca) porast markera formiranja kosti. Pri proceni antiresorptivne terapije smanjenja veća od 30% od vrednosti pre terapije idu u prilog dobrog odgovora na terapiju. Ukoliko se primenjuje anabolička terapija promena vrednosti povećanja markera formiranja kosti veća od 20 ili 40% ukazuje na dobar odgovor na terapiju (1,2).

Najveći izazov za prihvatanje MKM u kliničkom radu je njihova potencijalna varijabilnost. Neophodno je da bi se razumeju izvori preanalitičke i analitičke varijabilnosti i primeni strategija da se minimalizovali ti faktori.

PREANALITIČKA VARIJABILNOST

Uzroci preanalitičke varijabilnosti mogu se podeliti u faktore koji se ne mogu kontrolisati: starost, pol, menopauzalni status, bolest ili skorašnji prelom, kao i faktore koji se mogu kontrolisati: cirkadijalni ritam, uzimanje hrane, fizička aktivnost i uzorkovanje.

Većina MKM ima cirkadijalni ritam, koji dostiže pik ujutru (2 - 8h), i pada tokom popodneva i večeri (13 - 23h). Ova varijabilnost je veća za markere resorpcije nego formiranja kosti.

Tokom detinjstva i adolescencije zbog povećanog koštanog prometa koncentracija MKM može biti 4-10 puta veća u odnosu na vrednosti kod zdravih odraslih. Povećani koštani promet javlja se i kod žena oko i posle menopauze. Posle pedesete godine svi markeri resorpcije kosti su do 50% viši kod žena. Sa starošću kompromitovana funkcija bubrega i/ili jetre može da dovede do povećanja nivoa nekih MKM zbog poremećenog klirensa. Osteokalcin se povećava u osmoj dekadi života 10-20%.

S obzirom da skelet neposredno odgovara na mehaničko opterećenje, efekat povećanja ili smanjenja opterećenja treba da se ima u vidu pri proceni MKM. Jedan trening može da poveća koncentraciju MKM za 15 – 40% do 72h, zavisno od intenziteta i trajanja vežbanja. Nepokretnost dovodi do brzog gubitka u koštanoj gustini i povećanja markera resorpcije kosti (40% posle sedmodnevne vezanosti za postelju).

Posle preloma, markeri formiranja kosti se povećavaju u prva dva meseca za 20 - 55%. Resorpcija kosti se takođe povećava u prvim nedeljama zarastanja kosti ali je obim promena manji. MKM mogu da ostanu povišeni 6 meseci do godinu dana posle preloma i prelomi većih zglobova su odgovorni za veće povećanje u MKM. Zbog toga efekat preloma treba da se uzme u obzir najmanje 6 meseci posle frakture kada se interpretiraju nalazi MKM.

U drugom trimestru trudnoće može doći do porasta MKM i oni ostaju povišeni do godinu dana posle porođaja.

Oralni kortikosteroidi suprimiraju osteokalcin i N-terminalni propeptid kolagena ipa I (PINP) za 40-50% na dozozavisani način unutar nekoliko dana. Tiazidni diuretici smanjuju koštani metabolizam. U tireotoksikozi markeri koštane resorpcije se povećavaju za 3-8 puta a koštanog formiranja 2-3 puta. Serumski osteokalcin je značajno povišen u bubrežnoj insuficijenciji, a PINP može biti povišen u bolestima jetre. Marker resorpcije kosti značajno se povećavaju posle 2-4 dana ležanja, a 7. dana se povećavaju za 30-50%.

Preanalitički faktori mogu da se minimizuju standardizovanim uzorkovanjem i da-

vanjem odgovarajućih instrukcija bolesniku pre uzorkovanja. Osim toga neophodno je da se identifikuje svaka terapija koja ima uticaja na koštani metabolizam (npr. kortikosteroidi) i njeni efekti razmotre kada se procenjuju MKM. Referentne vrednosti moraju biti postavljene odvojeno za muškarce i žene, za pre i postmenopauzalne žene (1,2,3).

ANALITIČKA VARIJABILNOST

Različita epitopska selektivnost antitela ili kombinacije antitela koje se koriste u različitim tipovima imunoeseja, kao i vrsta uzorka (serum ili urin), mogu da imaju uticaja na rezultat. Potpuno automatizovani eseji su mnogo precizniji i finansijski isplativiji i zbog toga imaju prednost u rutinskom laboratorijskom testiranju. U laboratoriji Instituta za reumatologiju koristi se potpuno automatizovani elektrohemiluminiscentni esej za određivanje MKM i vitamina D u serumu. Elektrohemiluminiscencija je tip luminiscencije u kome je ekscitacija posledica elektrohemijske reakcije. Prednost ove metode su povećana stabilnost reagenasa, jednostavna priprema reagenasa i povećana osetljivost. Svi reagensi, kalibratori i kontrole imaju bar-kod sa koga aparat očitava sve potrebne podatke: koncentracija, rok važenja, količina reagenasa i sl. Postoje tri nivoa kontrole (niska, normalna i povišena), koji se postavljaju svakodnevno pri rutinskom radu. Aparat nastavlja sa radom samo ukoliko je uspešna kalibracija i odgovarajuće vrednost kontrola. Korišćenjem ove metode analitička varijabilnost je svedena na najmanju moguću meru. Izrazita hemoliza, lipemija, hiperbilirubinemija i visoka koncentracija biotina mogu da interferiraju u eseju. Interferencija nije opažena sa reumatoidnim faktorom u koncentraciji do 1500IU/ml (vitamin D, β -CrossLaps), do 2200IU/ml (osteokalcin) i do 2490IU/ml (PINP) (4).

U laboratoriji Instituta za reumatologiju rutinski se određuju osteokalcin, PINP, C-terminalni telopeptidi (β -CrossLaps) i vitamin D.

OSTEOKALCIN

Najzastupljeniji nekolageni protein kosti je peptid koji sadrži 49 amino kiselina i do tri ostatka gamakarboksiglutaminske kiseline koja su odgovorna za osobinu ovog molekula da veže kalcijum. Sintetišu ga osteoblasti, odontoblasti i hipertrifični hondrociti (5). Osteokalcin se brzo razgrađuje in vivo i in vitro i u cirkulaciji postoje intaktni molekuli i fragmenti. Neki fragmenti osteokalcina se oslobađaju i tokom resorpcije kosti.

Serumski osteokalcin ima cirkadijalni ritam sličan drugim koštanim markerima (pik dostiže oko 4 ujutru), tako da je neophodno isto vreme uzorkovanja. Nivo u cirkulaciji je pod uticajem uzimanja hrane tako da bolesnik mora da gladuje pre uzimanja uzorka. Eliminise se putem bubrega tako da je pogođen renalnom disfunkcijom. Koncentracija mu opada u uzorku koji se često zamrzava i odmrzava. Hemoliza može uticati na merenje koncentracije osteokalcina zbog povećanog otpuštanja proteaza iz eritrocita (2).

Do sada ne postoji konsenzus o tome koji fragment osteokalcina treba meriti. Samo jedna trećina totalnog osteokalcina u serumu predstavlja intaktni osteokalcin i zbog nestabilnosti ostokalcina u serumu brzi gubitak imunoreaktivnosti se dešava ukoliko se uzorak ostavi duže od 1h na sobnoj temperaturi (5). Dakle, testovi koji mere samo intaktni osteokalcin su posebno pod uticajem in vitro degradacije, tako da je preporučljivo koristiti eseje koji prepoznaju i intaktni molekul i veliki N-terminalni fragment (N-mid, 1-43 amino kiselina). U laboratoriji Instituta za reumatologiju primenjuje se esej koji koristi dva monoklonska antitela specifično upravljena protiv intaktnog osteokalcina i stabilnog N-terminalnog fragmenta (6).

N-TERMINALNI PROPEPTID KOLAGENA TIP I (PINP)

Tip I kolagen se nalazi u osteoblastima i sekretuje kao prokolagen u ekstraćelijski prostor, gde podleže cepanju na N i C terminalnim krajevima i oslobađaju se N-terminalni i C-terminalni propeptidi kolagena tipa I. PINP

se oslobađa u cirkulaciju kao trimerična forma koja je nestabilna na 37°C i brzo se konvertuje u monomernu formu. Tip I kolagen se nalazi i u drugim tkivima kao što su koža, dentin, kornea, hrskavica i tetive, ali s obzirom da ova tkiva imaju sporiji metabolizam nego kost vrlo malo doprinose cirkulišućem propeptidnom pulu (5). PINP ima malu diurnalnu i intraindividualnu varijabilnost, stabilan je na sobnoj temperaturi. Nivo u cirkulaciji nije pod uticajem uzimanja hrane tako da uzorak ne mora da se uzima natašte. Primarno se metaboliše u jetri tako da njegov klirens nije pogođen disfunkcijom bubrega. Trenutno postoje dve metode za merenje PINP: ručni radioimunoesej uperen protiv nestabilne trimerne forme PINP i automatizovan elektrohemitoluminiscenti esej koji koristi monoklonska antitela upravljena protiv monomerne i trimerne forme peptida a koji se koristi u Institutu za reumatologiju (7).

