

УЗРОЦИ ДВОПОЛНОГ ИЗГЛЕДА СПОЉАШЊИХ
ГЕНИТАЛИЈА КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ

Драган ЗДРАВКОВИЋ, Татјана МИЛЕНКОВИЋ, Катарина СЕДЛЕЦКИ,
Марија ГУЋ-ШЋЕКИЋ, Владан РАЈИЋ, Милош БАНИЋЕВИЋ
Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Узроци хермафродитизма код новорођенчади су бројни и етиолошки разнородни. У групи од 38 новорођенчади с двополним изгледом спољашњих гениталија, женски псеудохермафродитизам је откривен код 18 (47 посто), мушки псеудохермафродитизам код 12 (32 посто), прави хермафродитизам код једног (3 посто), асиметрична дисгенеза гонада код двоје (5 посто), док узрок није утврђен код петоро (13 посто) деце. Најчешћи појединачни узрок је конгенитална адrenalна хиперплазија, која је откривена код 15 женске деце (40 посто); код већине новорођенчади (87 посто) из ове групе дијагностикован је класични облик болести, праћен губитком соли. Код већине болесника одлука о избору пола могла се донети тек после утврђивања генетског и гонадног пола, узрока поремећаја и увида у стање развијености спољашњих и унутрашњих полних органа.

Кључне речи: хермафродитизам, новорођенче. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Узроци двополног, односно хермафродитног анатомског изгледа спољашњих гениталија, су бројни и етиолошки веома хетерогени, а степен изражености такав да је често немогуће утврдити пол новорођеног детета [1]. При томе, различити поремећаји диференцијације пола могу да проузрокују сличан или идентичан изглед гениталија. Отуда је најчешће немогуће да се само на основу клиничког налаза утврди узрок хермафродитизма, односно донесе одлука о полу [2, 3].

Осим одлуке о полу, у коме ће се дете одгајати, неодложно утврђивање узрока двополног изгледа гениталија је неопходно ради спречавања или раног препознавања других поремећаја (акутна адrenalна криза услед конгениталне адrenalне хиперплазије, Вилмсов тумор или друге аномалије у оквиру сложених генетских синдрома), односно почетка медикаментног, хируршког и психолошког лечења [1].

У жељи да проценимо учесталост, узроке и особености хермафродитизма код новорођенчади, анализовали смо сопствено десетогодишње искуство у периоду од 1990. до 1999. године.

МЕТОД РАДА

Основно мерило при избору испитаника био је клинички налаз неодређеног, двополног изгледа спољашњих гениталија, условљен израженом хипоспадијом, удруженом с микрофалусом и/или једностраним и обостраним изостанком палпабилних гонада, односно фузијом лабиоскротумских набора и хиперплазијом клиториса. Испитана су и новорођенчад с фенотипски женским гениталијама и „масом“ у великој усни или препони [1, 4].

Осим анамнезе и клиничког прегледа, поступак испитивања је обухватао испитивање јонограма у серуму, нивоа 17-хидроксипрогестерона (17-ОНР) у плазми, кари-

отипа лимфоцита периферне крви, преглед ултразвуком унутрашњих гениталија и уринарног система и генитографију. По потреби, мерен је ниво тестостерона у крви базално и после стимулације хуманим хорионским гонадотропином (hCG), према методу који је раније публикован [5], затим експлорација ингвиналног канала, односно лапаротомија с прегледом унутрашњих полних органа, биопсијом и патохистолошким прегледом жлезда гонада.

Све поремећаје, који могу да проузрокују тешкоће у погледу процене полног идентитета на рођењу, класификовали смо у четири групе [6]: 1. женски псеудохермафродитизам; 2. мушки псеудохермафродитизам; 3. прави хермафродитизам; и 4. асиметричну дисгенезу жлезда гонада.

РЕЗУЛТАТИ

Узроци и учесталост двополног изгледа спољашњих гениталија код 38 новорођенчади приказани су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Узроци двополног изгледа гениталија код наших испитаника (n = 38)		
TABLE 1. Causes of ambiguous genitalia in our patients (n = 38)		
Женски псеудохермафродитизам		
Female pseudohermaphroditism	18	(47%)
Мушки псеудохермафродитизам		
Male pseudohermaphroditism	12	(31%)
Прави хермафродитизам		
True hermaphroditism	1	(3%)
Асиметрична дисгенеза гонада		
Asymmetrical gonadal dysgenesis	2	(5%)
Неутврђени узроци		
Nonclassified disorders	5	(13%)

Основна мерила за дијагностику женског псеудохермафродитизма (Табела 2) су били: нормалан женски кариотип 46,XX, маскулинизација спољашњих гениталија и изостанак палпабилних жлезда гонада. Генитографијом је доказано посто-

ТАБЕЛА 2. Узроци женског псеудохермафродитизма (n = 18)

TABLE 2. Causes of female pseudohermaphroditism

Конгенитална адrenalна хиперплазија Congenital adrenal hyperplasia	15	(83%)
Хиперплазија клиториса неодређеног порекла Clitoral enlargement of unknown origin	3	(17%)

јање уrogenиталног синуса и вагине, а утерус прегледом ултразвуком. Код 15 деце, на основу налаза веома високих нивоа 17-хидроксипрогестерона, утврђена је конгенитална адrenalна хиперплазија, узрокована недостатком ензима 21-хидроксилaze (P450c21). Код петоро деце из ове групе, у време испитивања били су јасно испољени клинички знаци адrenalне кризе, а код још двоје типични поремећаји равнотеже електролита. Једноставни вирилизујући облик ове болести откривен је код две девојчице. Подизање у женском полу је одабрано код све деце. Једну девојчицу с израженом маскулинизацијом („пенисна уретра“), упркос благовремено утврђеном узроку болести у раном узрасту одојчета, родитељи су сматрали и подизали као мушко. Због изостављања терапије, код детета је настао прерани пубертет, тако да је дете поново испитивано у узрасту од четири године.

Три новорођенчета из ове групе показивало је изоловану хиперплазију клиториса, која је код једног била удружена с хипоплазијом малих усана. Унутрашње гениталије свих испитаника су биле женског типа.

Заједничке одлике новорођенчади с мушким псеудохермафродитизмом биле су налаз нормалног мушког кариотипа 46,XY, нормалних и недовољно развијених (дисгенетских) тестиса и/или позитивног одговора на хумани хорионски гонадотропин. Код двоје деце, с потпуно женским изгледом спољашњих гениталија и налазом гонада у великој усни, односно ингвинуму, утврђен је синдром неосетљивости на андрогене хормоне (тестисна феминизација) и одабран женски пол. Неодређени изглед гениталија, добар одговор на стимулацију хуманим хорионским гонадотропином, налаз ултразвуком вишеструких тумора бубрега, потврђен компјутеризованом томографијом код једног новорођенеца, упутио је на могућност Денис-Драшовог синдрома. Сумња је потврђена после лапаротомије, биопсије и патохистолошке анализе, којом је утврђен Вилмсов тумор оба бубрега.

Недовољност процеса маскулинизације код остале новорођенчади с мушким псеудохермафродитизмом састојала се од изражене хипоспадије, најчешће перинеоскротумског типа, и недовољно развијеног пениса (дужине мање од 2 cm), и/или једностраног или обостраног крипторхизма (Табела 3). Код све деце из ове групе одабран је мушки пол,

ТАБЕЛА 3. Узроци мушког псеудохермафродитизма (n = 12)

TABLE 3. Causes of male pseudohermaphroditism

Синдром потпуне неосетљивости на андрогене Syndrome of complete androgen insensitivity	2	(17%)
Денис-Драшов синдром Denis-Drash's Syndrome	1	(8%)
Хипоспадија с једностраним или обостраним крипторхизмом Hypospadias with unilateral or no palpable gonads	5	(8%)
Хипоспадија с микропенисом Hypospadias with micropenis	4	(33%)

а родитељима објашњена неопходност накнадних корекционих хируршких интервенција.

Асиметрична дисгенеза жлезда гонада је откривена код двоје деце. Код оба детета је био мозаични кариотип 46,XY/46,XX, тестис с једне, а недиферентована (тракаста) гонада с друге стране абдомена, као и вагина, утерус и једнострана туба. У оба случаја одабран је женски пол. Прави хермафродитизам је утврђен код једног новорођенчета с кариотипом 46,XX, налазом тестиса с једне, а овотестиса с друге стране абдомена, утеруса, једностране тубе и вагине. Родитељи су одлучили да се дете подиже као мушко.

У групи новорођенчади с неутврђеним узроком, код једног детета с кариотипом 46,XX претпостављена је могућност правога хермафродитизма, а код другог, с благом хиперплазијом клиториса, синдром неосетљивости на андрогене хормоне. Код двоје деце с кариотипом 46,XY и једног са женским гениталијама, кариотипом 46,XX и обостраним палпабилним гонадама, узрок поремећаја је остао нејасан због некомплетног дијагностичког поступка.

ДИСКУСИЈА

Код наших испитаника узраста неонатуса, с неодређеним изгледом спољашњих гениталија, на првом месту по учесталости су деца са женским псеудохермафродитизмом, узрокованим конгениталном адrenalном хиперплазијом услед недостатка 21-хидроксилaze. Тај налаз је у складу с искуствима бројних других аутора [2, 4, 6, 7]. Изглед гениталија код већине женске деце је омогућавао откривање поремећаја непосредно после рођења, тако да је неоправдана релативно висока учесталост (38 посто) адrenalне кризе у време пријема детета у болницу. Због изражене маскулинизације, код већине болесника из ове групе одлука о избору пола могла је да се донесе тек после утврђивања природе поремећаја. С обзиром на то да је процес идентификације пола вероватно био већ завршен код девојчице узраста четири године, до тада подизане као мушко, није саветована промена пола [2, 6].

Код остале деце са женским псеудохермафродитизмом неодређеног порекла, утврђеним код троје

деце с кариотипом 46,XX, није постојао тежи степен маскулинизације. То је омогућавало релативно лако доношење одлуке о избору женског пола, уз неопходност дугорочног праћења и надгледања детета.

Узроци мушког псеудохермафродитизма код наших испитаника су знатно бројнији и етиолошки хетерогенији него код деце са женским псеудохермафродитизмом [1, 3, 8]. Код двоје деце је утврђен синдром потпуне неосетљивости на андрогене хормоне, који је захтевао избор женског пола [3, 6]. У оба случаја, кључ за дијагностику био је налаз обострано палпабилних гонада у наборима лабиоскротума. Усвојен је став да се гонадектомија одложи за узраст после завршеног полног сазревања [3, 6].

Код једног детета је утврђен некомплетно испољен Денис-Драшов синдром, који у потпуно израженом облику обухвата нефропатију, удружену с хермафродитним изгледом спољашњих гениталија и често обостраним Вилмсовим тумором [9]. Код већине описаних болесника кариотип је 46,XY. Мутација гена за Вилмсов тумор (WT1), локализованог на хромозому 11p13, налази се код већине болесника описаних у литератури [10]. Протеинурија је једноставан скрининг-тест за нефропатију. Преглед бубрега ултразвуком омогућава откривање Вилмсовог тумора у раној фази развоја.

Код других болесника с кариотипом 46,XY, спољашње гениталије су биле неодређеног или недовољно маскулинизованог изгледа, с обично тешком хипоспадијом перинео-скротума, микропенисом и/или непалпабилним гонадама. У овој групи испитаника искључено је постојање вагине, доказано постојање оба тестиса и позитиван одговор на хумани хорионски гонадотропин, али изражен у различитом степену. Код све деце је одабран мушки пол. Питање оправданости овакве одлуке посебно се поставља код дечака са слабо развијеним пенисом (дужине мање од 2 cm). Наиме, у овој групи испитаника вероватно су и деца с парцијалном неосетљивошћу на андрогене хормоне, односно Рајфенштајновим синдромом, који се доступним методама испитивања није могао искључити у овом узрасту. Стога се у таквим случајевима може препоручити праћење раста пениса током тромесечне примене тестостерона, што је повезано с потребом одлагања одлуке о избору пола [1].

Недовољна развијеност фалуса и добра развијеност вагине и утеруса код два новорођенчета с асиметричном дисгенезом жлезда гонада главни су аргументи за подизање у женском полу [1, 11]. Избор мушког пола код детета с правим хермафродитизмом вероватно није оправдан.

Искуства водећих медицинских центара у свету, који се баве проблемом хермафродитизма, показују

да узрок поремећаја диференцијације пола остаје неутврђен код скоро трећине болесника [1]. Наша искуства код деце с неразјашњеним узроком хермафродитизма, поред комплетирања дијагностичког поступка, упућују на неопходност увођења појединих недостајућих метода хормонске дијагностике и молекуларне генетике.

ЗАКЉУЧАК

Сопствена искуства у овој студији, као и из раније публикованих радова [2, 12], показују да су узроци хермафродитизма бројни и етиолошки веома хетерогени. Касно или погрешно постављена дијагноза може да угрози живот детета и/или да доведе до озбиљних психолошких проблема код болесника и његових родитеља. Стога, испитивању новорођенчета с двополним гениталијама треба да се приступи као ургентном стању и дијагностика увек треба да се обави у установи у којој је рад стручњака различитих профила тимски и с применом савремених дијагностичких поступака, пре свега, метода молекуларне генетике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warne GL, Hughes IA. The clinical management of ambiguous genitalia. In: Brook CGD (ed). Clinical Paediatric Endocrinology. Blackwell Science, Oxford 1995: 53-68.
2. Banićević M, Joksimović I, Bešević I, Subotić Z, Garžićić B, Zdravković D. Hermafroditizam. Problemi u pedijatriji '83. Naučna knjiga, Beograd 1984:238-56.
3. Migeon JM, Berkovitz G, Brown T. Sexual differentiation and ambiguity. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). Wilkins The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Charles C Thomas, Springfield 1994:573-681.
4. Pagon RA. Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. Ped Clin N Am 1987;34:1019-31.
5. Banićević M, Joksimović I, Zdravković D, Kurt-Stojković. Primena probe s humanim horionskim gonadotropinom u diferenciranju poremećaja polnog razvoja u dečaka. Srp Arh Celok Lek 1984;112:43-55.
6. Danon M, Friedman SC. Ambiguous genitalia, micropenis, hypospadias, and cryptorchidism. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. Marcel Dekker, New York 1996:281-303.
7. New MI. Female pseudohermaphroditism. Semin Perinatol 1992;16:299-318.
8. Sultan C, Lobaccaro JM, Lumbroso S, Poujol N. Disorders of sexual differentiation: recent molecular and clinical advances. Bailliere's Clin Pediatr 1996;4:221-43.
9. Drash A, Sherman F, Hartmann WH et al. A syndrome of pseudohermaphroditism. Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. J Pediatr 1970;76: 585-93.
10. Coppes MJ, Huff V, Pelletier J. Denys-Drash syndrome: Relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene WT1. J Pediatr 1993;123:673-8.
11. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. Pediatrics 1999;104:304-8.
12. Banićević M, Zdravković D, Subotić Z, Savić P, Mojsilović M, Guć-Ščekić M i sar. Učestalost i oblici genetski uslovljenih poremećaja polne diferencijacije. Problemi u pedijatriji '89. Naučna knjiga, Beograd 1990:80-95.

DRAGAN ZDRAVKOVIĆ

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije
11 070 Beograd, R. Dakića 8
Tel.: 3108-109

CAUSES OF AMBIGUOUS GENITALIA IN NEWBORN

D. ZDRAVKOVITSH, T. MILENKOVITSH, K. SEDLECKY, M. GUTSH-SHTSHEKITSH, V. RAJITSH,
M. BANITSHEVITSH

Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Care Institute of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

The classification of disorders such as ambiguous genitalia in newborns is difficult because similar or identical phenotypes could have several different aetiologies. In most cases it was impossible to correlate the aetiology of the disorder and the appearance of the external genitalia [1-3]. A newborn with ambiguous genitalia needs prompt evaluation that will permit gender assignment and detection of life-threatening conditions (salt-losing crisis due to congenital adrenal hyperplasia or Wilms' tumour). We studied the causes and characteristics of ambiguous genitalia in newborn infants over the period from 1990 to 1999.