C-TERMINALNI TELOPEPTIDI KOLAGENA TIP I (CTX, β - CROSSLAPS)

Većina markera resorpcije kosti su degradacioni produkti kolagena. Opisani su brojni eseji za merenje telopeptida poreklom od N- i C-terminalnog regiona kolagena tipa I. Od posebnog značaja je određivanje C-terminalnih telopeptida kolagena tipa I. Serumski CTX imaju veliku cirkadijalnu varijaciju koja može da se smanji akutnim gladovanjem. Koncentracija CTX u serumu je pod jakim uticajem hrane tako da uzori moraju da se uzimaju na tašte i uvek u isto vreme (1,3).

U Institutu za reumatologiju koristi se Eseg koji je specifičan za poprečno vezane izomerizovane C-terminalne fragmente kolagena I. Specifičnost je obezbeđena primenom dva monoklonska antitela od kojih svako prepoznaje linearni β -8AA oktapeptid, koji je mesto odgovorno za poprečno povezivanje ovih fragmenata (8).

VITAMIN D

Vitamin D je 9,10-seko steroid koji postoji u dve forme: vitamin D2 (ergokalciferol, poreklom iz biljnog ergosterola) i vitamin

D3 (holekarciferol, poreklom iz holesterola). Stvara se u koži ili unosi putem hrane kao biološki inertan i zahteva dve sukcesivne hidroksilacije od kojih je prva u jetri gde se formira 25-hidroksivitamin D [25(OH)D], a druga u bubregu gde se formira biološki aktivna forma vitamina D, 1,25-hidroksivitamin D [1,25(OH)2D]. Serumski 25(OH)D glavni je pokazatelj statusa vitamina D. Serumski 1,25(OH)2D ne pruža informaciju o statusu vitamina D i često je normalan ili čak povišen kao rezultat sekundarnog hiperparatiroidizma u sklopu deficijencije vitamina D (8,9).

25(OH)D jedini je metabolit vitamina D koji se koristi za procenu da li kod bolesnika postoji nedostatak, normalna koncentracija ili višak vitamina D. Poluživot ovog metabolita u serumu je 2-3 nedelje za razliku od 1,25(OH)2D čiji je poluživot samo 4-6h i koncentracija 1000 puta manja. 25(OH)D je veoma stabilan u serumu, njegova koncentracija se ne menja pri stajanju na sobnoj temperaturi do 72h. Ponavljano zamrzavanje i odmrzavanje uzorka takođe ne utiče na njegovu koncentraciju. Na -20°C uzorak može da se čuva godinama. Više od 95% posto 25(OH)D vitamina koji se meri u serumu je 25(OH)D3, dok 25(OH)D2 dostiže merljive koncentracije samo kod bolesnika koji uzimaju D2 suplemente (8,9).

Zlatni standard za određivanje vitamina D je tečna hromatografija, ali se ne koristi u rutinskom laboratorijskom radu. Masena spektroskopija se primenjuje za direktno merenje obe forme 25(OH)D vitamina ali takođe nije u rutinskoj upotrebi. Elektrohemiluminiscentni imunoesej, koji se primenjuje u Institutu za reumatologiju, koristi poliklonsko antitelo upravljeno protiv 25-OH vitamina D3. Jedino ograničenje je da se ne može koristiti za adekvatnu procenu statusa vitamina D kod bolesnika koji uzimaju D2 formu ovog vitamina (10).

ZAKLJUČAK

Imajući u vidu brojne preanalitičke faktore koji mogu da utiču na rezultat markera koštanog metabolizma i vitamin D, preporučuje se standardizacija uzimanja uzorka. Krv treba da se uzima ujutru natašte, između 8 i 11h i bolesnik ne sme da se bavi fizičkom aktivnošću 24h pre davanja krvi. Podaci o uzimanju lekova ili skorašnjem prelomu treba da budu zabeleženi. Varijabilnost analitičkih faktora je značajno smanjena automatizovanim metodama koje koriste specifična monoklonska antitela i zahtevaju primenu odgovarajućih kalibratora, standarda i kontrola.

LITERATURA

1. Brown JP, Albert C, Nassar BA et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. Clin Bioch 2009; 42:929-42.
2. Čepelak I, Čvorišćec. Biokemijski biljezi pregradnje kostiju – pregled. Biochemia Medica 2009; 19:17-35.
3. Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. Osteoporosis Int 2000; 6:30-44.
4. Schmidt-Gayk H, Spanuth E, Kotting J et al. Performance evaluation of automated assays for $\square$ -CrossLaps, N-MID-Osteocalcin and intact parathyroid hormone (BIOROSE Multicenter Study). Clin Chem Lab Med 2004; 42:90-5.
5. Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: Biochemical, technical and analytical aspects. Osteoporosis Int 2000; 6:18-29.
6. N-MID Osteocalcin Product Information. Roche Diagnostics, Basel, Switzerland.
7. Total P1NP Product Information. Roche Diagnostics, Basel, Switzerland.
8. CrossLaps/serum Product Information. Roche Diagnostics, Basel, Switzerland.
8. Hollis BW. Measuring 25-hydroxyvitamin D in a clinical environment: challenges and needs. Am J Clin Nutr 2008; 88:507-10.
9. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. Ann Epidemiol 2009; 19:73-8.
10. Vitamin D3(25-OH) Product Information. Roche Diagnostics, Basel, Switzerland.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

THE DETERMINATION OF BONE TURNOVER MARKERS AND VITAMIN D: PREANALYTICAL AND ANALYTICAL VARIABILITY

SVETLANA TOZEV, JELENA MILOŠEVIĆ, MARINA LUKOVIĆ, MIRJANA ŠEFIK BUKILICA

A number of biochemical markers of bone turnover (BTM) are currently in use. They provide clinically useful evidence of the normal and pathological processes that reflect bone cell activities in the skeleton. A variety of preanalytical factors influence BTM concentrations, including food intake, growth, sex, circadian variations, exercise habits, recent fractures, age, immobility, diseases, drugs and sample handling. Controllable pre-analytical factors can be minimized by standardized sample collection and appropriate instructions to the patients prior to sampling.

Analytical variability can be overcome by using automated assays with appropriate calibrators, standards and controls.

Key words: bone turnover markers, vitamin D, electrochemiluminescence

Institut za reumatologiju, Beograd

PRIMENA FUNKCIONALNIH POMAGALA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD REUMATOIDNOG ARTRITISA

JASNA DRNDAREVIĆ

KRATAK SADRŽAJ: *Reumatizam prati čovečanstvo od najstarijih vremena i javlja se u svim starosnim dobima. Reumatoidni arthrititis spada u grupu zapaljenskih oboljenja i ima hroničan i progresivan tok. Česte egzacerbacije uz retke remisije, dovode do znatnih oštećenja mišićno-skeletnog sistema, posebno zglobova, što uslovljava gubitak pokretljivosti, osnovne funkcije lokomotornog aparata. U lečenju obolelih učestvuje čitav tim stručnjaka velikog broja specijalnosti, a veoma je važna i aktivna uloga porodice, kao i samog obolelog, jer bez njegove želje i maksimalnog angažovanja ne možemo očekivati veće efekte sprovedenog lečenja. Radni terapeut, u cilju zaštite zgloba, odnosno njegovog maksimalnog rasterećenja edukuje bolesnika o veoma bitnoj ulozi korektivnih i funkcionalnih pomagala. Funkcionalna pomagala treba da olakšaju ili omoguće samozbrinjavanje i aktivnosti svakodnevnog života. Postoji niz predmeta, koji se uz neznatnu modifikaciju mogu prilagoditi za uspešnu upotrebu. Sva pomagala treba da budu jednostavna za rukovanje i održavanje, da se izrađuju od lakšeg materijala da ne kompromiraju otko niti traumatizuju kožu i, što je jako bitno, izrada i nabavka moraju imati pristupačnu cenu.*

Ključne reči: reumatoidni arthrititis, samozbrinjavanje, funkcionalna pomagala

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 64-66

Reumatizam prati čovečanstvo od najstarijih vremena i javlja se u svim starosnim dobima.

Reumatoidni arthrititis spada u grupu zapaljenskih oboljenja i ima hroničan i progresivan tok. Česte egzacerbacije (pogoršanja), uz retke remisije (smirenja), dovode do znatnih oštećenja mišićno-skeletnog sistema, posebno zglobova, što uslovljava gubitak pokretljivosti, osnovne funkcije lokomotornog aparata.

U lečenju obolelih učestvuje čitav tim stručnjaka velikog broja specijalnosti, a veoma je važna i aktivna uloga porodice, kao i samog obolelog, jer bez njegove želje i maksimalnog angažovanja sigurno ne možemo očekivati veće efekte sprovedenog lečenja.

Aktivnosti koje obavljam o u terapiji radom moraju odgovarati terapijskom cilju, a to su:

- povećanje mišićne snage
- povećanje amplitude pokreta
- poboljšanje koordinacije i manuelne spretnosti

- prevencija kontraktura

- sve vreme insistiramo na pokretima samo do granice bola.

Radni terapeut, u cilju zaštite zgloba, odnosno njegovog maksimalnog rasterećenja edukuje bolesnika o veoma bitnoj ulozi:

- korektivnih i
- funkcionalnih pomagala

Korektivnim pomagalicima se koriguju početne deformacije ili već nastale kontrakture. Aplikuju se preko noći, a preko dana u periodima mirovanja. Tu spadaju razne longete, udlage, šine, kao Šancov okovratnik, koji se postavlja samo preko dana 2 - 3 sata.

Funkcionalna pomagala, treba da olakšaju ili omoguće samozbrinjavanje i aktivnosti svakodnevnog života.