PATIENTS AND METHODS

The following genital phenotypes are considered as ambiguous: 1. Hypospadias with no palpable gonads; 2. Hypospadias with micropenis and no palpable gonads or one palpable gonad; 3. Newborn with female external genitalia and a gonadal mass in labia or labial fusion and/or clitoral enlargement [1, 4].

The diagnostic evaluation of newborns with ambiguous genitalia consisted of history and physical examination, determination of serum electrolytes, plasma 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), chromosome analysis on cultured lymphocytes, sonogram of the abdomen in connection with a genitogram; and whenever it was necessary, basal plasma concentrations of testosterone and, after the stimulation with human chorionic gonadotropin (hCG), laparotomy for definitive determination of gonadal histology.

All disorders with ambiguous genitalia have been classified in four groups: [6]: 1. Female pseudohermaphroditism (FPH); 2. Male pseudohermaphroditism (MPH); 3. True hermaphroditism (TH); 4. Asymmetrical gonadal dysgenesis (ASGD).

RESULTS

The causes of sexual differentiation disorders in a group of 38 newborns with ambiguous genitalia are presented in Table 1.

Main criteria for the diagnosis of FPH were normal female karyotype 46, XX, masculinization of external genitalia and no palpable gonads. Genitography revealed urogenital sinus and vagina, and ultrasound examination the uterus. During initial examination seven of 15 newborns with congenital adrenal hyperplasia (CAH) (Table 2) due to 21-hydroxylase (P450c21) deficiency (21-OHD) had clinical or laboratory signs of adrenal crisis. Two children had a simple virilizing form of 21-OHD. The female gender was chosen for these children. In other three patients with FPH isolated clitoral hyperplasia or labial fusion was the main reason for the studies.

The common characteristics of newborns with MPH were as follows: normal male karyotype 46,XY with normally developed or dysgenetic testes, and/or good response to hCG stimulation. The complete androgen insensitivity (testicular feminization) was detected in two children (Table 3) with female external genitalia and palpable gonads in the labial

folds, and female gender was chosen. The Denys-Drash syndrome was detected in one newborn with ambiguous genitalia, no palpable gonads, and normal response to hCG, and ultrasound findings of multiple bilateral renal tumours were identified as Wilms' tumour.

In other newborns with MPH incomplete masculinization consisted of hypospadias, mostly of perineoscrotal type and of micropenis (penile size less than 2 cm) and/or bilateral or unilateral cryptorchidism (Table 3). In all children male sex was chosen.

Asymmetrical gonadal dysgenesis was detected in two newborn infants. Both children had 46,XY/46,XX karyotype, testes on one side of the abdomen, and streak gonad on the other, developed vagina, uterus and unilateral Fallopian tube, and were raised as females. True hermaphroditism was established in one newborn with 46,XX karyotype, with a testis on one side of the abdomen and an ovotestis on the other side. The parents decided for male gender.

The aetiology of ambiguous genitalia was not established in five children; in two children with 46,XY and one with 46,XX karyotype (with palpable gonads) the diagnostic study was not completed.

CONCLUSIONS

The most common cause of ambiguous genitalia in our newborn patients was CAH due to 21-OH deficiency [2, 4, 6, 7]; 87 percent of patients had salt wasting form of the disease. In the majority of patients the appearance of the external genitalia made possible the detection of the disease immediately after the birth. So, the relative high incidence of adrenal crisis in our patients with CAH (38%) seems unreasonable. The decision for gender assignment was possible after the appropriate study of the nature of the disorder.

The causes of MPH are numerous and heterogeneous [1, 3, 8]. With the exception of two patients with complete form of androgen insensitivity, in all newborns with MPH the male gender predominated. The appearance of external genitalia with severe perineoscrotal hypospadias and/or micropenis suggested the possibility of incomplete androgen resistance. If a male assignment is being considered, the response of the phallic size to treatment with testosterone was recommended. If penile size did not reach the 2.5 cm range or above, a male sex assignment was not advisable [1]. It is important for the paediatric surgeon to be involved in the diagnostic evaluation of these infants to plan the timing and techniques of the surgical reconstruction [6].

The decision to raise a patient with sex chromosome mosaicism, true hermaphroditism, or mixed gonadal dysgenesis as either a male or a female was based on the appearance of the external genitalia and possible fertility [1, 9]. The parental decision of male sex in our patients with true hermaphroditism could not be considered as optimal.

Key words: Ambiguous genitalia, hermaphroditism, newborn. (SRP ARH CELOK LEK).

УЧЕСТАЛОСТ И ИНТЕЗИТЕТ ДЕГЕНЕРАЦИОНИХ ПРОМЕНА ЗГЛОБА РУЧЈА У ПСЕУДОАРТРОЗИ СКАФОИДНЕ КОСТИ

Драган МИРИЋ, Чедомир ВУЧЕТИЋ, Кенан СЕНОХРАДСКИ, Љубица МИЋУНОВИЋ
Институт за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: У раду су приказани клинички и рендгенолошки налази код 40 болесника са симптомском псеудоартрозом скафоидне кости, с просечним трајањем псеудоартрозе 17,2 месеца (распон од 8 месеци до 15 година). Студија је имала за циљ да се процене фактори од значаја за настанак и развој дегенерационих промена зглоба ручја. Анализујући рендгенске снимке уочили смо три облика артрозних промена, а болеснике смо, у односу на интезитет промена, разврстали у четири групе. Без знакова дегенерационих промена заступљено је 6 (15 посто) болесника, с просечним трајањем псеудоартрозе 8 месеци (Прва група); са знацима склерозе или ресорпције ивица, с појавом цистичних формација или без њих, било је 18 (45 посто) болесника, а просечно трајање псеудоартрозе 14,5 месеци (Друга група). Изражене остеоартрозне промене радио-скафоидног зглоба биле су код 15 (38 посто) болесника, а просечно трајање псеудоартрозе у овој групи болесника 14,5 месеци (Трећа група). Генерализовани артритис ручја виђен је само код једног болесника (Четврта група). Степен развијености дегенерационих промена, потврђен статистичком анализом, показује да су артрозне промене најразвијеније код болесника с нестабилношћу лигамената и код болесника с преломом проксималног пола скафоидне кости. Дорзифлексија лунатума била је користан водич за процењивање нестабилности ручја. С обзиром на значајну учесталост остеоартрозних промена зглоба ручја код псеудоартрозе које су локализоване у проксималном полу скафоидне кости, као и код нестабилности ручја услед удружених повреда лигамената, мишљења смо да несрасли преломи, с оваквом локализацијом и знацима дисбаланса интеркарпуса, морају бити хируршки оперисани пре појаве и развоја дегенерационих промена.

Кључне речи: псеудоартроза скафоидне кости, нестабилност лигамената, дегенерационе промене. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Дијагностиковање прелома скафоидне кости не сме бити једини циљ који је постављен сам за себе, јер се често дешава да примсњени конзервативни третман не доводи до успеха и до срастања кости. Локализација прелома, дислоковани и коминутивни преломи и уочавање знакова колапса ручја, представљају факторе о којима се стално мора водити рачуна приликом постављања индикације о начину лечења. Несрасли преломи скафоидне кости често узрокују бол и функционални деформитет шаке. Уочавање фактора од значаја за развој дегенерационих промена зглоба ручја у псеудоартрози скафоидне кости представља есенцијални моменат за доношење одлуке о начину третирања ових повреда.

Познавање правилних анатомских и биомеханичких односа у зглобу ручја је неопходно за адекватно решавање проблема акутног прелома скафоидне кости, као и за разумевање развоја пост-траумских дегенерационих промена. Развој пост-траумске артрозе радиокарпалног зглоба код несраслих прелома скафоидне кости је значајније учестало код удружене, недијагностиковане и нетретиране повреде лигамената [1, 2]. Хронична нестабилност лигамената доводи до поремећаја нормалне динамике карпуса, што је најчешће ети-

олошки фактор развоја секундарних колапсних деформитета и посттраумске артрозе радиокарпалног зглоба [3]. Уобичајени лук покрета зглобова ручја није више синхронизован, а сам интеркарпални контакт се мења. Иницијални знаци артритиса се примарно локализују између дисталног пола скафоидне кости и врха стилоидног наставка радијуса, а не у близини прелома. То се поклапа с радиографским налазима дегенерационих промена, које се секундарно развијају после повреда лигамената или ротационих луксација скафоидне кости које нису удружене с преломима [2]. У таквим случајевима лунатум се налази у позицији дорзифлексије, те колонеарни однос с радијусом и капитатумом више не постоји. Ручје заузима позицију цик-цак, често називану *crampling*, *concertina* [4] или деформитет *DISI* (*Dorsal Intercalated Segment Instability*) [5]. Ређе се дешава да се лунатум нађе у позицији воларне флексије. Тада настаје деформитет *VISI* (*Volar Intercalated Segment Instability*). Промена дужине и облика скафоидне кости доводи до поремећаја биомеханике костију ручја.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада био је да се код болесника са симптомском псеудоартрозом скафоидне кости иденти-

фикују фактори ризика и прогностички индикатори развоја дегенерационих промена.

МЕТОД РАДА

У раду су анализовани резултати 40 болесника с болном псеудоартрозом скафоидне кости недисоцијативног типа, с просечним трајањем псеудоартрозе 1,43 године (временски интервал од 8 месеци до 15 година).

Локализацију и правац пружања преломне линије евалуисали смо на основу Русеове анатомске класификације прелома скафоидне кости.

Нестабилност лигамената процењивана је на латералним радиографским пројекцијама ручја и шаке. Процена дисбаланса интеркарпуса вршена је мерењем степена дорзифлексије лунатума у односу на лонгитудиналне осовине радијуса, капитатума и скафоидне кости. Нормални радио-лунатни угао је 9 степени или мање, скафо-лунатни 69 степени или више, а капито-лунатни угао 4 степена или мање. Одређивање карпалног индекса учињено је методом по Јуму (*Yount*) [6], а колапс ручја потврђен, уколико је овај индекс био 0,50 или мање. Референтне величине овог индекса су 0,51, са стандардном девијацијом $\pm 0,03$.

Према интезитету развијених дегенерационих промена, болеснике смо разврстали у четири групе, према Маковој (*Mack*) [7] модификованој класификацији. За процену дегенерационих промена користили смо радиографски снимак у полоњу ручја Р-А. У Првој групи били су болесници без знакова дегенерационих промена. За Другу групу значајна је била појава склерозе или ресорпције ивица псеудоартрозе, с појавом цистичних формација у коштаном ткиву или без појаве ових формација. Типични налаз за Трећу групу болесника су изражени знаци дегенерационих промена радио-скафоидног зглоба, са суженим простором зглоба, ушиљењем стилоидног наставка радијуса и појачаном субхондралном склерозом, док је за Четврту групу типичан генерализовани артритис ручја. За сваку од група процењени су време трајања псеудоартрозе, радио-лунатни, скафо-лунатни и капито-лунатни угао, те индекс карпуса.

РЕЗУЛТАТИ

По анатомској локализацији прелома скафоидне кости, од укупног броја наших болесника прелом тела је био заступљен код 26 (65 посто), док прелом проксималног пола код 14 (35 посто) болесника.

Посматрајући заступљености болесника у односу на интезитет развијених дегенерационих промена уочавамо да је у Првој групи заступљено 6 (15 посто) болесника, с просечним трајањем псеудоартрозе 8 месеци. У Другој групи је заступљено 18 (45 посто), с просечним трајањем псеудоартрозе 14,5 месеци. У Трећој групи било је 15 (38 посто) болесника, а просечно трајање псеудоартрозе је 24,6 месеца, док је у Четвртој групи био само један болесник (Табела 1). Статистичка анализа резултата показала је да упоређивање степена развијених дегенерационих промена с временом трајања псеудоартрозе није показало статистички значајну повезаност између испитиваних параметара ($p =$

ТАБЕЛА 1: Заступљеност болесника у односу на интезитет дегенерационих промена

TABLE 1: Distribution of patients regarding degenerative changes

	Број болесника No. of patients	Трајање псеудоартрозе (месеци) Duration of Nonunion (months)
Прва група Group I	6 (15%)	8
Друга група Group II	18 (45%)	14.5
Трећа група Group III	15 (37.5%)	24.6
Четврта група Group IV	1 (2,5%)	12

0,644; $p > 0,05$), што указује да време трајања псеудоартрозе није битно утицало на степен развоја остеоартрозних промена. С обзиром на само једног болесника с генерализованим артритисом ручја, статистичка анализа учињена је између I, II и III групе.

Анализујући утицај карпалног дисбаланса на интезитет дегенерационих промена, долазимо до резултата који показују да постоји статистички значајна повезаност. Она се пре свега односи на радио-лунатни угао ($p = 0,398$, $p < 0,05$), капито-лунатни угао ($p = 0,381$, $p < 0,05$) и на карпални индекс ($p = 0,392$, $p < 0,05$) (Табела 2). Просеене величине интеркарпалних углова показују тенденцију повећавања код болесника с развијенијим дегенерационим променама (Табела 3).

ТАБЕЛА 2. Учесталост нестабилности лигамената у односу на степен развијених дегенерационих промена
TABLE 2. Abnormal findings of angles in roentgenographic groups of degenerative changes

	I група Group I	II група Group II	III група Group III	IV група Group IV
Угао Р-Л $> 10^\circ$ Radiolunate angle	4	12	14	1
Угао С-Л $> 70^\circ$ Scapholunate angle	2	7	4	1
Угао К-Л $> 5^\circ$ Capitolunate angle	3	15	14	1
Карпални индекс $< 0,50$ Carpal index	3	17	12	1
Укупно Total	6	18	15	1

ТАБЕЛА 3. Просечне величине интеркарпалних углова код појединих група дегенерационих промена

TABLE 3. Average values of intercarpal angles with regard to degenerative changes

	I група Group I	II група Group II	III група Group III	IV група Group IV
Просечан угао Р-Л Average R-L angle	10.67 $\pm$ 3.62	18.72 $\pm$ 8.62	22.73 $\pm$ 8.69	25.33 $\pm$ 8.31
Просечан угао С-Л Average S-L angle	53.33 $\pm$ 14.75	65.00 $\pm$ 10.84	82.20 $\pm$ 9.84	89 $\pm$ 9.51
Просечан угао К-Л Average C-L angle	6.83 $\pm$ 3.82	9.00 $\pm$ 3.45	12.00 $\pm$ 7.21	18 $\pm$ 6.47

Испитујући повезаност степена развијености остеоартрозних промена с анатомском локализацијом прелома скафоидне кости, долазимо до резултата

ТАБЕЛА 4. Дистрибуција болесника по интензитету дегенерационих промена у односу на локализацију прелома

TABLE 4. Development of degenerative changes with regard to location of fractures

	Проксимални пол Proximal	Тело Waist
I група Group I	-	6
II група Group II	4	14
III група Group III	9	6
IV група Group IV	1	-
Укупно Total	14	26

који показују статистички високо значајну повезаност код локализације прелома у нивоу проксималног пола скафоидне кости ($p = 0,341$; $p < 0,01$) (Табела 4).

У нашим групама болесника, 35 посто није било иницијално лечено. Испитујући евентуалан утицај нелечених прелома скафоидне кости на степен развијености дегенерационих промена, нисмо дошли до резултата који би потврдили да постоји статистички значајна повезаност иницијално нелечених болесника и развијености остеоартрозних промена ($p = 0,665$; $p > 0,05$).