U akutnoj fazi, dok je pacijent u krevetu, uvežbava elemente samozbrinjavanja na mo-

delima, po principu Marije Montesori. Tako pokreće gornje ekstremitete i održava njihovu spretnost. Takođe preporučujemo da se koristi komotnija odeća i jednostavnija obuća.

U subakutnoj fazi smiruje se upala, bol u zglobovima prisutan je u manjoj meri i tada proveravamo sposobnost za obavljanje aktivnosti svakodnevnog života i preporučujemo eventualnu potrebu pomagala.

U hroničnoj fazi je smiren upalni proces. Tada radimo na obuci pacijenata za korišćenje i održavanje funkcionalnih pomagala. Takođe dajemo sugestije o eventualnim potrebama adaptacije u stanu ili na radnom mestu, a sve to u cilju:

- ekonomičnijeg korišćenja sopstvene energije i
- prevencije recidiva, imajući u vidu perspektivu razvoja bolesti

Postoji niz predmeta, koji se uz neznatnu modifikaciju mogu prilagoditi za uspešnu upotrebu.

Da bi izbegli volarnu fleksiju i ulnarnu devijaciju šake, na postojeće otvarače na slavini postavlja se adapter sa produžetkom, tako da je sistemom poluge olakšano odvrtnje.

Postavljanjem u tuš kabinu visokih plastificiranih stolica, omogućeno je samostalno održavanje lične higijene.

Gumenim trakama ispred kade i u kadi obezbeđuje se sigurnost od eventualnog klizanja.

Rukodržačima različitog oblika obezbeđuje se sigurniji ulazak i izlazak iz kade.

U klasičnoj kadi postavljanjem plastične daske, omogućeno je samostalno kupanje.

Ako savijemo plastičnu dršku na čijem je kraju sunder, omogućeno je samostalno pranje leđa

Dodatkom sundera i četkice na kraju plastičnog štapa, pacijent samostalno održava higijenu prstiju.

Ako stavimo ručku brijčača u gumenu ručku od bicikla, olakšano je brijanje.

Grickalica pričvršćena vakumom za podlogu omogućava sečenje noktiju.

Za lakše korišćenje toaleta, treba dodati plastični ili gumeni nastavak na WC šolju.

Plastičnim nastavkom na češlju i držaču fena, omogućeno je samostalno friziranje.

Debljim drvenim pomagalom sa žičanim nastavkom omogućeno je zakopčavanje dugmadi kod pacijenata kod kojih je hvatanje predmeta otežano, a posebno fini hvat vrhovima prstiju.

Upotrebom čičak trake i štapa sa kukicom, omogućeno je brže oblačenje.

Ukoliko na pribor za ručavanje postavimo široke ručke od bicikla, olakšavamo upotrebu istih.

Dugačak štap sa hvatačem na kraju omogućava obavljanje raznih aktivnosti kao što su dohvatanje namirnica iz frižidera ili knjiga iz biblioteke.

Igranje karata je takođe moguće, ako ih postavimo u plastični ram, jer nemogućnost finog hvata vrhovima prstiju ne sme biti razlog ne igranja ove omiljene društvene igre.

Naglasila bih da sva pomagala moraju da budu jednostavna za rukovanje i održavanje, da se izrađuju od lakšeg materijala, da ne kompromiraju otoke niti traumatizuju kožu i, što je jako bitno, izrada i nabavka mora imati pristupačnu cenu. Postoji još mnogo pomagala koja u našem Institutu prikazujemo novoprimljenim bolesnicima, i do najsitnijih detalja objašnjavamo kako da ih koriste. Tako uspevamo da bolesnika održimo na višem stepenu funkcionalne sposobnosti i ojačane samosvesti.

LITERATURA

1. Vučić R. Radna terapija kod reumatoidnog artritisa. U: Vučić R, Marković P, Savković N. Klinička radna terapija. Beograd. NiB Alternativa, 2001: 55-62
2. Jajić I. Reumatoidni artritis. U: Jajić I. Reumatologija. Zagreb: Medicinska knjiga Zagreb, 1995: 10-16
3. Sanivita für mehr Lebensqualität. Hamburg: 2007 – 2008.
4. Paul – Marina Boeren. Discover your independence. Nederlands: McCall Inter Trade, 2008

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

APPLICATION OF FUNCTIONAL AIDS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

JASNA DRNDAREVIC

Rheumatism follows mankind from ancient times and occurs at all age. One of the most important rheumatic disorders is rheumatoid arthritis, inflammatory disease affecting mostly joints, but not necessarily limited to them, with long term and progressive course. Frequent exacerbations and rare remissions of the disease lead to significant damage of musculoskeletal system, especially joints and consequently cause loss of mobility which is a basic function of locomotive system.

Medical experts of various specialties organized as a team, are involved in a treatment of patients with rheumatoid arthritis. However, active role of patient is of crucial importance, because without his desire and maximum engagement, significant effects of conducted treatment certainly could not be expected.

In order to protect joints and relieve the pain, occupational therapist, educate patients about the very important role of corrective and functional aids.

Functional aids should facilitate self care and activities of daily life. A lot of devices used in daily life, with slight modification, could be adapted for effective use.

We have to emphasize that all aids should be simple, easy for use and maintenance, made of light materials, designed to tolerate swellings, avoid skin injury. In addition, their manufacture and supply must be cheap and affordable.

Key words: rheumatoid arthritis, self care, functional aids

Institut za reumatologiju, Beograd

ZDRAVSTVENO VASPITNI RAD KOD BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM

IVANA VASIĆ

KRATAK SADRŽAJ: Značaj rada medicinskih sestara u timskom zdravstveno-vaspitnom procesu od neprocenjive je važnosti. Tokom lečenja i nege bolesnika, medicinska sestra je prva u direktnoj komunikaciji sa bolesnikom. Posebno u bolničkim uslovima, medicinska sestra najveći deo svog radnog vremena provodi uz bolesnike, i uz negu pruža im savete, uputstva, objašnjenja u cilju očuvanja psihofizičkog zdravlja bolesnika, prevencije i uočavanja komplikacija bolesti, pravilne primene terapije, pravilne nege i rehabilitacije. Sistemski eritemski lupus je primer hronične bolesti koja zahvata više organa i tkiva, uključujući vitalno važne organe, a pogađa pretežno žene u generativnom periodu, pa ugrožava mnogobrojne aspekte njihovog života kao što su zdravlje, posao, planiranje porodice, funkcionisanje u porodici i društvu. U zdravstveno vaspitnom radu sa ovim bolesnicama važno je ubediti ih da prihvate svoju bolest i preporučenu terapiju, dolaze na redovne kontrole kod svog lekara, uz korekciju načina ishrane, negu kože, eliminaciju loših navika, planiranje trudnoće u mirnoj fazi bolesti.

Ključne reči: sistemski eritemski lupus, zdravstveno vaspitanje, medicinska sestra

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 67-72

UVOD

Zdravstveno vaspitanje sprovode medicinske sestre u direktnoj komunikaciji sa štićenikom i više medicinske sestre koje se uključuju u timove iz oblasti medicine i socijalne službe na osnovu jasno utvrđenih potreba.

Potrebe pacijenta se utvrđuju razgovorom, posmatranjem i pregledom od strane medicinske sestre koja evidentira i utvrđuje prioritete na osnovu kojih donosi zaključak (sestrinsku dijagnozu) i utvrđuje postignute rezultate, što pismeno dokumentuje. Zdravstveno vaspitni rad podrazumeva obavezno planiranje i sprovođenje plana po dogovorenim terminima. Važno je pružiti vaspitaniku znanje koje će primeniti na adekvatan način. Neophodno je da postoji dvosmerna komunikacija između vaspitanika i medicinske sestre, tj da bolesnik razume nas, a takođe da je i nama jasno da je bolesnik razumeo naše

savete, uputstva i objašnjenja, čime poštujemo princip primerenosti (1).

Primena znanja pomaže uspešnijem življenju sa hroničnom bolešću. "Imati znanja a ne davati ga nesebično drugima ravno je neznanju". Izostao zdravstveno-vaspitni proces kod nekih ljudi, naročito kod hronično obolele populacije, može dovesti do komplikacija bolesti, a u nekim slučajevima i do smrti. U zdravstveno vaspitnom procesu učestvuje tim ljudi različitih zdravstvenih profila. Medicinska sestra je važna osoba u timu zato što je prva u direktnoj komunikaciji sa vaspitanikom, pa je često poput očiju, ušiju i govora onome kome je potrebna. Značajan je njen rad oko samog pacijenta, posebno u bolničkim uslovima, gde upravo ona provodi kraj bolesnika najveći deo svog radnog vremena, što stvara priliku da pored zdravstvene nege obavlja i zdravstveno-vaspitni rad (2).

CILJ

- Cilj ovo rada je bio da se ukaže na:
- 1. osnovne principe i ciljeve zdravstveno-vaspitnog rada medicinskih sestara;
 - 2. posebnosti zdravstveno-vaspitnog rada sa osobama koje boluju od sistemskog eritemskog lupusa (SEL) i članovima njihovih porodica.

Osnovni principi zdravstveno vaspitnog rada medicinskih sestara

\\Edukacija šticeenika koju sprovode medicinske sestre usmerena je i na bolesnu i na zdravu populaciju. Bolesnima treba pomoći da stvore odgovornost prema sopstvenom zdravlju i mogu se uključiti u procese samozbrinjavanja i samovaspitanja, kao i samopomoći ulažući sopstvene napore koji će dati rezultate. Teže obolele upućuje na adekvatne programe koje sprovode zdravstveni radnici. Takođe, zdravstveno vaspitnim radom trebalo bi obuhvatiti i zdravu populaciju, posebno članove uže i šire porodice i zajednice kako bi se privikli na obolelog i pomogli mu.

Opšti ciljevi zdravstveno-vaspitnog rada su: očuvanje psihofizičkog zdravlja, prevencija i uočavanje komplikacija bolesti, primena terapije, lečenje, pravilna nega i rehabilitacija u okviru zdravstvene ustanove.

Zdravstveni kadar upoznaje bolesnika sa prirodom i tokom bolesti i udruženim aktivnostima koje se sprovode na osnovu plana zdravstvenih organizacija i socijalnih službi, kao i samog plana ustanove.

Posebnosti zdravstveno vaspitnog rada sa obolelima od sistemskog eritemskog lupusa

Zdravstveno-vaspitanje kojim se bave medicinske sestre je multidisciplinarna nauka što znači da sestre u teoriji i praksi koriste znanja iz osnovnih društvenih i prirodnih nauka. Da bi se bavila zdravstveno vaspitnim radom sestra mora da zna i prepoznaje osnovnu definiciju bolesti, njene kliničke manifestacije, da bude uključena u asistenciju i pomoć pri medicinskim dijagnostičkim procedu-

rama i laboratorijskom praćenju, da bude upoznata sa načinima primene terapije, kao i opštom i specifičnom negom bolesnika. Dobro edukovana sestra moći će da na najbolji način uključi pacijenta u zdravstveno-vaspitni proces rada.

Osnovne odlike sistemskog eritemskog lupusa

Bolest je prvi put opisao Kaposi 1873. godine. Javlja se u svim životnim dobima od neonatalnog perioda do duboke starosti. Od ukupnog broja, SEL kod oko 20% obolele populacije počinje pre 18 godine života. Najveća učestalost bolesti je u trećoj deceniji života. Odnos polova M/Ž u pubertetu je 1: 4,5; kod dece starije od 12 godina 1:5-7. Što je starija starosna dob veći je procenat obolelih žena, a u generativnom periodu odnos obolelih žena u odnosu na muškarce je 10:1. Bitne karakteristike bolesti prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1.
Definicija, karakteristike etiopatogeneze i kliničke slike SEL

Definicija i etiologija:	Patogeneza:
SEL je autoimunsko oboljenje osoba sa genetskom predispozicijom, kod kojih hormonski činioci i spoljni faktori (mikrobi, UV zraci, lekovi) dovode do poremećaja T i B ćelija i njihove hiperaktivnosti što se manifestuje produkcijom organ-nespecifičnih i organ-specifičnih autoantitela i ispoljavanjem znakova i simptoma bolesti na više organa i tkiva.	Autoimunski procesi, uz učešće patogenih autoantitela, izazivaju zapaljenske promene i oštećenje tkiva različitih organa. Bolest može da zahvati svako tkivo ili organ, a najučestalije su promene na: koži,zglobovima, hematopoetskom tkivu, bubrezima, pleuri, perikardu i CNS-u.

Procentualna učestalost kliničkih manifestacija kod SEL i značaj rada medicinske sestre

Poznavanje procentualne učestalosti sistemskih manifestacija kod SEL od značaja je za zdravstveno-vaspitni rad. Medicinska sestra

može da ukaže na pojavljivanje komplikacija kod bolesnika da sprovede adekvatnu negu u zavisnosti od vrste kliničkog ispoljavanja. Na primer u slučaju zglobnih tegoba kojih ima kod 70-90% bolesnika, medicinska sestra može da nauči bolesnika adekvatnom položaju, načinu kretanja, ustajanja, sedenja i primeni analgetske terapije po nalogu lekara.

Alopecija je primećena kod 1/5 obolelih. Medicinska sestra obučava pacijenta za pravilnu negu kose, nošenje perike i sprovodi zdravstveno-vaspitni rad kako bi se pacijent prilagodio normalnom životu, sredini, da se ne bi osećao otuđenim.

Plućne tegobe prisutne su kod oko 50-60% bolesnika. Važno je sprovoditi vežbe disanja, adekvatan položaj i primenu adekvatne terapije po nalogu.

Arterijska hipertenzija se javlja u oko 40% slučajeva. Neophodno je redovno praćenje krvnog pritiska i sprovođenje adekvatne ishrane, kako bi se održavala normalna telesna težina, posebno što bolesnici na glukokortikoidnoj terapiji imaju pojačan apetit i sklonost ka povećanju telesne mase po kušingoidnom tipu. Važno je da ishrana sadrži male količine holesterola i soli. Poželjan je unos povrća, žitarica, crnog hleba, vitamina. Kardiovaskularni sistem strada kod 1/3 obolelih. Režim života i rada mora se prilagoditi novonastalom stanju. Pušenje je višestruko štetna navika, a kod bolesnika sa SEL može da doprinese ubrzanoj aterosklerozi, koja je inače odlika ove bolesti. Kontraceptivna sredstva mogu da podstaknu razvoj tromboze vena, posebno donjih ekstremiteta, sa dodatnim komplikacijama, kao što je embolija pluća, ponekad s fatalnim ishodom.

Neuropsihijatrijske manifestacije se javljaju kod 20-40% bolesnika. U zdravstveno vaspitni proces uključeni su čitavi timovi stručnjaka, a medicinska sestra se brine kako o obolelom, tako i o članovima njegove porodice. Kod bolesnika sa psihijatrijskim ispoljavanjima bolesti neophodan je poseban nadzor 24 h uz obezbeđenje redovnog uzimanja lekova.

Hepatomegalija i anoreksija postoje kod 2/3 bolesnika. Kod njih je neophodan osvr

na način ishrane, pripreme za ultrazvučno praćenje, pomoć pri povraćanju i razgovor sa članovima porodice.

Leukopenija se javlja kod 40-60% bolesnika, a trombocitopenija kod 20-30% obolelih (3). Zato je od značaja praćenje laboratorijskih pokazatelja, pravilna nega zbog pada imuniteta i obavezne mesečne kontrole. Važno je bolesnike upoznati da promene u krvnoj slici mogu biti posledica aktivne bolesti, ali i znak neželjenog dejstva imunosupresivnih lekova koje koriste, te je neophodno da se odmah po dobijanju patoloških nalaza krvne slike jave svom lekaru, radi dodatnog ispitivanja i korekcije terapije.

Promene na oralnoj i nazalnoj sluznici znak su aktivnosti bolesti i ima ih kod 10-20% bolesnika. Značajna je nega usne duplje, kao i uzimanje briseva, zbog moguće sekundarne infekcije. Bubrežne komplikacije se javljaju kod približno 50% bolesnika. Redovno praćenje 24h diureze, bilansa unete i izlučene tečnosti, primena specijalne dijetne formulisane za bubrežnog bolesnika, kao i laboratorijskih pokazatelja, važni su za režim života ovakvih bolesnika.

Kožne manifestacije često prate ovu bolest, pa je od izuzetne važnosti pravilna nega kože i redovna primena dermatološke terapije. Kožne promene pokazuju preosetljivost na izlaganje suncu i veštačkim izvorima ultravioletnih zraka, pa je važno, posebno u proleće i leto, podsećati bolesnike na upotrebu krema sa visokim zaštitnim faktorom (SPF većim od 30), uz nošenje odgovarajuće odeće koja sprečava znojenje i pretopljavanje, a štiti od nepovoljnog uticaja sunca (prozračna, pamučna odeća, sa dugim rukavima, dovoljno prostrana) (4).

Učešće sestre u psihofizičkoj pripremi bolesnika za dijagnostičke procedure

Medicinska sestra mora da izvrši adekvatnu psihofizičku pripremu bolesnika za određena ispitivanja. Kroz zdravstveno-vaspitni rad mora se zadobiti poverenje bolesnika, detaljno se upoznati sa onim što ga očekuje jer će tako pregled biti manje neprijatan, a nje-

gov strah manji. Sadržaji i ciljevi zdravstveno vaspitnog procesa treba da budu zasnovani na naučnoj istini, primereni uzrastu vaspitnika, navikama, običajima. Najčešće korišćene dijagnostičke procedure kod bolesnika sa SEL, u kojima sestra učestvuje i asistira, su: RTG, UZ, EMNG, EEG, CT, MR. U zavisnosti od ispoljene simptomatologije sprovode se funkcionalna ispitivanja (EKG, SPIROMetrija, KAPILAROSKOPIJA). Sestra za kapilaroskopski pregled priprema pacijenta da utopljava ruke nošenjem vunениh rukavica, potrebno je da skine lak sa noktiju, podseče nokte, sprovodi higijenu ruku. Za dobijanje patohistoloških uzoraka vrše se punkcija koštne srži, biopsija bubrega, lumbalna punkcija, specijalistički pregledi (u zavisnosti od izraženih simptoma)

Teškoće u komunikaciji sa bolesnikom

Prilikom komunikacije sa bolesnikom, zdravstveni radnici mogu naići na određene teškoće. Bolesnik može biti neupućen u svoje zdravstveno stanje i ono što ga očekuje. Može zbog tuđih predrasuda i loših iskustava imati pogrešan stav o lečenju, a zdravstveni radnici bi trebalo da utiču na formiranje aktivnog stava prema životu i zdravlju. Bolesnik može biti uplašen što je njegovo pravo, a medicinska sestra se kroz zdravstveno-vaspiti rad bori protiv predrasuda i strahova koji mogu u većoj ili manjoj meri biti opravdani ili ne, a po potrebi kod većih problema uključuje timove stručnjaka raznih profila i obaveštava lekara o tome. Kod pacijenata je nekada prisutno nepoverenje u zdravstvenog radnika. Negovanjem empatskog stava i čestim razgovorima ublažavaju se nepoverenje i negativni stavovi. Razgovori su planirani i ponekad uključuju i članove porodice. Kao razlog otežane komunikacije su i finansijsko-ekonomski razlozi. Loš materijalni položaj udaljava pacijenta od zdravstvenog radnika, rezultira odbijanjem terapije i nesaradnjom u nezi i lečenju. Medicinska sestra treba da prepozna ovakve situacije i da, u saradnji sa lekarom, uputi bolesnika na određene soci-

jalne službe i institucije koje se bave kućnom negom i lečenjem, kao i određene fondove zdravstvene zaštite. Posebno otežanu komunikaciju sestra sreće kod osoba sa specijalnim potrebama. U te hendikepe ubrajamo slepilo, gluvoću, udružene bolesti, npr. dijabet, neurolezijske, izmenjena stanja CNS. Ovakvim osobama bave se specijalne institucije koje sestra obaveštava o hospitalizaciji novoprimljenog pacijenta. Takvim pacijentima sestra predviđa posebne programe zdravstveno vaspitnog procesa.