ДИСКУСИЈА

Резултати посттраумске артрозе ручја нису у нашим групама болесника у значајној статистичкој корелацији с трајањем псеудоартрозе скафоидне кости, као ни с изостанком иницијалног лечења. Степен развијености дегенерационих промена, потврђен статистичком анализом, показује да су артрозне промене најразвијеније код болесника с нестабилношћу лигамената, и код болесника с преломом у нивоу проксималног пола скафоидне кости. Од шест (15 посто) наших болесника у I групи дегенерационих промена, код њих четворо је повећан радио-лунатни угао, а код свих шесторо прелом је био локализован у нивоу тела скафоидне кости. Други степен остеоартрозних промена уочен је код 18 (45 посто) болесника, од којих је код 12 повећан радио-лунатни угао, а код четири (10 посто) прелом у нивоу проксималног пола. Трећи степен дегенерационих промена је код 15 (38 посто) болесника, од којих 14 с повећаним радио-лунатним углом и девет с преломом локализованим у нивоу проксималног пола. Просечан радио-лунатни угао је већи код болесника с другим ($18,72 \pm 8,62$ степена) и трећим ($22,73 \pm 8,69$ степени) степеном дегенерационих промена него код болесника с првим степеном ($10,67 \pm 3,62$ степена). Разлика је статистички високо значајна ($\chi^2 = 36,00$; $p < 0,01$). У литератури постоје неусаглашености када су у питању узроци

развоја дегенерационих промена. Мак (Mack) [7] наводи да је у његовој групи болесника с првим степеном остеоартрозних промена било 23 болесника, од тога осам с повећаним радио-лунатним углом. Просечна величина радио-лунатног угла код болесника из те групе била је $8,2 \pm 12,15$ степени, а просечно трајање псеудоартрозе 8,2 године. Број болесника с другим степеном остеоартрозних промена ручја био је 14 и код свих је радио-лунатни угао био повећан. Просечна величина радио-лунатног угла у тој групи била је $23 \pm 10,15$ степени, а просечно трајање псеудоартрозе 17 година. Број болесника у трећој групи био је 10 и код свих је радио-лунатни угао био повећан, с просечном величином $23,9 \pm 9,79$ степени, а просечно трајање псеудоартрозе било је 31,6 година. Иако је време трајања развијене остеоартрозе код болесника с првим степеном десет година, Мак [7] не налази знаке нестабилности лигамената код болесника у тој групи. Услед нестабилности ручја, које су тако високо заступљене код болесника с псеудоартрозом преко 10 година, он закључује да је главни фактор од значаја трајање псеудоартрозе, а да нестабилност лигамената може настати и као касна појава код претходно стабилних псеудоартроза. Локализација прелома у његовој групи болесника није у значајној корелацији с развијеним дегенерационим променама. Слично је и у групи болесника коју је објавио Рубиј (Ruby) [8]. Само код једног болесника су се развиле дегенерационе промене трећег степена и то пре завршетка четврте године трајања псеудоартрозе, стога што се код тог болесника развила асептичка некроза скафоидне кости. Закључак аутора је да инциденција дегенерационих промена расте с временом [8-12]. За очекивати је да ће се код нелечених прелома скафоидне кости, који су иницијално удружени с нестабилношћу лигамената, дегенерационе промене јавити много раније. У нашим групама болесника, 14 (35 посто) није било иницијално лечено. Просечан радио-лунатни угао је код тих болесника био $22,29 \pm 8,62$ степена, а 93 посто их припада другом и трећем степену развијених дегенерационих промена, с просечним трајањем псеудоартрозе скафоидне кости 27,2 месеца. Резултати наших група болесника показују да су се дегенерационе промене већег интензитета јавиле много раније, што и одговара резултатима појединих аутора [2-5,14-17].

Дорзифлексија лунатума је користан водич за процењивање нестабилности лигамената, уз дегенерационе промене. Наша искуства говоре да је силуета лунатума добро упадљива на латералној радиографској пројекцији. Процењивање положаја скафоидне кости у оваквим ситуацијама може бити отежано, јер ангулација фрагмената нарушава њену

INCIDENCE AND SEVERITY OF DEGENERATIVE CHANGES IN THE WRIST WITH NONUNION OF THE SCAPHOID BONE

D. MIRITSH, CH. VUCHETITSH, K. SENOHRADSKI, LJ. MITSHUNOVITSH

Institute of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

In patients with symptomatic scaphoid nonunion there was an increased evidence of progressive osteoarthritis expressed as instability of the wrist [1, 2]; it is defined as a scapholunate angle of more than 70 degrees or a radiolunate angle of more than 10 degrees.

Intercarpal instability causes unnatural joint movement of the wrist. This disorganization of the wrist mechanism associated with hypermobility of the scaphoid bone induces degenerative changes [3].

Arthritic changes begin at the distal scaphoid-radial styloid joint and later progress to the capitulunate joint. A similarity was noted with rotatory instability of the scaphoid bone associated without fracture [2].

If mid-carpal joint exists the joint becomes unstable, the lunate rotates backwards and carpal bones show the so-called concertina deformity [4] or dorsal intercalated segment instability pattern [5].

AIM

We tried to determine the factors of risk and prognostic indicators of degenerative arthritis.

METHOD

In this study 40 patients with painful nonunion of the scaphoid bone were analysed. Duration of nonunion was 1.43 year (range from 8 months to 15 years).

Roentgenograms of the hand were done in anteroposterior, lateral and oblique projections. Fracture location and configuration were determined as described by Russe.

Instability was determined by measuring the scapholunate and radiolunate angle in the lateral roentgenogram. Scapholunate angle more than 70 degrees and radiolunate angle more than 10 degrees were considered abnormal. To assess the amount of carpal collapse the carpal index was determined as described by Youm [6]. Abnormal value was 0.50 or less (normal value: 0.54 ± 0.03).

Four roentgenographic groups were established based on the extent of degenerative changes [7]. Group I showed no sign of degenerative changes. Group II had sclerotic lesions in fracture margins with or without a cystic formation. Group III showed lesions of radioscaphoid arthritis, including joint-space narrowing and pointing the radial styloid. Group IV had lesions of generalized arthritis of the wrist.

RESULTS

Duration of nonunion was not in correlation with development of osteoarthritic changes ($p = 0.644$, $p > 0.05$) (Table 1).

Progressive degenerative changes correlated well with radiolunate angle ($p = 0.398$, $p < 0.05$), capitulunate an-

gle ($p = 0.381$, $p < 0.05$) and carpal index ($p = 0.392$, $p < 0.05$) (Table 2). The average values of intercarpal angles increased with progression of osteoarthritic changes (Table 3).

There were 14 (35%) proximal third located fractures and 26 (65%) in the middle third or waist. There was a statistically strong correlation between location of the fracture in proximal third and presence of degenerative changes ($p = 0.341$, $p < 0.01$) (Table 4).

Intensity of arthritic changes showed no statistically significant correlation regarding untreated fractures ($p = 0.665$, $p > 0.05$).

DISCUSSION

In our study the most significant factors associated with arthritis were instability of the wrist and fracture location at the proximal third of the scaphoid bone. Mack [7] reviewed forty-seven symptomatic nonunions of the scaphoid and found a correlation between the presence of arthritis and the duration of nonunion. Also, he concluded that instability of the wrist can occur as late phenomenon in previously stable nonunion. Similar results were noted by Ruby [8] in his series. Conclusion of these authors was that the incidence of degenerative changes increased with the time after fracture of the scaphoid bone occurred [8-12].

We demonstrated that in untreated fractures associated with carpal instability, arthritis developed much earlier. Fourteen (35%) patients in our study were not treated and 92.8% belonged to Group II and Group III, with average time of nonunion duration of 27.2 months.

Lunate dorsiflexion is a useful guide to carpal instability. In our experience the lunate silhouette is easily visualized on a lateral roentgenogram even in the presence of degenerative arthritis.

There is a high probability that degenerative changes will occur. We recommend that a scaphoid nonunion associated with carpal instability should be operated before degenerative changes develop.

Key words: Scaphoid nonunion, carpal collapse, degenerative changes. (SRP ARH CELOK LEK).

DRAGAN M. MIRIĆ

Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Višegradska 26

Tel.: + 381 11/ 361 7777, lokal 35 17

E-mail: midra@eunet.yu

лонгитудиналну осовину, а дегенерационе промене још више замагљују њену контуру.

ЗАКЉУЧАК

Чињеница је да је највећи број симптомских псеудоартроза у нашој групи болесника врло брзо развио знатне дегенерационе промене, уз поремећене интеркарпалне углове односно карпалне нестабилности. Да би се спречио настанак и развој остеоартрозних промена зглоба ручја, имајући у виду горенаведене чињенице, мишљења смо да болеснике с несраслим преломима скафоидне кости, уз знаке колапса карпуса, неизоставно треба подврћи хируршком начину лечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith DK, Gilula LA, Amadio PC. Dorsal lunate tilt (DISI configuration): sign of scaphoid fracture displacement. *Radiology* 1990;176:497-9.
2. Watson HK, Ballet FL. The SLAC wrist: scapholunate advanced collapse pattern of degenerative arthritis. *J Hand Surg* 1984;9A:358-65.
3. Lindstrom G, Nystrom A. Incidence of post-traumatic arthrosis after primary healing of scaphoid fractures: a clinical and radiological study. *J Hand Surg* 1990;15B:11-3.

4. Fisk GR. Carpal instability and the fractured scaphoid. *Ann R Coll Surg Engl* 1970;46:63.
5. Linscheid RL, Dobyns HJ, Beabout JW, Brayan HS. Traumatic instability of the wrist: Diagnosis, classification and pathomechanics. *J Bone Joint Surg* 1972;54A:1612-32.
6. Youm Y, McMurty RY, Flatt AE, Gillespie TE. Kinematics of the wrist. I: An experimental study of radial-ulnar deviation and flexion-extension. *J Hand Surg* 1978;60A:423-31.
7. Mack GR, Bosse MJ, Gelberman RH, Yu E. The natural history of scaphoid non-union. *J Bone Joint Surg* 1984;66A:504-9.
8. Ruby LK, Stinson J, Belsky MR. The natural history of scaphoid non-union. A review of fifty-five cases. *J Bone Joint Surg* 1985;67A:428-32.
9. Cooney WP, Dobyns JH, Linscheid RL. Fractures of the scaphoid. A rational approach to management. *Clin orthop* 1980;149:90-7.
10. Cooney WP, Dobyns JH, Linscheid RL. Nonunion of the scaphoid. Analysis of the results from bone grafting. *J Hand Surg* 1980;8A:343-54.
11. Hooning Van Duyvenbode JFF, Keijser LCM, Hauet EJ, Obermann WR, Rozing PM. Pseudoarthrosis of the scaphoid treated by Matti-Russe operation. A long-term review of 77 cases. *J Bone Joint Surg* 1991;73B:603-6.
12. Leslie IJ, Dickson RA. The fractured carpal scaphoid: Natural history and factors influencing outcome. *J Bone Joint Surg* 1981;63B:225-30.
13. Fisk GR. Carpal instability and the fractured scaphoid. *Ann R Coll Surg Engl* 1970;46:63.
14. Fisk GR. The Wrist: review article. *J Bone Joint Surg* 1984;66B:396-407.
15. Kusunoki M. Treatment of scaphoid fractures with carpal instability. *Osaka City Med J* 1992;38:89-109.
16. Monsivais JJ, Nitz PA, Scully TJ. The role of carpal instability in scaphoid nonunion: Casual or causal? *J Hand Surg* 1986;11B:2201-6.
17. Weber ER. Biomechanical implications of scaphoid waist fractures. *Clin Orthop* 1980;149:83-9.

Рукопис достављен Уредништву 7. IV 2000. године

ПРИКАЗИ КЊИГА

ПЕДЕСЕТ ГОДИНА ХИРУРШКЕ СЕКЦИЈЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Аутор: проф. др Радоје Чоловић; *издање:* „Просвета“, Београд; *страница* 332, *слика* 46, *128 референција*.

Књига садржи шест поглавља и комплетан адресар хирурга у Републици Србији, Црној Гори и Републици Српској. Књига је посвећена оцу српске хирургије и једном од оснивача Медицинског факултета у Београду, професору Војиславу Суботићу.

У предговору су изнесени основни разлози тешкоћа и дилема насталих при писању овога рукописа. Осим прозаичног разлога, потребе ревизије адресара чланова Секције и формирања индекса тема и састанака, појавила се потпуно спонтано и жеља аутору да такав сувопарни текст допуни подацима о развоју српске хирургије и подацима о најзначајнијим хирурзима који су томе допринели. Позната је чињеница да се већина научних дисциплина развија захваљујући непотпуно координисаним напорима најспособнијих појединаца. То важи и за хирургију, где је неопходно доста иницијативе, и која показује јасан печат индивидуалности.

У првој глави књиге описан је развој медицине у Србији од Немањина до губитка самосталности, као и стање медицине у Србији под турском влашћу. Описане су околности и поступан развој средњовековне медицинске литературе на нашем језику од „Хиландарског типика“,

„Студеничког типика“, „Номоканона светог Саве“, „Хиландарског кодекса број 517“, до Дамаскиновог списка „О Човеку и шта је човек“. У средњовековној Србији у то време медицинска служба је била као у напредним европским земљама. Опис лечења народа у време турске окупације дат је на занимљив и наративан начин, с навођењем начина лечења и имена најчувенијих „видара“. Посебно су обрађене неурохируршке операције трепанације у појединим крајевима, с описом инструмената и операционих поступака. Ова глава књиге обилује историјским подацима и анегдотски изнесеним чињеницама и догађајима.

У другој глави књиге изнесен је развој медицине у Србији у XIX веку. Како су у вазалној Србији, која се борила за потпуно независност, околности захтевале изградњу модерне армије, посебно је обрађен развој војног санитета. У следећем поднаслову обрађен је и развој цивилног санитета, санитетског законодавства и како је установљен Народни санитетски фонд, самосталан здравствени буџет, и то неколико година пре увођења такве институције у европским земљама. Санитетска управа је законски организована тако да не подлеже самовољни политичких промена. Изнесене су и околности у којима је 1872. године, на иницијативу првог српског хирурга, др Владана Ђорђевића, формирано Српско лекарско друштво.

Наставак на 70. страници

ЭПИДЕМИОЛОШКЕ ОСОБЕНОСТИ ДИЈАБЕТЕСА МЕЛИТУСА ЗАВИСНОГ ОД ИНСУЛИНА

Сандра ШИПЕТИЋ, Христина ВЛАЈИНАЦ
Институт за епидемиологију Медицинског факултета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Инциденција нити једне хроничне болести децјег доба не разликује се између земаља света, и у самим земаљама, као инциденција дијабетеса мелитуса зависног од инсулина. Земља с највећом стопом инциденције на свету је Финска (35,3 на сто хиљада становника). Ова стопа је скоро 60 пута већа од најниже забележених стопа инциденције у Кини, Јапану, Кореји и Мексику. У последње две деценије изразито су порасле инциденције дијабетеса мелитуса зависног од инсулина у многим земљама Европе и света. Уз неке изузетке, учесталост дијабетеса мелитуса зависног од инсулина расте с порастом географске ширине. Обољење је сезонске природе, чешће ујесен и зими, у виду епидемија које по наглом почетку и релативно кратком трајању личе на епидемије заразних болести. Већина споменутих својстава указује на значај фактора средине у настанку дијабетеса мелитуса зависног од инсулина.

Кључне речи: дијабетес мелитус зависан од инсулина, инциденција, епидемиологија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Дијабетес мелитус зависан од инсулина је хронично обољење које се одликује стално повећаном концентрацијом шећера у крви (хипергликемија), уз истовремени поремећај у метаболизму масти и протеина. Дијабетес мелитус зависан од инсулина, раније називан јувенилни тип дијабетеса мелитуса или тип један дијабетеса мелитуса, такав је облик шећерне болести који захтева од самог почетка да се лечи инсулином, јер иначе настаје изражен катаболизам, кетоацидоза и кома [1, 2]. Због великог броја оболелих особа, честих компликација (ретинопатија, неуропатија, нефропатија, микроангиопатије итд.), дугог тока болести, великих материјалних трошкова у лечењу, због честих и дугих одсуствовања с посла и релативно кратког радног века оболелих особа, због погоршаног квалитета живљења и скраћеног животног века оболелих особа, ова болест представља предмет бројних истраживања у циљу проналажења узрока болести, као и адекватних мера превенције [1].

Око десет посто свих особа оболелих од шећерне болести јесу особе с дијабетесом мелитусом зависним од инсулина. Светска здравствена организација процењује да од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина у свету болује између 10 и 20 милиона људи. Претпоставља се да ће до 2010. године број особа оболелих од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина бити 25 милиона [3, 4].