Posebna važnost na koju zdravstveni radnik obraća pažnju kod obolelih od SEL pridaje se: redovnom praćenju bolesti koje se sprovodi kroz obavezne zdravstvene kontrole u domovima zdravlja. Praćenje bolesti vrši se i kroz specijalističke kontrole reumatologa jednom mesečno, a po potrebi i češće i uključuju se lekari raznih profila u zavisnosti od manifestovanja bolesti npr. kardiolog, neurolog, psiholog, oftalmolog, ortoped, nutricionista idr. Medicinska sestra upoznaje bolesnika sa značajem i obavezom redovnog uzimanja terapije koju je prepisao lekar. Vršiti prevenciju komplikacija i infekcija sprovođenjem antibiotske zaštite i vakcinacije po nalogu lekara. Dobra edukacija bolesnika sprovodi se kroz sekcije za bolesnike, predavanja za bolesnike i korišćenje časopisa, brošura, literature. Obavezno je utopljavanje bolesnikovih ruku i nogu nošenjem zaštitne odeće i obuće. Neophodna je zaštita od UV zračenja nošenjem naočara i boravkom u zatamnjanim prostorijama. Korišćenje zaštitne kreme preporučljivo je uz saglasnost lekara. Potrebno je uvoditi poseban režim ishrane i dijeta u zavisnosti od vrste kliničkog ispoljavanja. Važno je svakodnevno održavanje lične higijene i nega kože. Neophodno je uzimanje tečnosti najmanje 2,5 litra dnevno, kao i praćenje količine izlučene mokraće i promena u izgledu. Kod bubrežnih lezija medicinska sestra sprovodi praćenje 24h diureze, proteinurije, klirensa kreatinina, serumskog kreatinina i elektrolita. Važno je detaljno upoznati bolesnika sa svim šta se od njega

očekuje. U redovno praćenje laboratorijskih pokazatelja uključeni su pregled urina, KKS i dr., po nalogu lekara. Hematološki kod ovih bolesnika prisutni su anemija, leukocitopenija, trombocitopenija, poremećaj koagulacije, antifosfolipidni sindrom. Sestra ukazuje na značaj nedeljnog praćenja pokazatelja.

Zdravstveno-vaspitni rad i ginekološki aspekt kod bolesnica obolelih od SEL uz učešće medicinske sestre

Pošto je veliki procenat obolelih u mlađoj ženskoj populaciji važno je da sestra ukaže na obavezne ginekološke kontrole i prevencije neželjenih trudnoća kod osoba sa izrazitim rizikom (genetske predispozicije, blizanačke familije, aktivni procesi bolesti, starosna dob), zbog velike opasnosti od spontanih pobačaja ili rađanje dece sa kongenitalnim srčanim anomalijama, i velikim procentom smrtnosti (5).

Potrebno je da zdravstveni radnik zna značaj neonatalnog lupusa (tabela 2) kako bi bolesnici u slučaju trudnoće ukazao na mogućnosti komplikacija i savetovao prestanak pušenja, uzimanja alkohola, nekontrolisano uzimanje sedativa, opijata i promiskuitetnog ponašanja (6). Sestra uvek u ovakvim situacijama mora da ostvari dobru komunikaciju sa lekarom i pacijentom, uključi porodicu u negu i psihološku podršku bolesniku.

Tabela 2.

Odlike neonatalnog lupusa

- Antitela prelaze kroz placentu u fetus između 12-16 gestacijske nedelje. Kod 30% majki u vreme porođaja klinički je ispoljena SBVT najčešće SEL ili Sjogrenov sindrom. Učestalost izolovanog potpunog kongenitalnog srčanog bloka je u 90% slučajeva kod dece sa NEL.
- 40-67% zahteva ugradnju *pace macera* pre 18 god.
- Oko 50% novorođenčadi ženskog pola ima kožne promene. Izlaganje suncu ih pogoršava.
- Oštećenje jetre kod 15% bolesnika.
- Kod 10 % dece hematološki anemija, neutropenija, trombocitopenija.

ZAKLJUČAK

Važno je kod bolesnika izgraditi pozitivan aktivan stav prema životu i zdravlju. Značaj timskog rada medicinskih sestara u zdravstveno vaspitnom smislu od neprocenjive je važnosti. Obuhvata se ne samo bolesna već i zdrava populacija. Da li ćemo imati zdravo potomstvo zavisi od obima znanja koje ljudima prenosimo i načina na koji oni to usvajaju. Svako ima pravo na rađanje, ali treba da bude svestan svojih odluka i rizika koji preuzima ne samo on već i njegova porodica i šira društvena zajednica.

LITERATURA

1. Kekuš D. Zdravstveno vaspitanje. II izdanje. Visoka Medicinska škola. Beograd, 2009
2. Rudić R, Kocev N, Mućan B. Proces zdravstvene nege. Knjigakomerc, Beograd 2005
3. Petrović R. Sistemski eritemski lupus. U: Pilipović N (ed): Reumatologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2000; 383-414.
4. Lupus. A patient care guide for nurses and other health professionals. 3rd Edition. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. NIH Publication Number 06-4262, September 2006.
5. Petrović R. Sistemski eritemski lupus i trudnoća. Acta rheum Belgrad 2005;35(sapl. 2): 93-96.
6. Sušić G. Neonatalni lupus. U Pilipović N (ed): Reumatologija, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2000; 491-492.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

HEALTH EDUCATION OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

IVANA VASIĆ

Nurse has the important role in health education team. During the treatment nurse is the first person who directly communicates with patient, especially during hospitalisation, when she is spending the most of working hours by the patient. Along the care, she gives advices, instruction and explanations with the aim to keep psychophysical health of patients, to teach the patients about prevention and observing disease complications, correct usage of administered medications, proper care and rehabilitation. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a prototype of complex chronic disease involving different organs and tissues, such as joints, skin, kidney, brain, lung, heart, serosa and gastrointestinal tract. Young females are predominately affected with repercussion on different aspects of their life, such as health, working ability, family planning, familiar and social interrelations. In health education of these patients it is important to convince the patient to be conscious about disease, to accept the disease, treatment and medical control examinations, together with the correction of nutrition, skin care, abstinence of smoking, and pregnancy planning during the remission of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, health education, nurse

Institut za reumatologiju, Beograd

ZNAČAJ ODNOSA IZMEĐU MEDICINSKE SESTRE I BOLESNIKA

Lepa reč i odgovarajući saveti - neophodan uslov za uspešno lečenje

VANJA JOVANOVIĆ, ZORA JOVIĆ, ANA MILANOVIĆ, BILJANA ARSIN

KRATAK SADRŽAJ: *Medicinska sestra je deo medicinskog tima koji brine o bolesniku, odgovorna je za sprovođenje terapije, sigurnost i oporavak bolesnih osoba. Za uspešno sprovođenje svih elemenata nege veoma je važna komunikacija između medicinske sestre i bolesnika. Uspostavljanje dobrih odnosa između medicinske sestre i bolesnika može značajno da doprinese poboljšanju fizičkog i emotivnog stanja bolesnika, da olakša njihovo prilagođavanje bolesti i da doprinese većoj motivaciji za ozdravljenjem.*

Ključne reči: sestra, bolesnik, komunikacija

Acta rheum Belgrad 2010; 40(sapl 1): 73-74

Medicinska sestra koji brine o zdravlju u saradnji sa drugim članovima medicinskog tima. Medicinska sestra obavlja širok dijapazon funkcija vezanih za zdravlje. Odgovorna je za negu i sprovođenje terapije, sigurnost i oporavak bolesnika, unapređenje zdravlja u porodici i populaciji. Ima ulogu u sprovođenju medicinskih procedura koje je lekar odredio, prevenciji infekcija i obezbeđenju sigurnog i zdravog okruženja u bolnici. Procenjuje i bavi se problemima bolesnika, koordinira i radom drugih osoba uključenih u brigu o bolesniku, uključujući i bolesnikovu porodicu. Ona značajno doprinosi zdravstvenom prosvetčivanju bolesnika pokazujući im šta treba da rade kako bi se ubrzao process oporavka

U današnje vreme, kada koncept prevencije bolesti zauzima primarno mesto u sistemu zdravstvene zaštite, medicinska sestra ima sve značajniju ulogu u promociji zdravlja, odnosno primeni zdravih navika u životu.