Дијабетес мелитус зависан од инсулина је најчешћа ендокрино-метаболичка болест у детињству која се чак у 80 посто случајева јавља код особа млађих од 18 година [1, 5]. Деца у 98 посто случајеваболевају од нестабилног, кетози склоног, инсулин-зависног облика дијабетеса мелитуса [1]. Претпоставља се да у развијеним земљама око један посто особа с дијабетесом мелитусом завис-

ним од инсулина умире прве, а око 33 посто тридесете године после дијагностиковања ове болести [6]. Ризик умирања од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина сличан је ризику умирања од дијабетеса мелитуса независног од инсулина до двадесете године живота, а од двадесете године је 20 пута већи. Смртни исход болести у првој години после дијагностиковања последица је неправовремено постављене дијагнозе или неодговарајуће терапије инсулином, док је смртност у каснијим годинама последица различитих компликација [6].

Инциденција нити једне хроничне болести децјег доба не разликује се између земаља света и у самим земаљама у тој мери као инциденција дијабетеса мелитуса зависног од инсулина [7, 8]. Земља с највећом стопом инциденције (на сто хиљада становника) на свету је Финска (35,3) [9]. Ова стопа је скоро 60 пута већа од најниже забележених стопа инциденције у Кини [10], Јапану, Кореји и Мексику [7]. Високе стопе инциденције су и у скандинавским земљама, Шведској и Норвешкој [11]. Насупрот северном делу Европе, остали делови, посебно источни, су с много нижом стопом инциденције дијабетеса мелитуса зависног од инсулина [12]. У Европи стопа инциденције дијабетеса мелитуса зависног од инсулина је од 35,3 у Финској [9] до 4,6 у северној Грчкој и 5,1 у Румунији [12]. Истраживања новијег датума указују на велике разлике у стопама инциденције дијабетеса мелитуса зависног од инсулина и међу медитеранским земљама: највећа стопа (34,4) у Сардинији, а најнижа (2,45) у Македонији [13]. Велике разлике у стопама инциденције су забележене и међу земљама балтичког региона. Високе стопе су у земљама северног и западног приобалног дела Европе (у Финској 35, Шведској 26, Данској 22 и Норвешкој

21), а ниске стопе су у земљама јужног и источног дела Европе (у Естонији 10, Литванији 7, Летонији 7 и Пољској 6) [14].

У Београду је просечна годишња инциденција (на 100 000 становника) дијабетеса мелитуса зависног од инсулина, стандардизована према узрастној дистрибуцији популације света, за период од 1982. до 1992. године, износила 7,7 за узраст до 14 година [15]. Оваква стопа сврстава Београд у европска подручја са средњевисоким стопама. Сличне стопе су у Француској (7,8), Мађарској (7,6) и Аустрији (7,7) [12].

Велике разлике у стопама инциденције забележене су не само између земаља света, већ и између географски блиских подручја. Тако је стопа инциденције за Београд [15] већа од стопе у Букурешту, иако су ова два града географски блиска [12]. Стопа инциденције дијабетеса мелитуса зависног од инсулина у Финској је три пута већа од стопе инциденције у суседној Естонији, а пет пута већа од стопе у Летонији, Литванији и Пољској [16, 17]. Стопа инциденције код деце руског порекла која живе у Естонији је знатно већа од стопе инциденције код Руса у Новосибирском [18].

Велике разлике у стопама инциденције су и у самим земљама. Стопа инциденције у Сардинији неколико пута је већа од стопе забележених у другим деловима Италије (Ломбардија, Лацијо, Сицилија и Азуро) [12, 19].

Једна од особености дијабетеса мелитуса зависног од инсулина је расподела учесталости појаве ове болести по принципу „северно-јужног градијента“ [20]. То значи да учесталост оболевања од ове болести расте идући од југа ка северу континента или земље. Другим речима, постоји позитивна корелација између величине стопе инциденције једне земље и њене удаљености од екватора. Тако је учесталост оболевања од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина већа у Европи и Северној Америци (северна хемисфера Земље) него у Азији, Африци, Океанији и Јужној Америци (јужна хемисфера) [8, 9]. Такође, у Европи највећа стопа инциденције је у Финској [9] на северу, а најнижа у Македонији на југу [14].

Стопе инциденције за дијабетес мелитус зависног од инсулина јасно корелишу са „северно-јужним градијентом“ и у генетски хомогеним групама [21, 22]. У Шведској (генетки хомогеној популацији) се учесталост оболевања од ове болести смањује идући од севера ка југу земље, што се доводи у везу с разликама у климатским факторима овог подручја, посебно разликама у средњој месечној температури и у просечном броју сунчаних сати током месеца [23]. Подаци из неколико земаља света показују да инциденција дијабетеса мелитуса зависног од инсулина расте са смањењем средње

годишње температуре [7]. Сматра се да хладноћа повећава потребе организма за инсулином, што додатно оптерећује бета-ћелије и клинички се манифестује болешћу [24, 25]. Насупрот овоме, недовољно излагање сунцу узрокује смањено стварање активног витамина *D*, за који се сматра да има имуносупресивно дејство [26, 27]. Огледи на мишевима су показали да дуготрајни третман активним обликом витамина *D* знатно смањује инциденцију дијабетеса мелитуса [28].

Међутим, како се последњих година добијају све детаљнији подаци о инциденцији дијабетеса мелитуса зависног од инсулина у разним земљама света, посебно у Европи, све смо чешће сведоци о недоследностима у расподели особа оболелих од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина по принципу „северно-јужног градијента“ [12]. Тако је стопа инциденције за Сардинију (33,24) друга по величини стопа у свету, одмах иза Финске, иако је у питању острво на самом југу Европе [29]. Осим тога, ова стопа је нешто већа од стопе других северно-европских земаља, Шведске и Норвешке, и око 3-4 пута већа од стопе забележених у различитим деловима саме матичне земље [30]. Интересантно је и то да је стопа најсеверније острвске земље, Исланда, три пута мања од највеће стопе инциденције на свету [31] и два пута мања од стопе забележене у Норвешкој [11], иако су Исланд населили Норвежани. Осим тога, уједно је слична стопама на Сицилији и у Шпанији [32]. Такође, у Словенији и Пољској [12] стопе инциденције су ниже од стопе у Београду [15], мада су ова подручја географски северније лоцирана. Неки аутори оваква одступања у Финској, као и у Сардинији [33, 34], објашњавају у овим срединама појавом специфичних хаплотипова за дијабетес мелитус зависног од инсулина. Други аутори ова одступања доводе у везу с неким факторима средине, као што су климатски услови [12] и специфичан начин живота, укључујући и исхрану [16].

Током последњих двадесет година настао је скоро двоструки или чак троструки пораст стопе инциденције у многим земљама Европе [35, 36] и света [37]. Тако је пораст стопе инциденције забележен у Скандинавским земљама, где су стопе највише, као и у Пољској, где су стопе доста ниже [38-40]. Првих тридесет година овог века у САД стопа инциденције за дијабетес мелитус зависног од инсулина била је приближно константна међу децом млађом од 15 година, али је у последње три декаде настао рапидни пораст [41]. Овакав изразит пораст инциденције за релативно кратак временски период не може се приписати ни бољем дијагностиковању дијабетеса мелитуса зависног од инсулина, ни изменама у узрасној структури деце. Чињеница је да је у последњих педесет година продужен животни век особа

оболелих од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина, што је могло да буде узрок повећања броја особа с предиспозицијом гена за дијабетес мелитус. Међутим, да би забележени троструки пораст инциденције дијабетеса мелитуса зависног од инсулина настао наслеђивањем потребно је да прође више од 400 година, односно 2000 година, у зависности од тога да ли је наслеђе доминантно или рецесивно [42].

У већини студија добијени су конзистентни резултати када је у питању расподела оболеле деце по узрасту [40, 43, 44]. Ниска инциденција је код деце млађе од 5 година, а потом расте и достиже максимум у пубертету и код дечака и девојчица. После пубертета инциденција опада и постаје стабилна између 20. и 34. године живота [45].

У београдској популацији највеће стопе инциденције за дијабетес мелитус зависног од инсулина су биле у узрасту 10-14 година (11,2, а најмање у узрасној групи до 4 године (3,9) [15].

Последњих 30 година у Финској, земљи с највећом стопом инциденције на свету, бележи се константан пораст инциденције дијабетеса мелитуса зависног од инсулина који је праћен променом у узрасној структури оболевања. Касних шездесетих година и раних седамдесетих, узрасна дистрибуција је била слична горе описаној дистрибуцији. Међутим, онедавно се бележи нагли пораст броја оболелих међу децом најмлађег узраста, тако да је инциденција дијабетеса мелитуса зависног од инсулина постала слична у свим узрасним групама (0-4, 5-9, 10-14 година) [46]. У Норвешкој [11] и Луксембургу [47] такође се бележи пораст инциденције у узрасној групи 0-4 године.

Различит пораст инциденције током времена у различитим узрасним групама је у складу с чињеницом да су с појавом дијабетеса мелитуса зависног од инсулина код деце различитог узраста повезани различити фактори [48]. То се може објаснити или већом склоношћу одређених узраста ка појединим факторима ризика или њиховом различитом изложеношћу тим факторима.

Многе студије су показале да су разлике у учесталости оболевања од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина међу дечама и девојчицама веома мале [12, 15]. Међутим, незнатно више је дечака с дијабетесом мелитусом зависног од инсулина у подручјима с високом инциденцијом (однос стопа инциденције код дечака и девојчица је у Финској 1,21, у Сардинији 1,25 и у Норвешкој 1,16), а девојчица у подручјима с ниском инциденцијом дијабетеса мелитуса зависног од инсулина (у Израелу 0,66, у Словенији 0,68, у Румунији 0,81 и у Пољској 4,95) [12]. Разлози овакве расподеле деце по половима нису познати.

Прва студија која је указала на сезонске разлике у откривању дијабетеса мелитуса зависног од инсулина је из 1926. године [49]. Од тада до данас спроведене су, на јужној и северној хемисфери Земље, бројне студије које су показале да се много већи број особа оболелих од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина открива током јесени и зиме него лети [50]. Многи аутори су уочили да се сезонске разлике чешће откривају код деце старије од 5 или 10 година [51, 52]. Мањи број радова указује на сезонске појаве ове болести и код деце најмлађег узраста, тј. код деце млађе од шест година [53]. Изостанак сезонске појаве болести код деце одређеног узраста указује на различиту етиологију ове болести у зависности од старости детета [54].

Једна од претпоставки је да је разлог сезонског дијагностиковања ове болести у томе што се рани симптоми дијабетеса много лакше откривају током школске године него у периоду летњег распуста. Међутим, много је вероватније да постоји веза између сезонског откривања дијабетеса мелитуса зависног од инсулина и учесталости инфекција, јер су инфекције бројније зими него лети [50, 55]. Други аутори сматрају да су сезонске разлике у откривању дијабетеса мелитуса зависног од инсулина пре последица температурних промена током године [23].

Посебно интересантна одлика дијабетеса мелитуса зависног од инсулина је његово епидемијско испољавање. Епидемијско јављање дијабетеса мелитуса зависног од инсулина је описано на Флориди [56], у Пољској [40], Шкотској [57], Финској [58] и Шведској [39]. Подаци с Новог Зеланда [59], Питсбурга [60], Норвешке [11] и Енглеске [61], такође, показују скок инциденције у периоду 1982-1985. године. Према налазима истраживача овакве епидемије дијабетеса мелитуса зависног од инсулина су релативно честе, а одликује их доста нагао почетак и кратко трајање [62]. Према томе, дијабетес мелитус зависан од инсулина је хронична незаразна болест која се манифестује епидемијски, као неко заразно обољење. Јасно је да генетски фактори не могу објаснити епидемијско јављање дијабетеса мелитуса зависног од инсулина, већ су за изненадне промене инциденције одговорни фактори спољне средине. Тако, вирусне инфекције се сматрају одговорне за нагли пораст броја особа оболелих од дијабетеса мелитуса зависног од инсулина у Шведској [39], Естонији [63] и Пољској [40] раних осамдесетих година. Насупрот овоме, изузетно високе стопе инциденције забележене су 1986. године у Финској [17], Мађарској [39] и Шведској [44] и доводе се у везу с акцидентом у Чернобилу.

Дијабетес мелитус зависан од инсулина се сматра хроничним прогресивним аутоимунским обо-

љењем непознате етиологије [64, 65]. Настаје као последица прогресивне деструкције бета-ћелија панкреаса код генетски осетљивих особа услед изложености неким факторима средине [66]. Највећи део генетске пријемчивости у вези је с регионом *HLA-DR* и *HLA-DQ* на кратком краку шестог хромозома главног хистокомпатибилног комплекса [1, 67]. Међутим, генетски фактори су неопходни, али нису довољни да би довели до дијабетеса мелитуса зависног од инсулина [65].

На значај фактора спољне средине у етиологији дијабетеса мелитуса зависног од инсулина указује различита учесталост и специфична дистрибуција ове болести, њено сезонско и епидемијско јављање, као и изразит пораст инциденције [20].

У циљу идентификовања потенцијалних фактора ризика за настанак дијабетеса мелитуса зависног од инсулина, као и циљу проналажења адекватних мера превенције, неопходна су даља епидемиолошка истраживања.