Nega bolesnika podrazumeva brigu i pomoć bolesniku da obavi osnovne ljudske potrebe. Medicinska sestra je ta koja pomaže da bolesnik pravilno i redovno uzima propisanu terapiju. Pomaže bolesniku da se hrani i unosi teč-

nost, daje savete o odgovarajućoj ishrani. Ona pomaže pri oblačenju i svlačenju, održavanju lične higijene bolesnika, pomaže da se bolesnik kreće i zauzme odgovarajući položaj tela za odmor i spavanje, daje savete o izbegavanju štetnih uticaja okoline, o značaju rekreacije.

Medicinske sestre su uz bolesnike za vreme važnih i teških trenutaka u njihovom životu - kada se rađaju, ali i kada su povređeni, bolesni ili umiru. Bolesnici dele najintimnije detalje svojih života sa medicinskim sestrama.

Zdravstveni proces podrazumeva dvadesetčetvoročasovno prisustvo sestre pored bolesničke postelje. Medicinska sestra je tu i kada bolesnik ne može da spava, kada ima bolove, kada je uplašen i usamljen. Veština komunikacije za medicinsku sestru predstavlja izazov u radu sa bolesnikom i sastavni je deo njene radne svakodnevice. Kvalitetna komunikacija je preduslov sprovođenja sigurne i efikasne zdravstvene nege. U teoriji modela interpersonalnih odnosa Hildegard Peplau, odnos medicinska sestra - bolesnik je osnov prakse medicinske nege.

Odnos medicinska sestra - bolesnik doprinosi unapređenju dobrobiti bolesnika i njegove porodice, a time i šire zajednice.

Po Peplau, ovaj odnos zavisi od interakcije misli, osećanja i postupaka svakog od njih. Bolesniku će zdravlje biti bolje ako su sve njegove potrebe u potpunosti sagledane u ovom odnosu (1).

Jean Watson isticanjem empatije i topline ukazuje takođe na važnost odnosa medicinska sestra - bolesnik. Njegova teorija sadrži 10 faktora nege. On tvrdi da medicinske sestre nisu tu da terapijski kontrolišu i manipulišu bolesnom osobom, već da ih razumeju i sa njima ostvare odnos koji će biti polazna tačka pozitivnog ishoda lečenja. Negujući bolesnike one ih uče kako oni sami da doprinesu sprečavanju bolesti, da održe zdravlje ili da umru spokojni. (2).

Zdravlje nije samo odsustvo bolesti. Ono podrazumeva harmoniju svesti, tela i duše. Negujući bolesnika one tretiraju pojedinca kao neponovljivu i jedinstvenu osobu čija osećanja, uverenja i stavove neprekidno opažaju i uvažavaju. Da bi komunikacija bila uspešna, doprinela poboljšanju zdravlja bolesnika, uz sve druge prerogative kao što je stručnost i iskustvo u radu, veoma je važna ljubaznost i lepa reč. Lepa reč upućena bolesniku može da umiri, uteši i ohrabri i najteže bolesnike. Razgovor između medicinske sestre i bolesnika više je od obične komunikacije između objekta koji zahteva medicinski tretman ili subjekta koji ima psihičke probleme. Bolesnik ne želi samo da priča, već ima potrebu da njegovi intimni i privatni problemi budu shvaćeni. Ponekada bolesnici beže od bolesti i pokušavaju da se distanciraju od celokupne situacije u koju ih je bolest dovela, što znatno otežava komunikaciju i rad sa takvim bolesnicima (3).

Medicinska sestra je često s jedne strane suočena sa bolesnikovom potrebom za njenom stalnom prisutnošću u ispunjenju njego-

vih emocionalnih potreba i sa druge strane, sa ostalim radnim zadacima. Između ovih zadataka ona mora da nađe odgovarajući balans. Medicinska sestra nadopunjuje nedostatak komunikacije koji je često prisutan između lekara i bolesnika i važan je posrednik u tom odnosu. One provode mnogo više vremena pored bolesnika i to je jedan od preduslova za uspostavljanje osećaja bliskosti. Ovaj osećaj je esencijalni element u procesu ozdravljenja. Bolesnicima to pomaže, da, sa jedne strane, prihvate odvojenost od svog doma i dolazak u novu sredinu, nepoznatu i neizvesnu i, sa druge strane, da steknu osećaj da nisu sami i da imaju podršku. Sve to smanjuje strah i poboljšava raspoloženje. Za bolesnika nikako nije zanemarljivo prisustvo dobrog raspoloženja i smisla za humor kod medicinskih sestara.

Bliskost i građenje poverenja između medicinskih sestara i bolesnika daje posebnu važnost učešću medicinske sestre u brizi za zdravlje. Dobar odnos ne samo da poboljšava fizičko i emotivno stanje bolesnika, već olakšava njihovo prilagođavanje bolesti, olakšava bol, doprinosi bolesnikovoj većoj motivaciji za ozdravljenjem što sve zajedno, doprinosi boljem poštovanju saveta, većoj upornosti i bržem oporavku. Medicinska sestra takođe crpi profesionalnu i ličnu satisfakciju iz ovakvog odnosa.

Kao zaključak navešćemo reči naše kolegice Svetlane Batričević iz Nikšića: „Ako se dobro osećate kada učinite dobro delo, kada olakšate patnju i bol, ako vas toplina ispuni kada vidite olakšanje na licu bolesnika, ako vam je osmeh i stisak ruke najveća vrednost i ako ste srećni, onda ste prava medicinska sestra.“

LITERATURA

1. Feely M. (1997) Using Peplau's theory in nurse-client relations. *International Nursing Review*, 44(4):115-20
2. Krajnović F, Franović S, Radojević D, Tepavac M. Njegovanja: osvrt na teoriju Jean Watson, *Sestrinski glasnik* 2008; 1:15-22
3. Granados Gamez G. The nurse-patient relationship as a caring relationship. *Nurs Sci Q.* 2009 Apr; 22(2):126-7.

S U M M A R Y

Institute of Rheumatology, Belgrade

GENTLE WORD AND APPROPRIATE ADVICES-KEY TO SUCCESSFUL TREATMENT

VANJA JOVANOVIĆ, BILJANA ARSIN, ANA MILANOVIĆ, ZORA JOVIĆ

Nurse is part of medical team who cares for patient in many different ways making sure he or she got all the prescribed therapy, cares for the recovery patients improving health in families and population. Very important part of successful nursing is communication between nurse and patient as a special relationship that improves patients physical and emotional state facilitating their adjustment to illness and leading to their greater motivation for regaining health.

Key words: nurse, patient, communication

UPUTSTVO SARADNICIMA

Radove i eventualnu prepisku treba slati na adresu:

**Uredništvo
Acta rheumatologica Belgradensia
Institut za reumatologiju
11000 Beograd, Resavska 69
Tel. 36 29 282 Fax. 011 36 12 376**

Časopis objavljuje naučne radove iz oblasti reumatologije i graničnih disciplina, prikaze bolesnika, vesti iz rada Reumatološke sekcije i Udruženja, pisma čitalaca, pitanja i odgovore u vezi s problemima iz reumatologije. Primaju se samo originalni članci koji nisu objavljeni na drugom mestu.

Radove treba pisati na kompjuteru, program Word (Times New Roman, veličina slova 12, prored 1,5, margina sa strane 4 cm). Uredništvu treba dostaviti **jedan odštampani primerak članka, zajedno sa diskom na kome je članak**, original i fotokopiju priloga. Članci i sav drugi materijal treba da budu uredno otkucani na srpskom jeziku, a kratak sadržaj koji ne sme da pređe 200 reči treba otkucati na srpskom i engleskom. Sve listove označiti rednim brojevima s tim da naslovna strana nosi redni broj 1. Na naslovnoj strani u gornjem levom uglu napisati naziv ustanove ili ustanova iz kojih potiče rad. Ispod toga, u sredini napisati naslov rada, a ispod naslova imena autora: puno ime ili imena i prezimena. Zajedno sa priložima treba dostaviti puno ime i prezime nosioca rada s adresom i telefonom.

Obim naučnih i stručnih radova ne sme da pređe 12 štampanih strana uključujući i literaturu i priloge. Obim prikaza bolesnika ne sme da pređe 5 štampanih strana uključujući dokumentaciju.

Na strani 1, ispod kratkog sadržaja, treba napisati ključne reči: najviše 4 pojma kojima se jasno definiše problem koji članak obrađuje.

Za originalne članke se predlaže sledeći redosled delova članka: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključak i literatura.

Priloge treba svesti na najmanji broj, tj. samo na one koji su neophodni za razumevanje teksta. Prilozi moraju biti jasno obeleženi i numerisani. Na posebnoj nalepnici na poleđini priloga napisati grafitnom olovkom naziv i redni broj priloga (Npr. Grafikon 2, Slika 1, Radiografija 3), prezime i ime prvog autora i naslov rada, a strelicom označiti gornji desni ugao priloga da slika u štampi ne bi bila obrnuta.

Od svakog bolesnika čija će slika biti objavljena u časopisu, autor mora obezbediti pismeni pristanak. Legende za priloge treba otkucati na posebnom listu. Prilozi moraju biti tehnički čisti i jasni, pogodni za reprodukciju u crno-belju tehnici.