ЛИТЕРАТУРА

- Djordjević PB. Diabetes mellitus. U: Inovacije znanja I- III. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1996.
- Davis SN, Granner DK. Insulin oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RN, Gilman AG (eds). The Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, ninth edition. McGraw-Hill 1996:1487-517.
- WHO Study Group of Diabetes Mellitus. WHO Technical report series N: 727, Geneva 1985.
- Borch-Johnsen K. The prognosis of insulin dependent diabetes mellitus. Danish Med Bulletin 1989;36:336-48.
- Shield JP, Baum JD. Childhood diabetes. Baillieres Clin Paediat Internat Pract Research 1996;4(4):???-???
- Dorman JS, (IMENA JOŠ DVA AUTORA!!) et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study: mortality results. Diabetes 1984;33:271-6.
- Rewers M, LaPorte RE, King H, Tuomilehto J. Diabetes Epidemiology Research International Study Group: Trends in the prevalence and incidence of diabetes: insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. World Health Stats Quart 1988;41:179-89.
- Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 a insulin-dependent diabetes mellitus. World Health Organization DIAMOND Project Group. Diabetologia 1993;36:883-982.
- Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E et al. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Finland - background of a nationwide study of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1992;35:70-6.
- Hua F, Shui-Hian S, Zhao-Wen C et al. Shanghai, China, has the lowest confirmed incidence of childhood diabetes in the world. Diabetes Care 1994;17:1206-8.
- Joner G, Sovik O. Increasing incidence of diabetes mellitus in Norwegian children 0-14 years of age 1973-1982. Diabetologia 1989;32:79-83.
- Green A, Gale EAM, Patterson CC, EURODIAB ACE study group. Incidence of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE study. Lancet 1992;339:905-9.
- Muntini S, Muntini S. New insights into the epidemiology of type 1 diabetes in Mediterranean countries. Diabetes Metab Res Rev 1999;15(2):133-40.
- Tuomilehto J, Kanronen M, Padaiga Z, Tuomilehto-Wolf E, Kohtamaki K. Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus around the Baltic Sea. The DIABALT Study Group. Horm Metab Res 1996;28(7):340-3.
- Vlajinac H, Bojović B, Šipetić S, Adanja B, Jarebinski M, Radmanović Z et al. Insulin dependent diabetes mellitus incidence in childhood in Belgrade 1982-92. J Epidemiol Community Health 1994;49:1-2.
- Kalitis I, Podar T. Incidence and prevalence of type 1 insulin-dependent diabetes in Estonia in 1988. Diabetologia 1990;33:346-9.
- Tuomilehto J, Rodar T, Brigis G et al. Comparison of the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood among five Baltic populations during 1983-1988. Internat J Epidemiol 1992;21:518-27.
- Podar T, LaPorte RE, Tuomilehto J, Shubnikov E. Risk of Childhood type 1 diabetes for Russians in Estonia and Siberia. Internat J Epidemiol 1993;22:262-7.
- Altobelli E, Chiarelli F, Valenti M, Verrotti A, Tumini S, Di Griro F. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (0-14) in the Abruzzo Region, Italy, 1990-1995: results from a population-based register. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11(4):555-62.
- Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes 1988;37:1113-9.
- Dahlquist G. Epidemiological studies of childhood insulin-dependent diabetes. Acta Paediatr Scand 1991;80:489-583.
- Dahlquist G. Environmental risk factors in human type 1 diabetes - epidemiological perspective. Diabetes Metab Rev 1995;11:37-46.
- Dahlquist G, Mustonen. Childhood onset diabetes-time trends and climatological factors. Internat J Epidemiol 1994;23:1234-41.
- Fahlen M, Oden A, Bjorntorp P, Tibblin G. Seasonal influence on insulin secretion in man. Clin Sci 1971;41:453-8.
- Suarez L, Barrett-Connor E. Seasonal variation in fasting plasma glucose levels in man. Diabetologia 1982;22:2540-53.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1999;42(1):51-4.
- Rigby WFC. The immunobiology of vitamin D. Immunol Today 1988;9:54-8.
- Mathieu C, Laureys J, Sobis H, Vandepatte M, Waer M, Bouillon R. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents insulinitis in NOD mice. Diabetes 1992;41:1491-5.
- Songini M, Bernardinelli L, Clayton D, Montomoli G, Pascutto C, Ghislandi M et al. The Sardinian (DDM study: 1. Epidemiology and geographical distribution of IDDM in Sardinia during 1989 to 1994). Diabetologia 1998;41(2):221-7.
- Muntini S, Songini M. High incidence of IDDM on Sardinia. Sardinian Collaborative Group for Epidemiology of IDDM. Diabetes Care 1992;15:1317-22.
- Helgason T, Danielsen R, Thorsson AV. Incidence and prevalence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Icelandic children 1970-1989. Diabetologia 1992;35:880-3.
- Thorsson AV, Helgason T, Jonasson MR, Danielsen R. Childhood diabetes in Iceland in the last two decades. Presentation at International Symposium on Epidemiology and Etiology of IDDM in the Young, France, May 1991.
- Carcassi C, Trucco G, Trucco M, Contu L. An HLA-DR2 haplotype confers susceptibility to type 1 diabetes in Sardinia. Diabetes 1990;39(suppl 1):Abstract 60.
- Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Cepaitis Z, Lounamaa R. DIME Study Group. New susceptibility haplotype for type 1 diabetes. Lancet 1989;11:299-302.
- Bingley PJ, Gale EAM. Rising incidence of IDDM in Europe. Diabetes Care 1989;12:289-95.
- Gyurus E, Gyork B, Geen A, Patterson C, Soltesz G. Incidence of type 1 childhood diabetes in Hungary (1978-1997). Hungarian Committee on the Epidemiology of Childhood Diabetes. Orv Hetil 1999;140(20):1107-11.
- Diabetes Epidemiology Research International Group. Secular trends in incidence of childhood IDDM in 10 countries. Diabetes 1990;39:858-64.
- Krolewski AS, Warram JH. Epidemiology of diabetes mellitus. In: Marble A, Krall LP, Christlieb AR, Soeldner JS (eds). Joslins Diabetes Mellitus, 12th ed. Lea-Febiger, Philadelphia 1985:12-42.
- Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, Hagglof B, Larsson Y, Sterky G et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years - a six-year prospective study. Diabetologia 1985;28:802-8.
- Rewers M, LaPorte RE, Walezak M, Dmochowski K, Bogaczynska E. Apparent epidemic of insulin-dependent diabetes mellitus in mid-western Poland. Diabetes 1987;36:106-13.
- Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications. In: Flier JS, Underhill LH (eds). Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. N Engl J Med 1987;317(22):1390-7.
- Murphy EA, Chase GA. Principles of genetic counseling. Year Book, Chicago 1975:343-72.
- Levy-Marchal C, Popoz L, De Beaufort C et al. Incidence of juvenile type 1 (insulin-dependent) diabetes in France. Diabetologia 1990;33:465-9.
- Soltesz G, Madacsy L, Bekefi D, Danko I. The Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group. Rising incidence of type 1 diabetes in Hungarian children (1978-1987). Diabetic Med 1990;7:111-4.
- Nystrom L, Dahlquist G, Osman I et al. Risk of developing insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) before 35 years of age. Indications

- of climatological determinants for age of onset. *Int J Epidemiol* 1992;21:352-8.
46. Tuomilehto J, Virtala E, Karvonen M et al. Increase in incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among children in Finland. *Inter J Epidemiol* 1995;24:984-92.
 47. De Beaufort C, Michel G, Gtaesener G. The incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in subjects aged 0-19 years in Luxemburg: a retrospective study from 1977 to 1986. *Diabetologia* 1988;31:758-61.
 48. Dahlquist B, Blom L, Lonnberg G. The Swedish childhood diabetes study a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia* 1991;34:757-62.
 49. Adams SF. The seasonal variation in the onset of acute diabetes. *Arch Inter Med* 1926;37:861-4.
 50. Gamble DR. The epidemiology of insulin-dependent diabetes, with particular reference to the relationship of virus infection to its etiology. *Epidemiol Rev* 1980;2:49-70.
 51. Schober E, Frisch H. Incidence of childhood diabetes mellitus in Austria 1979-1984. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:294-302.
 52. Vaandrager GJ, Bruining GJ, Veenhof FJ, Drayer NM. Incidence of childhood diabetes in the Netherlands: a decrease from north to south over North-Western Europe? *Diabetologia* 1984;27:203-6.
 53. Gleason RE, Kahn CB, Funk IB, Craighead JE. Seasonal incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) in Massachusetts, 1964-1973. *Internat J Epidemiol* 1982;11:39-45.
 54. Gray RS, Duncan JP, Clarke BF. Seasonal onset of insulin dependent diabetes in relation to sex and age at onset. *Diabetologia* 1979;17:29-32.
 56. Huff JC, Hierholzer JC, Farris WA. An outbreak of juvenile diabetes mellitus: consideration of a viral etiology. *Am J Epidemiol* 1974;100:277-87.
 55. Danilquist G. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemiological perspective. *Autoimmunity* 1993;15:61-5.
 57. Grisso JA, Patterson CC, Smith PG, Thorogood M, Heasman MA, Webb J. Continuing high incidence of diabetes mellitus in Scottish children. *Diabetologia* 1985;28:182-3.
 58. Reunanen A, Akerblom H. A national drug register as a data source in the study of the epidemiology of IDDM in children in Finland. In: Serrano-Rios M, Lefebure PJ (eds). *Diabetes* 1985. Elsevier, Amsterdam 1986;408-12.
 59. Elliott RB, Pilcher CC. Childhood diabetes in the Auckland area. *N Z Med J* 1985;87:922-3.
 60. Rewers M, Stone RA, LaPorte RE, Drash AL, Becker DJ, Walczak M et al. Poisson regression modeling of temporal variation in incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania and Wielkopolska, Poland, 1970-1985. *Am J Epidemiol* 1989;129:569-81.
 61. Burden AC, Hearnshaw JR, Swift PG. Childhood diabetes mellitus: an increasing incidence. *Diabetic Med* 1989;8:334-6.
 62. WHO DIAMOND Project Group on Epidemics. Childhood diabetes, epidemics and epidemiology: an approach for controlling diabetes. *Am J Epidemiol* 1992;135(7):803-16.
 63. Tuomilehto J, Podar T, Reunanen A et al. Comparison of the incidence of insulin dependent diabetes mellitus in childhood between Estonia and Finland, 1980-1988. *Diabetes Care* 1991;34:982-8.
 64. Dahlquist G. The etiology of insulin-dependent diabetes - insights from epidemiological studies. *Horm Metab Res* 1996;28(7):337-9.
 65. Dahlquist G. Non-genetic risk determinants of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 1994;20(3):251-7.
 66. Green A. Prevention of IDDM: the genetic epidemiologic perspective. *Diabet Res Clin Pract* 1996;34(suppl):101-6.
 67. Thorsby E, Ronningen KS. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:371-7.

SANDRA ŠIPETIĆ
Institut za epidemiologiju
Medicinski fakultet
11 000 Beograd, Višegradska 26
Tel.: 361-5771; p.o. box 456

ПРИКАЗИ КЊИГА (наставак са 65. странице)

У трећој глави је описан развој, рад, устројство и улога Српског лекарског друштва. Описан је начин на који је радило СЛД. Наглашена је улога СЛД у доношењу законских прописа у области здравства, у оцени рада здравствених установа и сл. Описан је рад „Првог конгреса српских лекара и природњака“ 1904. године, као и тенденција преласка рада СЛД од демонстрационих приказа на стручне реферате. На „Првом састанку српских хирурга“ 1907. године јавила се иницијатива за оснивањем „Хирушког удружења“. Године 1910. одржан „Први југословенски састанак за оперативну медицину“ уз учешће лекара осталих југословенских народа. Даљи развој је ометен Балканским ратовима и Првим Светским ратом. Идеја о формирању Српског хирушког друштва оживела је 1919. године, али до тога није дошло. Професор Суботић је намеравао да то друштво оснује крајем 1923. године, али га је смрт у томе омела. Рад српских хирурга одвијао се на два колосека, југословенском и националном. Други Светски рат дочекао је без формиране хирушке секције. Секција је коначно основана тек 22. марта 1950. године.

У четвртој глави су обрађени подаци о најистакнутијим српским хирурзима с краја XIX и прве половине XX века. Дата је кратка лична биографија сваког од њих, уз доста података о стручном раду, интересу, специфичној стручној инклинацији, улози и заслугама за развој хирургије у Србији.

У петој глави каталoшки су прецизно и потпуно изнесени датуми одржавања и програми рада стручних састанака Хирушке секције СЛД од 1950. до 2000. године. У разним видовима рада Секције реферисано је и дискутовано преко 4000 тема. На тај начин, Секција је била најзначајнија непрекидна образовна институција српских хирурга.

У шестој глави су изнесене стручне биографије, област и поље интереса, као и допринос у развоју хирушких дисциплина досадашњих 16 председника хирушке секције Српског лекарског друштва. Како је и овде у питању група наших истакнутих савремених хирурга, читалац се може информисати о развоју хирургије у другој половини XX века, што текст чини значајним за даља проучавања.

Рукопис проф. др Радоја Чоловића представља јединствено дело из историје српске хирургије које је први пут написано у нас. Често несвесни сопствених вредности, спремни смо да подлегнемо утиску како је за наш сопствени развој заслужан неко други и како немамо снаге, памети ни иницијативе за суочавање с проблемима садашњице. Овај рукопис на најбољи начин оповргава такав став и, уз обилну документацију, на пластичан начин показује како је почела, развијала се и настала наша хирургија и на који је начин достигла свој ниво. Читалац не може а да не осети оптимизам после упознавања с материјалима изнесеним у рукопису. Извесно је да ће ова књига представљати подстицај за рад млађим хирурзима, који ће се, по природи ствари, трудити да буду и бољи од својих претходника и способнији у решавању стручних и организационих проблема, на које буду у свом стручном раду и животу наилазили.

Рукопис је написан јасним, савременим и лепим језиком, уз специфичан наративно-епски начин изражавања, који је лична одлика стила самог аутора. Овај рукопис представља вредан извор за све оне који се баве историјом наше хирургије и медицине уопште. Дело ће користити свим лекарима, посебно хирурзима, али и свим другим лекарима, као и свима другима које интересује прошлост и садашњост наше медицине и хирургије посебно.

Милош Поповић

АРТЕРИЈА ТОРАКАЛИС ИНТЕРНА, ГРАФТ СУПЕРИОРНИХ ХИСТОЛОШКИХ, ФИЗИОЛОШКИХ И ЕНДОТЕЛНИХ СВОЈСТАВА

Миодраг ПЕРИЋ¹, Александар Н. НЕШКОВИЋ¹, Љиљана ГОЈКОВИЋ-БУКАРИЦА²,
Драган САГИЋ¹, Милован БОЈИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд; 2. Институт за фармакологију, клиничку фармакологију и токсикологију Медицинског факултета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Унутрашња торакална артерија данас се сматра биолошки квалитетнијим графтом него графт од велике сафенске вене, те зато представља графт избора у реваскуларизацији исхемичног миокарда. Овај графт показује супериорна хистолошка и физиолошка својства и одлике ендотела, што је узрок ниској инциденцији ране оклузије, али и ниској инциденцији развоја атеросклеротских лезија дуго времена после хируршке интервенције. Одлична дугорочна проточност овог графта даје изванредно време преживљавања болеснику, од 10 до 20 година после хируршке операције. Хистолошка својства нутрашње торакалне артерије показују да је она једина периферна артерија еластичног типа код човека. Њена интима је дебела свега 2,5 mm, а унутрашња еластична ламина је с веома ретким дисконтинуитетима. Еластичне ламине у медији показују заштитно дејство на интегритет унутрашње еластичне ламине, а тиме и на обим хиперплазије интима. Дисконтинуитети унутрашње еластичне ламине омогућавају миграцију ћелија глатких мишића из медије у слој субинтима, где се трансформишу у секреционе ћелије и доводе до хиперплазије субинтима. Ово узрокује оштећења ендотела и почетак формирања атеросклеротског плака. С обзиром на то да је унутрашња торакална артерија с готово савршеном унутрашњом еластичном ламином, то може бити један од кључних разлога зашто је ова артерија отпорна на развој атеросклерозе, како пре употребе, тако и када је употребљена као графт у реваскуларизацији миокарда. Унутрашња торакална артерија показује посебна физиолошка својства. Док су венски графтови пасивни проводници струје крви, графт од унутрашње торакалне артерије показује способност регулације протока крви сходно потребама коронарног крвног корита које снабдева. Простациклин је веома потентан вазодилататор и добар инхибитор агрегације тромбоцита, те је важан у превенцији интраваскуларне тромбозе, као и у дугорочној проточности васкуларних графтова. Доказано је да нутрашња торакална артерија ствара више простациклина него сафенска вена. Осим тога, простациклин регулише адхезију леукоцита за зид крвног суда, метаболизам холестерола у зиду крвног суда и пролиферацију ћелија глатких мишића. Стога, губитак способности зида крвног суда за биосинтезу простациклина може бити најважнији корак у развоју атеросклеротске лезије. Код унутрашње торакалне артерије ендотел је готово идеално сачуван пре имплантације, те лучи и релаксирајући фактор порекла ендотела, а потпуно је очувана и способност инхибиције агрегације тромбоцита. Венски графт је с оштећеном инхибицијом агрегације тромбоцита, зависном од ендотела, и с већом инциденцијом ране оклузије. Улога и значај ендотела у проточности васкуларних графтова такође су очигледни. Ћелије ендотела луче азот-моноксид, потентни вазодилататор и инхибитор агрегације тромбоцита. Базално стварање азотног оксида у сафенској вени је мање него у нутрашњој торакалној артерији, а мање је и после стимулације ацетил-холином и хистамином. Аденозин-дифосфат и аденозин-трифосфат стимулишу ендотелне ћелије на лучење азот-оксида, али само у графту од нутрашње торакалне артерије, а не и у венском графту. Ово доводи до „спирања“ и дезагрегације формирајућег тромба, али и мање констрикције изазване тромбоксаном А-два и серотонином, кога луче активисани тромбоцити. Ови важни заштитни механизми су или слабо изражени или потпуно изостају у венском графту. Стога, агрегација тромбоцита у венском графту изазива само контракцију, чак и када је ендотел у потпуности сачуван. Ћелије ендотела луче различите супстанције које стимулишу или инхибишу умножавање ћелија глатких мишића медије зида крвног суда. Манипулације при узимању и имплантацији венског графта у услове артеријског крвотока (пулзатилни проток) доводе до извесног оштећења ендотела. Ово су места агрегације тромбоцита и ослобађања фактора умножавања (раста) порекла ендотела и трансформирајућег фактора умножавања (раста) бета-један. Фактор умножавања порекла ендотела је веома потентан митогени фактор за сафенску вену човека, али не и за нутрашњу торакалну артерију. Овако изазвана пролиферација је изузетно значајна, јер је касна стеноза венског графта штетнија него прогресија нативне коронарне болести (већа инциденција инфаркта миокарда и фаталних догађаја у вези са срцем и крвотоком).

Кључне речи: унутрашња торакална артерија, графт коронарни. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

ХИСТОЛОШКЕ ОДЛИКЕ АРТЕРИЈЕ ТОРАКАЛИС ИНТЕРНЕ

Својства артерије торакалис интерне, као готово идеалног графта у хируршкој реваскуларизацији миокарда, вероватно су у највећој мери последица њене хистолошке грађе. Артерија торакалис интерна је јединствена по томе што је једина периферна артерија еластичног типа у организму човека [20].

Као и код сваке друге артерије, зид артерије торакалис интерне граде интима, медија и адвентиција. Интима је просечне дебљине од око 2,5 μm и чини је један слој ендотелних ћелија и, у нормалним условима, танак слој субендотелног ацелулног колагеног матрикса. Интиму од медије одваја танка унутрашња еластична ламина, промера такође око 2,5 μm . Медија је просечне дебљине од 200-300 μm (130-320), а чине је различит број еластичних ламина (3-18), постављених циркуларно и лонгитудинално, међусобно испреплетаних, између којих је распоређена различита количина колагена и спирално поређаних ћелија глатких мишића. Адвентиција, дебљине 100 μm , сачињена је од лонгитудинално распоређених колагених влакана и финих лонгитудиналних еластинских влакана [1, 21, 22]. Интима и адвентиција практично не мењају свој изглед читавом дужином артерије торакалис интерне, али структура медије веома варира, као и изглед унутрашње еластичне ламине. Осим изгледа унутрашње еластичне ламине (која готово да и нема прекида), зид артерије торакалис интерне веома личи на зид предње десцендентне гране леве коронарне артерије [1].

Почетни гео. Првих 10-12 mm артерије торакалис интерне, непосредно после одвајања од поткључне артерије (прелазна зона), истих је својстава као и поткључна артерија: то је чисто еластична артерија, с 8-18 еластичних ламела у медији и ретким мишићним ћелијама. Првих 20-30 посто укупне дужине артерије торакалис интерне је еластично-мишићне структуре, коју одликује свега 5-7 еластичних ламела у медији, над којима доминира већа количина ћелија глатких мишића.

Средњи гео. Доста нагло, почетни еластично-мишићани део прелази у чисто еластични део, који заузима наредних 40-50 посто дужине артерије торакалис интерне. У овом делу, медију чини 8-12 еластичних ламела и ретке мишићне ћелије.

Завршни гео. Последњих 20-30 посто дужине артерије торакалис интерне је изгледа сличног почетном делу, с тим што је такав изглед артерије торакалис интерне понекад све до завршне рачве, а понекад и пре рачве, прелази у чисто мишићни тип артерије.

Овакав хистолошки изглед је код око 80 посто особа, док је код преосталих 20 посто читавом дужином изгледа артерије чисто еластичног типа [21].

Утицај хистолошке структуре медије на изглед интима

Интима је знатно дебља (знатна хиперплазија интима) у оним деловима у којима је медија чисто мишићног типа, у поређењу с оним деловима где је медија еластична, еластично-мишићна или мишићна, с ретким еластичним ламелама. Дебљина интима, пак, није знатно различита, уколико се међусобно упореде последња три типа медије [21]. Овакав изглед интима највероватније је последица тога што различит хистолошки изглед медије утиче на број "фенестри" (прекида) на унутрашњој еластичној ламини. Наиме, сматра се да еластичне ламеле медије (чак и у малом броју) делују заштитно на интегритет унутрашње еластичне ламине, а тиме индиректно и на дебљину (хиперплазију) слоја интима, јер је хиперплазија интима најизраженија баш код медија чисто мишићног типа, где су и "фенестре" унутрашње еластичне ламине у највећем броју. Стога, слој интима артеријских крвних судова који се користе у реваскуларизацији миокарда различитог је изгледа, што има даље импликације на функцију њиховог ендотела, вазоактивна својства и друго.

Прекиди у континуитету унутрашње еластичне ламине омогућују пролаз ћелија глатких мишића из медије у интиму, где даље пролиферишу сразмерно тензији (стресу), што се развија кроз дебљину артеријског зида при протоку крви [23, 24]. С обзиром на то да су ћелије глатких мишића медије мезенхимске ћелије, оне се могу трансформисати од контрактилних у синтетске (секреционе) ћелије. Стимулисане оштећењем унутрашње еластичне ламине и порастом тангенцијалног притиска на зид крвног суда, ове ћелије почињу да се деле и синтетишу колаген, еластин и протеогликански матрикс [25, 26]. Стварање еластина има сврху репарације оштећене унутрашње еластичне ламине, што се често види на хистолошким препаратима артерија мишићног типа. Несавршено формирање унутрашње еластичне ламине још у добу фетуса, осим наследним факторима, може бити узроковано нутритивним и токсичним факторима, који делују током последњих месеци трудноће, што у каснијем животу ове артерије чини предиспонираном за развој атеросклеротског обољења. Важну улогу у томе има и дефицијенција бакра [27]. Кроз оштећену унутрашњу еластичну ламину, као што је речено, продире ћелије глатких мишића и доводе до задебљања интима, лучећи еластин, у покушају да се обнови оштећена унутрашња еластична ламина. Ови покушаји су по правилу несавршени и неуспешни, што узрокује поновни прекид унутрашње еластичне ламине, одвајање ћелија ендотела, њиховог губитка и појаве огољених поља на унутрашњој површини крвног суда.

Ово су места лаког продора макромолекула свих величина и различитог састава, укључујући и липопротеине и ћелије из крви (макрофагне ћелије, моноците и др.), чиме се зачиње и убрзава процес формирања атеросклеротске лезије у зиду крвног суда [2, 3].

За разлику од коронарних и других артеријских и венских крвних судова који имају огроман број дисконтинуитета на унутрашњој еластичној ламини [28], артерија торакалис интерна највећим својим делом је с готово савршеном унутрашњом еластичном ламином. То је највероватније један од кључних разлога изостанка знатних атеросклеротских лезија, како док је још „ин ситу“, тако и касније, када је искоришћена као графт у реваскуларизацији миокарда. С обзиром на то да је унутрашња еластична ламина велике вене сафене, с многобројним дисконтинуитетима, смештена у услове артеријског крвотока као аутоvensки графт, бива изложена наглој хиперплазији интима током прва 1-2 месеца после имплантације смањујући иницијални лумен венског графта за 10-25 посто [29]. Даљи след догађаја је неминован, те се раније или касније, на венским графтовима развијају атеросклеротске лезије, оштећења и оклузије.

Да би хистолошка супериорност артерије торакалис интерне дошла у потпуности до изражаја, неопходно је водити рачуна о чињеници која произилази из свега претходно реченог. То је, пре свега, да је медија артерије торакалис интерне чисто мишићног типа код 30-40 посто особа већ и задњих 10-12 *ст* пре рачве, а код готово свих особа после дисталне рачве. Овај тип медије је с честим дисконтинуитетима на унутрашњој еластичној ламини, због чега је хиперплазија интима на дисталној анастомози израженија, а сама артерија је ту мањег лумена [21]. Исто важи и за сегменте *a. musculophrenicae* и *a. epigastricae superior* (завршне гране артерије торакалис интерне), непосредно иза завршне рачве артерије торакалис интерне, који се такође повремено препаришу у циљу добијања графта довољне дужине за анастомозу на дисталним деловима коронарних крвних судова. Такође, треба указати и на значај препарације артерије торакалис интерне методом тзв. скелетонизације, којим се озлеђује унутрашња еластична ламина, што сигурно узрокује изражену хиперплазију интима, нарочито у деловима где је медија богата ћелијама глатких мишића.

И најзад, позната је чињеница да је атеросклероза, која је готово увек изражена у мањој или већој мери на предњој десцендентној грани леве коронарне артерије и изузетно ретко на артерији торакалис интерној, нашла хистолошко објашњење у још једном изванредном раду Сведсена и сарадника [30]. Наиме, они су утврдили знатно већу

хиперплазију интима на предњој десцендентној грани леве коронарне артерије (последича већ споменутог великог броја дисконтинуитета на унутрашњој еластичној ламини), али и знатно мањи број набора унутрашње еластичне ламине, као и опадање броја ових набора старењем, што је било у веома позитивној корелацији са степеном атеросклеротских промена. И даље, смањење броја набора унутрашње еластичне ламине старењем у позитивној је корелацији с напредовањем атеросклеротског процеса у појединим сегментима артерије.

Други артеријски графтови (*a. gastroepiploica*, *a. epigastrica inferior*, *a. radialis* итд.) су артерије мишићног типа и стога такође подложне хиперплазији интима на дуги рок. Стога је неопходно пажљиво проучити (и сачекати) дугорочне резултате употребе ових графтова у реваскуларизацији миокарда пре него што се поуздано могу препоручити за рутинску употребу.

На крају, али је сигурно најважније, хистолошка структура има изузетан утицај на вазорегулациону функцију графта артерије торакалис интерне. Мишићни и еластично-мишићни делови артерије торакалис интерне су нарочито одговорни за физиолошку (хемодинамску) адаптабилност артерије торакалис интерне (спазам који настаје у стањима са смањеним протоком крви), али и за способност повећања протока крви у условима повећаних метаболичких потреба миокарда [31, 32].

ФИЗИОЛОШКА СВОЈСТВА АРТЕРИЈЕ ТОРАКАЛИС ИНТЕРНЕ

Прошток крви кроз артерију торакалис интерну (студије на животињама)

Још крајем 60-тих година појавиле су се прве студије о протоку крви кроз артеријски графт артерије торакалис интерне [33-35]. С обзиром на то да је временом интересовање за овај графт порасло, студије су проширене на дејство разних вазоактивних супстанција, улогу ендотела артерије торакалис интерне [15, 36-40] итд. Суштина у овим студијама била је да се испита значај уочене чињенице да је базални (иницијални) проток крви кроз графт артерије торакалис интерне мањи него проток кроз венски графт [41], али и да је проток кроз артерију торакалис интерну променљив (било због спазма коме је артерије торакалис интерне подложна, било због способности артерије торакалис интерне да свој проток прилагоди потребама васкуларног корита које снабдева) [32].

Реакција на вазоактивне лекове

За разлику од венског графта (који се понаша углавном као пасивни проводник), артерија

торакалис интерна је „живи“ графт [42]. Али, осим предности коју доноси могућност вазодилатације, постоји и опасност од спазма. Адреналин, норадреналин и нитроглицерин повећавају проток крви кроз артерију торакалис интерну, док га натријум-нитропрусид смањује. На венски графт, међутим, ови лекови показују управо обрнуто дејство [38]. Вазоконстрикциони лекови, дакле, не делују негативно на проток крви кроз артерију торакалис интерну, али само у условима нормоволемије. У тим условима, наиме, до пуног изражаја долази фактор који је од највећег значаја за проток крви кроз артерију торакалис интерну, а то је перфузиони притисак [37].

Већина испитивања је изведена на здравом миокарду пса, те се може претпоставити да у клиничкој пракси проблеми могу бити још израженији, јер је реч о миокарду болесника са смањеном коронарном резервом.

Проток крви кроз артерију торакалис интерну (испитивања код човека)

Резултати студија на животињама (углавном псима) не могу се непосредно применити на човека, с обзиром на то да је артерија торакалис интерна код пса промера просечно око 2,6 mm и да снабдева масу миокарда од око 250 g. Код човека, међутим, артерија торакалис интерна, просечног промера 2 mm, снабдева око 350 g миокарда [43, 44]. Још 1967. године, Грин (*Green*) и сарадници [45] налазе да је проток крви (из слободног, пресеченог краја артерије торакалис интерне) варијабилан и износи од 60 до 260 mL/min (просечно 138 mL/min). Овако измерен проток крви не мора бити и стварни проток после имплантације, с обзиром на то да је артерија торакалис интерна ”живи” графт, који реагује на препарацију, клемовање, вазоактивне лекове, тренутне хемодинамске услове, непулзатилни проток током вантелесног крвотока итд. Ово су неки од многих разлога што се од графта артерије торакалис интерне не може очекивати „типичан” проток крви, већ свака величина протока, од свега пар милилитара, све до неке неизвесне максималне величине. Проток после комплетирања анастомозе с коронарним крвним судом представља још сложенији проблем, јер се тада морају узети у обзир и параметри реципијентног коронарног корита. Чак и ове величине треба узети условно, јер је реч о протоцима после одвајања од вантелесног крвотока, док је грудни кош још увек отворен.

Да би испитао потенцијал за повећање протока крви кроз артерију торакалис интерну у ситуацијама повећаних потреба миокарда, Шмит (*Schmidt*) је 1980. године мерио регионалну перфузију миокарда у мировању и после инфузије изопротеренола (4-8 mg/min) [46]. Није било разлике у одговору између

венског и артеријског графта. Одговор на стимулацију изопротеренолом био је позитиван само уколико је графт снабдевао регион миокарда с нормалном контрактилном функцијом. Ово је од изузетног значаја када се доноси одлука о томе када, где и да ли уопште употребити графт артерије торакалис интерне.

У студији Џонсона (*Johnson*) и сарадника [47] испитивани су болесници са стенозом од 87,5 посто на предњој десцендентној грани леве коронарне артерије. Њима је уграђен или венски графт или графт артерије торакалис интерне, или им је урађена перкутана транслуминална ангиопластика коронарне артерије, а после тога су подвргнути стрес-сцинтиграфији помоћу Tl^{201} . Закључак студије је био да артерија торакалис интерна омогућује изванредан проток крви у тренутку максималних захтева миокарда, тј. проток потпуно компарабилан протоку кроз венски графт, а бољи од протока после перкутане транслуминалне ангиопластике коронарне артерије. Тиме је потврђен клинички утисак многих аутора да иницијално мањи проток крви кроз артерију торакалис интерну (у поређењу с венским графтом) временом расте и постаје потпуно задовољавајући, чак и у ситуацијама максималних потреба миокарда.

УТИЦАЈ ВАЗОКОНСТРИКЦИОНИХ И ВАЗОДИЛАТАЦИОНИХ СУПСТАНЦИЈА НА ТОНУС АРТЕРИЈЕ ТОРАКАЛИС ИНТЕРНЕ, ДРУГИХ АРТЕРИЈА И ВЕНСКОГ ГРАФТА

Дејство констрикционих супстанција

Контракција разних графтова који се користе у реваскуларизацији миокарда може настати дејством непосредно на ћелије глатких мишића у зиду крвног суда (контракција независна од ендотела) или путем различитих врста рецептора (контракција зависна од рецептора, тј. од ендотела). Први тип контракције добија се дејством калијум-хлорида (80-100 mmol/L) и различит је за разне врсте крвних судова (вероватна последица различите геометрије и различитог одговора ћелија глатких мишића) [48]. С обзиром на то да је ово одговор независан од рецептора, служи као еталон за испитивање одговора на друге рецептор-зависне материје, а контракција се изражава као процент реакције изазване калијум-хлоридом.

Муге (*Mugge*) и сарадници [48] су поредили одговор артерије торакалис интерне и а. *epigastricae inferior* (артерија епигастрика инфериор, алтернативни артеријски графт у реваскуларизацији миокарда) на неколико ендогених вазоактивних супстанција. Супстанције које делују путем алфа-адреноцептора (норадреналин, фенилефрин) и путем серотонинских рецептора (серотонин) изаз-

вале су идентичну реакцију у оба крвна суда. Контракција на хистамин била је много јаче изражена код артерије торакалис интерне (131 ± 15 посто према 59 ± 8 посто), док је ангиотензин-два изазвао јачу контракцију артерије епигастрике инфериор (50 ± 6 посто према 25 ± 5 посто).

Реакција на нитроглицерин (када је независна од ендотела) била је идентична у оба крвна суда, али дилатација, зависна од реакције ендотела на ацетил-холин, супстанцију *P* и брадикинин, била је знатно више изражена у артерији епигастрици инфериор. Стога је закључено да ендотел артерије епигастрике инфериор има велики капацитет за стварање и отпуштање релаксирајућег фактора порекла ендотела (*Endothel Derived Relaxing Factor - EDRF*) (што је у ствари азотни оксид, настао у ендотелним ћелијама из аминокиселине ел-аргинин) [12]. Способност релаксације артерије торакалис интерне била је много мања, што је последица вероватно мањег стварања *EDRF* од стране њеног ендотела, а не слабост одговора ћелија глатких мишића, јер је реакција на нитроглицерин била идентична, као и код артерије епигастрике инфериор [48].