Tabele se kucaju u okviru teksta članka i ne treba ih priložiti posebno. Svaka tabela se mora numerisati odgovarajućim rednim brojem i isto tako naslovom koji čini tabelu dovoljno razumljivom bez dodatnog čitanja teksta. Ako tabele, grafikoni, slike ili radiografije sadrže određene grafičke simbole (slova, tačke, zvezdice, i sl.) u legendi se mora jasno definisati značenje svakog pojedinog simbola.

U tekstu upotrebljavati pojmove koji su definisani u zvanično odobrenim udžbenicima i medicinskim rečnicima, a nove pojmove jasno definisati.

Podatke iz literature označiti u tekstu brojem u zagradi koji odgovara broju članka u spisku literature. Literatura se navodi onim redom koji se pojavljuje u tekstu, a ne abecednim redom. Spisak literature treba dati na kraju na posebnom listu, redom kojim se literatura citira u tekstu i to u skladu sa jednoobraznim zahtevima Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa (JAMA 1993; 269:2282-6).

Literaturu navoditi na sledeći način:

Članak iz časopisa: prezime i početno slovo imena prvog autora, zarez, prezime i početno slovo narednih autora, zarez, i prezime i početno slovo imena poslednjeg autora, tačka (ako ih je preko 6, navesti samo prva 3 i dodati "i sar."), pun naslov članka, tačka, skraćeni naziv časopisa (skraćen prema opšte prihvaćenim skraćenicama), godinu, tačka zarez, volumen, broj u zagradi, dve tačke i na kraju broj početne i završne stranice članka koji se citira, tačka.

Primer za citiranje:

Sušić G. Gustina koštane mase u juvenilnom hroničnom artritisu. Acta rheum Belgrad 2000;30 (1):12-20.

Stojanović I, Janićijević G i sar. Leukeran u lečenju reumatoidnog artritisa. Acta rheum Belgrad 1982;12:53-62

Članak ili poglavlje iz knjige: prezime i početno slovo imena autora poglavlja koje se citira, tačka, naslov poglavlja, tačka, u (U), dve tačke prezime i početno slovo imena urednika knjige, tačka, naslov knjige u originalu, tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdavanja, dve tačke, broj početne i završne stranice članka ili poglavlja knjige iz koje je citat i tačka.

Primer za citiranje:

Budimir M. Sistemski eritemski lupus. U: Konečni J. Klinička reumatologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1984: 399-429.

Članak iz Zbornika radova: autori se navode na isti način kao za časopis ili knjigu kao i naslov rada, pun naziv kongresa (simpozijuma, itd) na kome je rad izložen, tačka, zatim napisati „Zbornik radova“ (Zbornik rezimea), tačka, mesto, dve tačke, izdavač, zarez, godina izdanja zbornika, dve tačke, broj početne i završne stranice članka, tačka.

Primer za citiranje:

Stojanović C, Nedović J, Bošnjaković V. Postoji li razlika u funkciji desne i leve reumatoidne šake?. X kongres reumatologa Jugoslavije. Zbornik rezimea. Beograd: „Galenika“, 1988:132-124.

Disertacije i teze: prezime i prvo slovo imena autora, tačka, naslov teze, tačka, magistarski rad (ili doktorska disertacija, ili subspecijalistički rad), tačka, mesto, dve tačke, ime univerziteta, zarez, godina, tačka.

Primer za citiranje:

Vujasinović-Stupar N. Ispitivanje ćelijskog i humoralnog imuniteta kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od aktivnosti bolesti. Beograd: Medicinski fakultet univerziteta u Beogradu, 1993.

U literaturu treba uvrstiti samo ključne članke, osim u bibliografskom radu kada literatura treba da bude kompletna.

Saradnja u časopisu se ne honoriše.

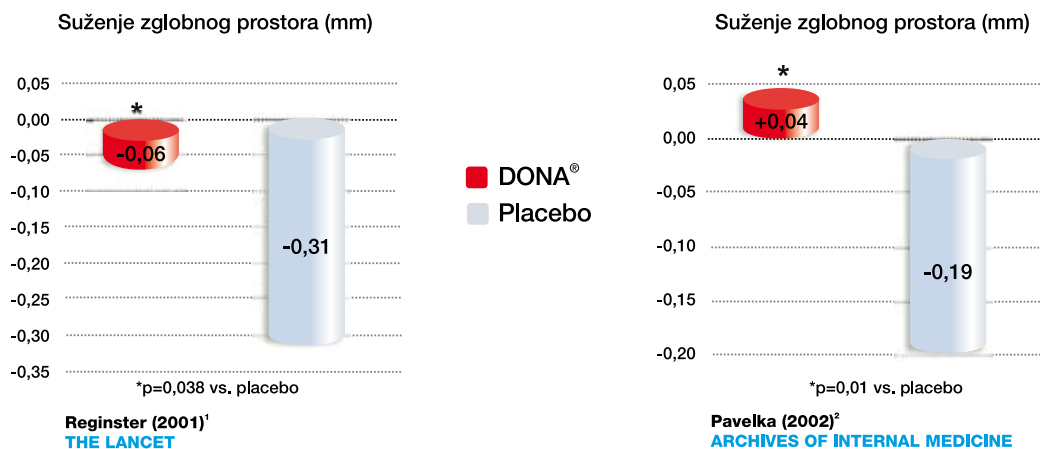
Svaki članak, osim revijskog, koga odobrava glavni urednik, se recenzira i lektoriše. Ukoliko se rad prihvati za štampu autor prenosi sva prava štampanja svog članka na Uredništvo časopisa. Uredništvo nije obavezno da štampa radove prema redosledu pristizanja. Rukopisi se ne vraćaju.

DONA® Original

Kristalni glukozamin-sulfat 1500mg

DOKUMENTOVANA TERAPIJSKA EFIKASNOST DONA®-e U TERAPIJI ARTROZA POTVRĐENA JE PREPORUKAMA VODEĆIH REUMATOLOŠKIH UDRUŽENJA

- Kristalni glukozamin-sulfat (DONA®) dugotrajnom primenom (od 1 do 3 godine) značajno usporava progresiju artroze kolena: Rezultat dve randomizirane, placebo kontrolisane kliničke studije^{1,2}



- Kristalni glukozamin-sulfat (DONA®) nalazi se u preporukama vodećih udruženja za prevenciju i lečenje reumatskih oboljenja

EULAR (European League Against Rheumatism)
Preporuke za terapiju artroze kolena, 2003.³

GLUKOZAMIN	
Nivo dokaza	1A
Jačina preporuke	A
Kvalitet studija	24
Efikasnost	0,43 - 1,02

OARSI (Osteoarthritis Research Society International)
Preporuke za terapiju artroze kolena i kuka, 2005.⁴

Preporuke koje se odnose na simptom-modifikujuće dejstvo	
Kristalni glukozamin-sulfat (DONA®)	Koeficijent efikasnosti za kristalni glukozamin-sulfat iznosi 0,55, dok za druge preparate glukozamina iznosi 0,11
Preporuke koje se odnose na strukturno-modifikujuće dejstvo	
Kristalni glukozamin-sulfat (DONA®)	Dokazi da kristalni glukozamin-sulfat ima strukturno-modifikujuće dejstvo kod pacijenata sa artrozom potiče od dve placebo kontrolisane RCT studije, dva sistematska pregleda i dve meta analize

1. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. (2001); 2. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. (2002); 3. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) 4. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines.

Lepota pokreta

Diklofen[®] (diklofenak)

(R) Gastrozistentna tableta 20 x 50 mg
(R) tablete sa produženim oslobađanjem 20 x 100 mg
(R) supozitorije 10 x 50 mg
(R) rastvor za inj. 5 po 75mg/3 ml

JKL 1162441
JKL 1162442
JKL 5162445
JKL 0162440



Brufen[®] (ibuprofen)

(R) film tableta 30 x 400 mg
(R) film tableta 30 x 600 mg
(R) sirup 100 ml (100 mg/5 ml)

JKL 1162031
JKL 1162032
JKL 3162033



Flugalin[®] (flurbiprofen)

(R) obložena tableta 30 x 50 mg
(R) obložena tableta 30 x 100 mg

JKL 1162050
JKL 1162051



OTC

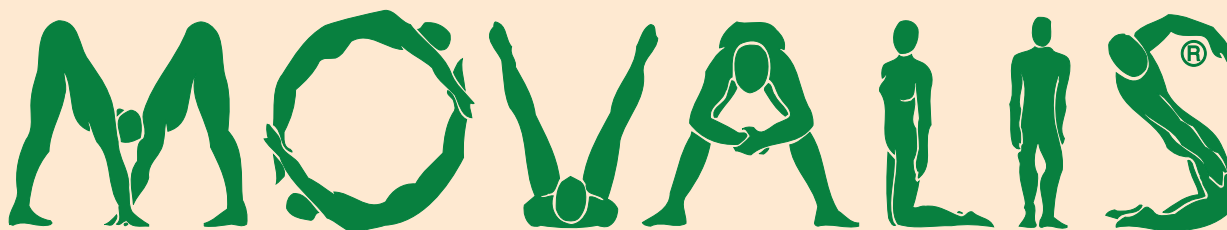
Diklofen[®]
gel (1 %) tuba 50 g

Brufen[®]
obložena tableta 30 x 200 mg
krem (10 %) tuba 50 g



Galenika a.d.
www.galenika.rs

PREFERENCIJALNI COX-2 INHIBITOR



MELOKSİKAM

**POBEDITE
BOL...
ORIGINALOM!!!**



JKL šifra:

tablete 20x15 mg 1161021

ampule 5 x (15 mg/1,5 ml) 0161022

Broj obnove dozvole: MOVALIS® tablete, 15mg: broj rešenja 2949/2007/12; MOVALIS® ampule, 15mg/1.5ml: broj rešenja: 2948/2007/12 Datum obnove dozvole: MOVALIS® tablete, 15mg: 29.11.2007.godine MOVALIS® ampule, 15mg/1.5ml: 29.11.2007.godine Datum revizije teksta: Novembar, 2007 Napomena: Za kompletnu informaciju o leku dostupan Sažetak karakteristika leka, na zahtev.