Тешко је претпоставити какве би биле функционе консеквенције повећаног капацитета ендотела артерије епигастрике инфериор да лучи *EDRF*, али је познато да је *EDRF* важан фармаколошки фактор зида крвног суда у превенцији вазоспазма (вазоконстрикције), као и у превенцији адхезије и агрегације тромбоцита. Такође, није познато који је то специфични профил одговора на ендогене вазоактивне супстанције у вези с дуготрајном проточношћу графтова. Уколико је то способност крвног суда да се дилатише под дејством ендотел-зависних вазодилатационих материја, онда графт артерије епигастрике инфериор можда поседује још бољи потенцијал него артерија торакалис интерна (у смислу дугорочне проточности као аорто-коронарни бајпас) [48]. Идентичну студију као Муге и сарадници урадили су исте, 1993. године, Тађарими (*Tadjikarimi*) и сарадници [49], али се резултати разликују. Испитивана је реакција артерије торакалис интерне и артерије епигастрике инфериор на норадреналин, допамин, серотонин, хистамин, ендотелин-један и супстанцију *U46619* (стабилни аналог тромбосана). Што се тиче апсолутне контрактилности (изазване раствором калијум-хлорида 90 mmol/L), максимални одговор био је сигнификантно већи у артерији епигастрици инфериор него у артерији торакалис интерној (46 према 26 mN ; $p < 0,05$). У обе артерије, максимално изражено дејство свих тестираних супстанција показало се све слабије следећим редом: *U46619* - ендотелин-један - хистамин - норадреналин - серотонин - допамин. Као најпотентније вазоконстрик-

ционе материје за обе артерије показали су се супстанција *U46619* и ендотелин-један, док су катехоламини, серотонин и хистамин били 10 до 100 пута мање потентни.

Ово указује на чињеницу да су биолошка својства артерије епигастрике инфериор врло слична својствима артерије торакалис интерне, за разлику од артерије гастроепиплоике декстре (још један алтернативни артеријски графт), која развија сигнификантно снажнији одговор на калијум-хлорид, као и на више других вазоактивних супстанција [50]. Ово иде у прилог познате чињенице да је артерија гастроепиплоика декстра изузетно подложна спазму [51]. Артерија епигастрика инфериор показује сличан одговор као артерија гастроепиплоика декстра на примену супстанције *U46619*, што указује на могућност да ове две артерије слично реагују на тромбосан ослобођен из агрегисаних тромбоцита. Иако се максимални одговори артерије епигастрике инфериор и артерије торакалис интерне на серотонин и норадреналин не разликују, криве одговора на различите концентрације ова два агониста се разликују, што указује на разлику у рецепторима, како за серотонин тако и за подтипове алфа-адренорецептора и бета-адренорецептора.

Ендотелин-један слично делује на артерије и вене, али да би испољио вазоконстрикционо дејство потребне су много веће концентрације од оних које се нормално налазе у крвотоку [52]. Међутим, познато је да мале количине ендотелина-један могу потенцирати дејство других вазоконстрикционих материја [53], као и то да концентрација ендотелина-један расте током вантелесног крвотока [54]. У истој студији, артерија епигастрика инфериор је показала снажан констрикциони одговор на хистамин, сличан одговору артерије торакалис интерне, за разлику од знатно снажнијег одговора артерије торакалис интерне на дејство хистамина у студији Мугеа [48]. Истовремено, артерија гастроепиплоика декстра не реагује на хистамин уопште [50]. Хистамин, осим вазоконстрикционог показује и вазодилатационо дејство на артерију торакалис интерну, артерију гастроепиплоику декстру и коронарне артерије [55], док за артерију епигастрику инфериор још увек нема података. Дејство хистамина може бити од великог значаја за проток крви и дугорочну проточност свих врста графтова, с обзиром на то да је ниво овог амина повишен у коронарним артеријама болесника с коронарном болешћу [56].

Најзад, мора се имати у виду да ендотел сваког од артеријског и венског крвног суда показује само себи својствену способност модулације дејства разних вазоконстрикционих супстанција [16]. Хетерогеност одговора на вазоактивне супстанције може бити последица разлике у броју, распореду,

густини и подтиповима рецепторских система (могуће су чак и индивидуалне разлике), али и разлика у хистолошкој грађи [20, 57], па и у полу (нарочито када су у питању реакције на серотонин и норадреналин).

Дејство дилатационих супстанција

У већ споменутој студији Мага и сарадника [48] обрађено је и дејство четири вазодилатационе супстанције (ацетилхолина, супстанције *P*, брадикинина и нитроглицерина) на графт артерије торакалис интерне и артерије епигастрике инфериор, а у студији Сала и сарадника [58] *in vitro* је испитана способност сва четири графта, који се користе у реваскуларизацији миокарда (артерија торакалис интерна, артерија епигастрика инфериор, артерија гастроепиплоика декстра и вена сафена магна), да луче шест-кето-простагландин-еф-један-алфа, стабилни метаболит простагландина I_2 (PgI_2 - проста-циклин). Испитивана је способност спонтаног лучења, као и после стимулације ендотелином (ендотелин-један). Проста-циклин је веома потентан вазодилататор и изузетно добар инхибитор агрегације тромбоцита, те је стога од изузетне важности лучење ове липидне супстанције из ендотела у циљу спречавања интраваскуларне тромбозе и постизања дуготрајне проточности графтова. Раније је већ доказано да артерија торакалис интерна ствара више проста-циклина него вена сафена магна [4]. Ова студија је показала да сегменти испитиваних крвних судова, ако су правилно инкубисани, заиста отпуштају, пропорционално времену, завидне количине стабилног метаболита проста-циклина шест-кето-пе-ге-еф-један. Највећу количину овог метаболита лучи артерија епигастрика инфериор, па артерија торакалис интерна, потом артерија гастроепиплоика декстра и најзад вена сафена магна (како у базалним, тако и у условима после стимулације ендотелином-један).

С обзиром на то да су вена сафена магна, артерија торакалис интерна и артерија гастроепиплоика декстра тренутно највише коришћени графтови у реваскуларизацији миокарда, ови резултати показују још један врло важан аспект у прилогу квалитета и артерији епигастрици инфериор, од које се с правом може очекивати да постане такође врло користан и чешће коришћен артеријски графт.

Осим споменуте вазодилатационе и антиагрегационе функције, проста-циклин делује и на акумулацију леукоцита у зиду крвног суда, као и на регулацију пролиферације ћелија глатких мишића и метаболизам холестерола [59]. *Стога, губитак способности зида крвног суда за биосинтезу проста-циклина може бити једна од најважнијих биохемијских степенница у процесу развоја атеросклеротске лезије* [60].

Ацетилхолин нормално показује вазодилатационо дејство на крвне судове. Промењен одговор (контракција) настаје у атеросклеротски измењеном коронарном крвном суду, чак и када суд ангиографски изгледа потпуно нормално. Ово се запажа и у неким венским графтовима годинама после хируршке операције, али никада код графта артерије торакалис интерне [61].

То је последица чињенице да чак и минималне атеросклеротске лезије ремеће способност ендотела да отпушта супстанцију *EDRF*, тако да примена ацетилхолина изазива парадоксну вазоконстрикцију [62]. Ова чињеница може помоћи да се открије и ангиографски непрепознатљива атеросклеротска лезија коронарних крвних судова [62, 63]. Код истих ових болесника, примена ацетилхолина не доводи до спазма графта артерије торакалис интерне, већ често настаје физиолошка дилатација. То је још један доказ да је графт артерије торакалис интерне изузетан, поштеђен од атеросклерозе, чак и код особа с тешким, генерализованим атеросклеротским обољењем других крвних судова.

Графт артерије торакалис интерне, с потпуно очуваним ендотелом, лучи супстанцију *EDRF* и инхибише агрегацију тромбоцита. Венски графт садржи мању количину ћелија глатких мишића, а тиме је и смањом контрактилношћу, те вазоспазам и није толико значајан клинички проблем код венског графта, мада је уочен [64]. Код венског графта је од много већег значаја поремећај инхибиције агрегације тромбоцита, зависан од ендотела [67], и стога је већи проценат оклузије венског графта него графта артерије торакалис интерне [65]. Осим повећане способности ћелија ендотела артерије торакалис интерне да модулишу васкуларни тонус и повећају отпорност на дејство тромбоцита (отпуштањем азотног оксида [15], и проста-циклина [44]), графт артерије торакалис интерне је показао и мању реактивност на цистеинил-леукотриене, који су продукт више врста адхерисаних леукоцита (неутрофилних и еозинофилних леукоцита, моноцита). Леукотриени су проинфламациони медијатори које отпуштају леукоцити, стимулирани разним агенсима. Показују вазоактивна [66] и митогена својства [67]. У малим концентрацијама (пикомоли) на вену сафену магну делују дилатационо, а у већим (наномоли) констрикционо и то се не мења уклањањем ендотела (дејство независно од ендотела) [68]. Леукотријени нарочито добијају у значају пошто је откривена повећана количина леукотријена *E4* (стабилни метаболит цистеинил-леукотријен) у урину болесника после реваскуларизације миокарда [69].

У студији Алена (*Allen*) и сарадника, из 1994. године [70], компарисано је дејство цистеинил-леукотријена на артерију торакалис интерну и вену

сафену магну човека. Показано је да само вена сафена магна реагује контракцијом. Изостанак реакције артерије торакалис интерне није био последица лучења релаксирајућег фактора порекла ендотела (као одговор на контракцију артерије торакалис интерне изазвану цистеинил-леукотријеном). Вероватно је реч о појави специфичног леукотријенског рецепторског профила на ћелијама глатких мишића вене сафене магне, односно артерије торакалис интерне, јер уклањање ендотела не мења одговор на леукотријене [68]. На то указује и локализација H_3LT (радиоактивно обележен леукотријен), превасходно у медији. Чињеница да артерија торакалис интерна практично не реагује на ендогени инфламациони медијатор, као што је леукотријен, још је једна чињеница у низу која ову артерију чини супериорном у односу на венски графт. Леукотријен E_4 се задржава дуже у крвотоку и изазива привлачење нових еозинофилних и неутрофилних леукоцита, фаворизујући формирање тромба, док леукотријен C_4 може потенцирати дејство катехоламина [71] и тромбосана A_2 [72], што још више појачава контракцију вене сафене магне. Ово важи и за тзв. артеријализоване графтове вене сафене магне, који ипак задржавају способност реаговања на леукотријен C_4 [73]. Леукоцити могу *in vitro* стварати концентрације леукотријена C_4 у опсегу (7-40 ng/106) који може изазвати биолошко дејство на вени сафени магни [74]. С обзиром на то да вантелесни крвоток активише леукоците, а да је ниво леукотријена повишен код болесника с коронарном болешћу, као и после реваскуларизације миокарда [69], јасно је да венски графт, непосредно после имплантације, може бити изложен повишеном ризику контракција и смањеног протока крви. Осим тога, леукотријен додатно стимулише даље накупљање леукоцита у венском графту, чиме се само појачава већ покренути механизам на ендотелу вене, неизбежно оштећеном током препарисања. Вероватно је да би инхибитори или антагонисти леукотријена били од терапијског значаја у заштити венског графта током ове фазе интервенције.

Хиперплазија неоинтима је још један од важних момената, који утичу на дугорочну проточност васкуларних графтова и то пре свега венских, јер хиперплазија интима готово у потпуности изостаје у графту артерије торакалис интерне, а веома је изражена код венског графта. За хиперплазију неоинтима у највећој мери је одговорна миграција ћелија глатких мишића (као иницијални чинилац) из медије у слој субинтима.

Базични фактор раста (умножавања) фибробласта (*basic fibroblast growth factor, bFGF*) је потенциан митоген, како за ћелије глатких мишића, тако и за ћелије ендотела [75], а снажно утиче и на ми-

грацију ових ћелија [76]. Овај ендогени агенс налази се у целокупном васкуларном систему. Своја митогена и промиграциона својства испољава путем рецептора високог (*high affinity receptors*) и ниског афинитета (*low affinity receptors*), који се налазе у ћелијама васкуларног система и међућелијском матриксу [77]. На тај начин, може бити фактор од изузетног значаја, како у неоангиогенези [78], тако и у стварању фибромускуларних лезија интима и стенозе васкуларних графтова [79].

У студији Нгијена (*Nguyen*) и сарадника [80], из 1994. године, испитиван је број расположивих рецептора ниског и високог афинитета у графту вене сафене магне и графту артерије торакалис интерне, како у условима ниског притиска (25 mmHg), тако и после излагања високом притиску (200 mmHg). Нађено је значајно више рецептора ниског и високог афинитета по квадратном милиметру ендотела зида вене, како у условима ниског, тако и у условима високог притиска.

Ови налази указују на могући новооткривени механизам, који би могао допринети већој хиперплазији интима у графту вене сафене магне, него у графту артерије торакалис интерне. Овај фактор (*bFGF*) је полипептид, који везује хепарин и налази се у једру и цитоплазми ћелија глатких мишића и ендотелних ћелија, као и у међућелијском матриксу. После трауме, ендотелне ћелије и матрикс га луче [81], иако његова пептидна структура указује да то није секретциони протеин. Сам поступак узимања и чувања венских и артеријских графтова сигурно узрокује много веће лезије ендотела вене, те је потпуно разумљиво већа појава рецептора и ниског и високог афинитета у вени. Боље разумевање овог новооткривеног механизма развоја хиперплазије интима може довести до развоја поступка којим би се предупредила ова значајна компликација васкуларних графтова у целини.

ФУНКЦИЈА И ЗНАЧАЈ ЕНДОТЕЛА У ПРОТОЧНОСТИ И ТРАЈНОСТ ВАСКУЛАРНИХ ГРАФТОВА

Основне детерминанте функције графта било које врсте јесу његова биолошка својства, тј. функције ћелија ендотела, његове интима и глатких мишићних ћелија медије. Од посебног значаја су антитромбозиска својства његових ендотелних ћелија, способност да се прилагоди захтевима коронарног крвотока и склоност ка развоју пролиферационих атеросклеротских промена после имплантације.

Вазоактивне супстанције порекла ендотела
Ендотел игра важну улогу (између осталог) и у регулацији васкуларног тонуса, у функцији тромбоци-

та, коагулацији и расту нових крвних судова [82]. Ћелије ендотела стварају из ел-аргинина азотни оксид, који је и снажан вазодилататор, али и инхибитор адхезије и агрегације тромбоцита [12, 13] (дејство се остварује путем растворљиве гванилин-циклазе, која смањује ниво јона калцијума у ћелијама глатких мишића и у тромбоцитима). Базално, нестимулисано стварање азот-оксида мање је у вени сафени магни него у артерији торакалис интерни [14], али је мање и после стимулације ацетил-холином и хистамином [15, 16]. Базално лучење азотног оксида је, стога, довољно да редукује вазоконстрикционо дејство норадреналина и серотонина у артеријском графту, али не и у венском [14]. Од још већег значаја је да аденозин-дифосфат и аденозин-трифосфат, које стварају тромбоцити, стимулишу ендотелне ћелије на стварање азотног оксида, али само у графту артерије торакалис интерне, али не и у графту вене сафене магне. Другим речима, на местима активације тромбоцита у графту артерије торакалис интерне настају вазодилатација и инхибиција даље активације и агрегације тромбоцита. Ово може изазвати „спирање“ и дезагрегацију настајућег тромба, као и антагонистичко дејство на вазоконстрикцију, изазвану тромбоцитима излученим тромбоксаном А и серотонином. Ови важни заштитни механизми су или слабо развијени или потпуно изостају у венском графту. Стога, агрегирани тромбоцити у вени (као и у артерији гастроепиплоици декстри) узрокују само контракцију, чак и поред потпуно очуваног ендотела [17]. Ендотелин је најснажнији вазоконстрикциони пептид кога стварају и луче ендотелне ћелије [83]. Његово дејство на ћелије глатких мишића у крвним судовима јаче је од дејства норадреналина, ангиотензина-два и серотонина. Контракција изазвана ендотелином у графтовима артерије торакалис интерне и вене сафене магне ефикасно се инхибише дејством азотног оксида, порекла ендотела, и нитроглицерином, али не и антагонистима јона калцијума. Нажалост, количина ендотелина која се ствара у појединим графтовима за сада није позната.