Boehringer Ingelheim Serbia d.o.o. Beograd
Ljube Stojanovića 15
11000 Beograd
Tel.: 011/ 3291 938, Fax: 011/ 3290 827

MYDOCALM[®]

tolperison



**BEZ SEDATIVNOG
EFEKTA**

**RANA MOBILIZACIJA
PACIJENTA**

**BEZ BOLA
U LEĐIMA**



RICHTER GEDEON

Vladimira Popovića 6
11070 Novi Beograd - Srbija
tel: +381 11 2608998
fax: +381 11 2608958

Rantudil[®]
Acemetacin *forte*

- Reumatoidni artritis
- Osteoartritis
- Bol u donjem delu leđa(išijas)
- Zapaljenje

Rheumon[®] gel
etofenamat

- Reumatski poremećaji mekog tkiva
koštano-mišićnog sistema
- Sportske i ostale povrede

**AKTIVAN ŽIVOT
BEZ BOLA**

Terapija bola i zapaljenja



MEDA

Predstavništvo MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH
Vojvode Milenka 52a, Beograd; tel: 011/26 56 127, fax: 011/36 21 743

jedanput nedeljno

Alefoss[®]

alendronska kiselina

tablete 4x70 mg



ČVRSTINA

KOJA ODOLEVA
vremenu



PHARMANOVA



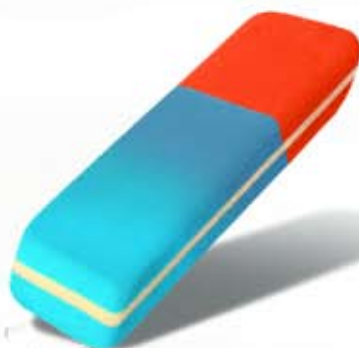
Proizvođač i nosilac dozvole
za stavljanje leka u promet:
Pharmedica d.o.o.
www.pharmedica.com

NSAIL sa predominantnom COX-2 selektivnošću

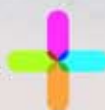
Meloxan[®]

meloksikam
tablete 30x15 mg

BEZBEDNO
briše
BOLE



PHARMANOVA



Proizvođač i nosilac dozvole
za stavljanje leka u promet:
Pharmanova d.o.o.
www.pharmanova.com

Uradite nešto za svoje zglobove!

Sve češće se budimo
sa osećajem
krutih i bolnih zglobova ...

Sve češće
povređujemo zglobove ...

Bolovi i nelagoda
u zglobovima
muče nas danima
pre promene vremena.



Kondroin forte® tablete

kondroitin sulfat iz hrskavice morskog psa
i glukozamin sulfat

**KLINIČKI
ISPITAN**

Hyal-Joint™

Hialuron direct® tablete

hijaluronska kiselina



DIETPHARM
...jer telo prepoznaje najbolje!

Atlantic BG d.o.o. • Save Kovačevića b.b. • Beograd – Leštane
dietpharm@atlanticbg.co.rs • Tel: 011/ 80 36 517, 065/ 90 24 680 • Fax: 011/ 80 36 284

**ATLANTIC
GRUPA**

esaote

25 Godina kreativnosti u zdravstvu



Reumatologija



Otkrijte vrhunske
MRI performanse



Doživite svet manji od
milimetra uz **Esaote**
ultrazvucne sisteme
MyLa5World

napredne tehnologije

**Virtual
Navigator**

CnTI™

X4D

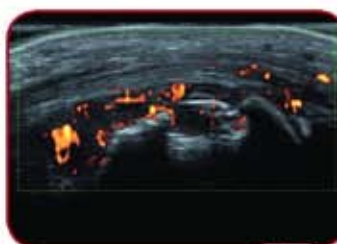
elaXto

RF)))

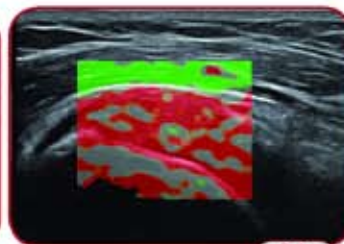
Svet manji od milimetra



Merenja manja od 1 mm



MView



elaXto

Esaote

Lideri u Reumatologiji

Pronadjite vase resenje ...



Generalni distributeri Esaote proizvoda za Republiku Srbiju

esamed

Marka Miljanova 22, 21 000 Novi Sad, Srbija
tel.+381(0)21 6397 388, fax. +381(0)21 6397 488
www.esamed.net

Idéos®

tablete za žvakanje
**ZA PREVENCIJU I LEČENJE
OSTEOPOROZE**

- odlična absorpcija,
odlična tolerancija
- 2 leka u jednoj tableti
- ne postoji rizik
predoziranja vitamina D3
- bez saharoze, bez soli
- prijatan ukus limuna

*prevencija: 1 tableta/dan
terapija: 2 tablete/dan*

500 mg kalcijuma

+

400 IU Vitamina D3



LABORATOIRE
INNOTECH
INTERNATIONAL

Predstavništvo Balkan; Koste Glavinića 2, Beograd
Tel.: 011 3692 932, 3692 933; Fax: 011 2652 776
E-mail: innotechoffice@innotechbalkan.com



FORTEO[®]
teriparatid
NOVA KOST. NOVA MOĆ.



Lilly

 PharmaSwiss
Choose More Life

USKORO

ARCOXIA®

(etorikoksib, MSD)



MERCK SHARP & DOHME IDEA, INC. AG* BEOGRAD,
Omladinskih brigada (Airport City) 90A/1400, Beograd-Novi Beograd, Srbija
tel: 011 22 57 200; fax: 011 22 88 642
*Predstavništvo Merck Sharp & Dohme Corp., filijale Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

ARCOXIA je registrovano zaštićeno ime kompanije Merck Sharp & Dohme Corp.,
filijale Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., filijale Merck & Co., Inc.,
Whitehouse Station, NJ, U.S.A. Sva prava zadržana.

10-jun-2011 ACX-2010-SCG-1497-J

Posetite nas na www.merck.com

Broj rešenja:

Arcoxia 30mg	28 tbl	3089/2010/12 od 18.05.2010.
Arcoxia 30 mg	7 tbl	3092/2010/12 od 18.05.2010.
Arcoxia 60mg	14 tbl	3088/2010/12 od 18.05.2010.
Arcoxia 60mg	7 tbl	3085/2010/12 od 18.05.2010.
Arcoxia 90 mg	14 tbl	3090/2010/12 od 18.05.2010.
Arcoxia 90 mg	7 tbl	3083/2010/12 od 18.05.2010.
Arcoxia 120 mg	14 tbl	3093/2010/12 od 18.05.2010.
Arcoxia 120 mg	7 tbl	3095/2010/12 od 18.05.2010.

 **Remicade[®]**
INFLIKSIMAB



**MENJA
BUDUĆNOST**

 **Schering-Plough**

Schering-Plough CE AG, Predstavništvo u Srbiji
Omladinskih brigada 90 b, 11070 Beograd
telefon 011 2286 957

 **MSD**



Rezultati koji se vide

**Dugotrajno
i bezbedno**



Wyeth®

 **PharmaSwiss**
Choose More Life

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd

616-002.77

ACTA rheumatologica Belgradensia

glavni i odgovorni urednik: Nemanja Damjanov

God. 39. br. 1-2. (1971) - Beograd (Resavska 69):

Institut za reumatologiju, 1971- 80 strana - 29 cm

Štampa: Colorgrafx, Tiraž: 500

Dizajn korica: Stevan Ćirović

Dva puta godišnje. Povremeno ima suplement

ISSN 0351-7217 = Acta rheumatologica Belgradensia

COBISS.SR-ID 4587522

ACTA RHEUMATOLOGICA BELGRADENSIA

.....

Volume 40 * No 40 (supl.1) * 2010
UDK 616-002.77 YU ISSN 0351-7217

Program for Early Diagnosis and Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis in Serbia

Symptoms of Depression in Systemic Sclerosis

Diagnostic Accuracy of Ultrasonographic Parenchymal Inhomogeneity of Salivary Glands in Patient with Primary Sjögren's Syndrome

Body Composition Estimated by DXA Scan in Patients with Systemic Sclerosis

Three Years Experience of Treatment with Etanercept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis

Effect of Etanercept Therapy on Ex-Vivo Production of IL-23/Th17 Related Cytokines in Lipopolysaccharide Stimulated Whole Blood Cell Cultures in Patients with Rheumatoid Arthritis

Reduction of Patients Doses in Diagnostic Radiology with Introducing Digital Radiography

The Determination of Bone Turnover Markers and Vitamin D: Preanalytical and Analytical Variability

Application of Functional Aids in Patients with Rheumatoid Arthritis

Health Education of Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Gentle Word and Appropriate Advices - Key to Successful Treatment