Инхибиџори и активатори раста (умножавања) ћелија порекла ендотела

Ендотелне ћелије стварају више супстанција које стимулишу или инхибишу умножавање (раст) ћелија глатких мишића медије. Хепарин и хепаран-сулфат, трансформишући фактор умножавања (раста) бета-један (*transforming growth factor $\beta 1$ - TGF $\beta 1$*), азот-оксид, а вероватно и простаглицин, показују антипролиферационо дејство на ћелије глатких мишића. Азотни оксид и простаглицин показују непосредно антипролиферационо дејство путем *cGMP* и *cAMP*, а посредно тако што својим ан-

титромбозиским дејством спречавају агрегацију тромбоцита и стварање фактора размножавања (раста) порекла тромбоцита (*PDGF, platelet derived growth factor*) и других медијатора који стимулишу размножавање ћелија глатких мишића [84]. Ендотелне ћелије стварају и факторе раста, пре свега факторе *PDGF* и *TGF $\beta 1$* (пролиферационо дејство овог последњег изражено је само када је у малим концентрацијама, док у већим концентрацијама делује антипролиферационо) [84]. Познато је да вена сафена магна показује знатну хиперплазију интима, и друге пролиферационе промене, тек после имплантације у артеријски крвоток. При томе, већина фактора ризика остаје непромењена, тако да промена хемодинамике, а пре свега пулзациони проток крви, повећан трансмурални притисак крви и повећане силе растезања крвних судова услед већих брзина протока у артеријском крвотоку, играју најважнију улогу. С обзиром на то да вена ногу (вена сафена магна) често трпе притиске од 70 до 80 mmHg (на пример, при дуготрајном стајању), највероватније је да је пулзациони тип протока крви за вену најважнија хемодинамска промена. Излагање вене пулзационом растезању узрокује знатно повећање инкорпорације *H3*-тимидина у ћелијама глатких мишића и повећање броја ових ћелија [85]. Пулзационо растезање зида крвног суда највероватније стимулише тирозин-киназу, али је тачан механизам непознат.

Као што је наглашено, само манипулисање при имплантацији венског графта увек је праћено мањом или већом лезијом ендотела. На местима оштећења, тромбоцити се адхеришу и отпуштају факторе *PDGF* и *TGF $\beta 1$* . Фактор размножавања порекла тромбоцита је врло потентан митоген у вени сафени магни код човека, али не и у артерији торакалис интерној (последича различите експресије рецептора *PDGF* и/или различите ефикасности преношења сигнала у ова два графта) [18]. Овако изазвана пролиферација је од изузетног значаја, с обзиром на чињеницу да новије студије указују да је касна стеноза венских графтова потенцијално опаснија него прогресија стенозе на коронарним крвним судовима (већа инциденција инфаркта миокарда и смртних исхода) [19].

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
2. Bocan TMA, Schifani TA, Guyton JR. Ultrastructure of the human aortic fibrolipid lesion. Formation of the atherosclerotic lipid-rich core. *Am J Pathol* 1986;123:413-24.
3. Bylock AL, Gerrity RG. Visualization of monocyte recruitment into atherosclerotic arteries, using fluorescent labelling. *Atherosclerosis* 1988;71:17-25.
4. Chaikhouni A, Crawford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Hahishka PV. Human internal mammary artery products more prostacyclin than saphenous vein. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:88-91.

5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
6. Willis AL, Smith DL, Vigo C, Kluge EF. Effects of prostacyclin and orally active stable mimetic agent RS-93427-007 on basic mechanisms of atherogenesis. *Lancet* 1986;2:682-3.
7. Azuma H, Ishikawa M, Sekizaki S. Endothelium-dependent inhibition of platelet aggregation. *Br J Pharmacol* 1986;88:441-5.
8. Lidner V, Majack RA, Reidy MA. Basic FGF stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries. *J Clin Invest* 1990;85:2004-8.
9. Klagsbrun M, Edelman ER. Biological and biochemical properties of fibroblast growth factors: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:269-78.
10. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235: 442-7.
11. Lindner V, Lappi DA, Baird A, Majack RA, Reidy MA. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res* 1991;68:106-13.
12. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333: 664-6.
13. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The antiaggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1987;92:639-46.
14. Yang Z, Von Segesser L, Bauer E, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Different activation of endothelial L-arginine and cyclooxygenase pathway in human internal mammary artery and saphenous vein. *Circ Res* 1991;68:52-60.
15. Lucher TF, Diederich D, Siebenmann R, Lehmann K, Stulz P, Von Segesser LK et al. Difference between endothelium-dependent relaxation in arterial and in venous coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1988;319:462-7.
16. Yang Z, Diederich D, Schneider K. Endothelium-derived relaxing factor and protection against contractions induced by histamine and serotonin in the human internal mammary artery and in the saphenous vein. *Circulation* 1989;80:1041-8.
17. Yang Z, Stulz P, Von Segesser L, Bauer E, Turina M, Luscher TF. Different interactions of platelets with arterial and venous coronary bypass vessels. *Lancet* 1991;337:939-43.
18. Yang Z, Von Segesser L, Stulz P, Turina M, Luscher TF. Pulsatile stretch and platelet derived growth factor (PDGF): important mechanisms for coronary venous bypass graft disease (Abstract). *Circulation* 1992;86:184.
19. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC. Vein graft disease: the clinical impact of stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:831-40.
20. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, Van Lier HJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:703-7.
21. Van Son JAM, Smedts F, De Wilde PCM, Pijls NH, Wong-Alcala L, Kubat K et al. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* 1993;55:106-13.
22. Landymore RW, Chapman DM. Anatomical studies to support the expanded use of the internal mammary artery graft for myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1987;44:4-6.
23. Sims FH, Gavin JB. The early development of intimal thickening of human coronary arteries. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1992;104:972-6.
24. Sims FH. The internal elastic lamina in normal and abnormal human arteries. A barrier to the diffusion of macromolecules from the lumen. *Artery* 1989;16:159-73.
25. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
26. Schwartz SM, Campbell GR, Campbell JH. Replication of smooth muscle cells in vascular disease. *Circ Res* 1986;58:427-41.
27. Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ. Menke's kinky hair syndrome: an inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics* 1972;50:188-96.
28. Sims FH. Discontinuities in the internal elastic lamina: a comparison of coronary and internal mammary arteries. *Artery* 1985;13:127-43.
29. Neitzel GF, Barboriak J, Pintar K, Qureshi J. Atherosclerosis in aorto-coronary bypass grafts. *Arteriosclerosis* 1986;6:594-600.
30. Svedsen E, Dregelid E, Eide GE. Internal elastic membrane in the internal mammary and left anterior descending coronary arteries and its relationship to intimal thickening. *Atherosclerosis* 1990;83:239-48.
31. Von Segesser LK, Lehmann K, Turina M. Deleterious effect of shock in internal mammary artery anastomoses. *Ann Thorac Surg* 1989;47:579-9.
32. Singh RN, Berg RA, Kay EB. Physiological adaptability: the secret of success of the internal mammary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1986;41:247-50.
33. Wakabayashi A, Connolly JE. Comparative flow studies of myocardial revascularization grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968;56:633-42.
34. Bloomer WE, Bloor CM, Ellesio MH. Functional studies of splenic and internal mammary artery implants in canine hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:222-34.
35. William-Olsson G, Otoy E, Ekstrom S. The initial flow in a myocardial vessel implant in the dog. *Scand J Cardiovasc Surg* 1968;2:200-2.
36. McCormick JR, Kaneko M, Baue AE, Geha AS. Blood flow and vasoactive drug effects in internal mammary and venous bypass grafts. *Circulation* 1975;52(Suppl 1):72-80.
37. Beavis RE, Mullany CJ, Cronin KD. An experimental in vivo study of the canine internal mammary artery and its response to vasoactive drugs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1059-66.
38. Guyton RA. Vasoactive drugs effects on blood flow in internal mammary artery and saphenous vein graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:2-11.
39. Skidgel RA, Printz MP. PGI₂ production by rat blood vessels. Diminished prostacyclin in veins compared to arteries. *Prostaglandins (GODINA!)*;16:1-15.
40. Furchgott RF, Zawadzky JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373-6.
41. Flemma RJ, Singh HM, Tector AJ, Lepley D, Frazier BL. Comparative hemodynamic properties of vein and mammary artery in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;20:619-27.
42. Singh RN, Sosa JA. Internal mammary artery: a "live" conduit for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:936-8.
43. Lee CN, Orszulak TA, Schaff HV, Kaye MP. Flow capacity of the canine internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:405-10.
44. Barner HB. Flow through the internal mammary artery. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1987;93:316-8.
45. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968;5:443-50.
46. Schmidt DH, Blau F, Hellman C, Grzelak L, Johnson WD. Isoproterenol-induced flow responses in mammary and vein bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:319-26.
47. Johnson AM, Kron JL, Watson DD, Gibson RS, Nolan SP. Evaluation of postoperative flow reserve in internal mammary artery bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:822-6.
48. Mugge A, Barton MR, Cremer J, Frombach R, Lichtlen PR. Different vascular reactivity of human internal mammary and inferior epigastric arteries in vitro. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1085-9.
49. Tadjkarimi S, O'Neil GS, Schyns CJ, Borland JAA, Chester AH, Yacoub MH. Vasoconstrictor profile of the inferior epigastric artery. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1090-5.
50. O'Neil GS, Chester AH, Schyns CJ, Tadjkarimi S, Pepper JR, Yacoub MH. Vascular reactivity of human internal mammary and gastroepiploic arteries. *Ann Thorac Surg* 1991;72:1310-4.
51. Suma H. Spasm of the gastroepiploic artery graft. *Ann Thorac Surg* 1990;49:168-9.
52. Toyo-oka T, Aizawa T, Suzuki N. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris. *Circulation* 1991;83:476-83.
53. Yang Z, Richard V, Von Segesser L. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate concentrations to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm. *Circulation* 1990;82:188-95.
54. Hynnen M, Sijonmaa O, Tikkanen J, Hienonen J, Fyrquist F. Increased plasma endothelin immunoreactivity during cardiopulmonary bypass: a preliminary observation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1024.
55. Ochiai M, Ohno M, Taguchi J. Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances: comparison with responses of internal mammary arteries and saphenous veins. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104:453-8.
56. Kalsner S, Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyperactive and contain stores of amines: a mechanism for coronary spasm. *Science* 1984;223:1435-7.
57. Van Son JAM, Smedts F. Histology of the internal mammary artery versus inferior epigastric artery (letter). *Ann Thorac Surg* 1992;53:1147.
58. Sala A, Rona P, Pompilio G, Parolari A, Antona C, Biglioli P et al. Prostacyclin production by different human grafts employed in coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1147-50.
59. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
60. Willis AL, Smith DL, Vigo C, Kluge EF. Effects of prostacyclin and orally active stable mimetic agent RS-93427-007 on basic mechanisms of atherogenesis. *Lancet* 1986;2:682-3.
61. Werner GS, Wiegand V, Kreuzer H. Effect of acetylcholine on arterial and venous grafts and coronary arteries in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:127-37.
62. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
63. Werns SW, Hsia HH, Walton JA, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease (Abstract). *JACC* 1988;11:204.

64. Mann JM, McIntosh CL, Roberts WC. Spasm of saphenous veins used as conduits for aortocoronary bypass grafting. *Am J Cardiol* 1987;59:1000-2.
65. Fuster V, Chesebrough JH. Role of platelets and platelet inhibitors in aortocoronary vein-graft disease. *Circulation* 1986;73:227-32.
66. Letts L, Piper PJ. The action of leukotrienes C4 and D4 on guinea pig isolated hearts. *Br J Pharmacol* 1982;76:169-76.
67. Baud L, Perez JK, Denis M, Ardaillou R. Modulation of fibroblast proliferation by sulfidopeptide leukotrienes: effects of indomethacin. *J Immunol* 1988;138:1190-5.
68. Allen SP, Chester AH, Piper PJ, Sampson AP, Akl SK, Yacoub MH. Effects of leukotrienes C4 and D4 on human isolated saphenous vein. *Br J Clin Pharmacol* 1992;34:409-14.
69. Allen SP, Sampson AP, Piper PJ, Chester AH, Ohri SK, Yacoub MH. Enhanced excretion of urinary LTE4 in coronary artery disease and following coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1993;4:899-904.
70. Allen SP, Chester AH, Dashwood MR, Tadjkarimi S, Piper PJ, Yacoub MH. Preferential vasoconstriction to cysteinyl leukotrienes in the human saphenous graft performance. *Circulation* 1994;90:515-24.
71. Mehta P, Mehta JL, Lawson D, Krop J, Letts G. Leukotrienes potentiate the effects of epinephrine and thrombin on human platelet aggregation. *Thromb Res* 1986;41:731-8.
72. Nichols WW, Mehta JL, Thompson L, Donnelly WH. Synergistic effects of LTC4 and TxA2 on coronary flow and myocardial function. *Am J Physiol* 1988;255:153-9.
73. O'Neil GS, Chester AH, Borland J, Tadjkarimi S, Yacoub MH. Effect of surgical preparation and arterialization on human saphenous vein vasomotion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:699-706.
74. Lewis RA, Austen F. The biologically active leukotrienes. *J Clin Invest* 1984;73:889-97.
75. Lidner V, Majack RA, Reidy MA. Basic FGF stimulates endothelial regrowth and proliferation in denuded arteries. *J Clin Invest* 1990;85:2004-8.
76. Klagsbrun M, Edelman ER. Biological and biochemical properties of fibroblast growth factors: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989;9:269-78.
77. Neufeld G, Gospodarowicz D. The identification and partial characterization of the fibroblast growth factor receptor of baby hamster kidney cells. *J Biol Chem* 1985;260:13860-8.
78. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
79. Lindner V, Lappi DA, Baird A, Majack RA, Reidy MA. Role of basic fibroblast growth factor in vascular lesion formation. *Circ Res* 1991;68:106-13.
80. Nguyen HC, Grossi EA, Le Bouillier III M, Steinberg BM, Rifkin DB, Baumann FG et al. Mammary artery versus saphenous vein grafts: assessment of basic fibroblast growth factor receptors. *Ann Thorac Surg* 1994;58:308-11.
81. McNeil PL, Muthukrishnan L, Warder E, D'Amore PA. Growth factors are released by mechanically wounded endothelial cells. *J Cell Biol* 1989;109:811-22.
82. Luscher TF, Vanhoutte PM. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. CRC Press, Boca Raton, FL, USA 1990:1-215.
83. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-5.
84. Yang Z, Luscher TF. Basic cellular mechanisms of coronary bypass graft diseases. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl 1):193-7.
85. Predel HG, Yang Z, Von Segesser L, Turina M, Buhler FR, Luscher TF. Implications of pulsatile stretch on growth of saphenous vein and mammary artery smooth muscle. *Lancet* 1992;340:878-9.

MIODRAG S. PERIĆ

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

11 040 Beograd, Milana Tepića 1

Tel.: 3670-933; lok.: 149; faks: 666-392

ВЕСТИ

ИЗВЕШТАЈ С ИНТЕРНАЦИОНАЛНОГ СИМПОЗИЈУМА „ALLERGY UP-DATE IN ADULTS AND CHILDREN“

Од 15. до 19.1.2001. у Италији, одржан је Интернационални симпозијум под називом „Allergy Up-date in Adults and Children“, у организацији Европске Академије за алергологију и клиничку имунологију - *European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)*. Скупу је присуствовало око 300 учесника из целе Европе, а представник наше земље је била прим. др сц. мед. Зорица Живковић, директор Центра за деце плућне болести и туберкулозу, КБЦ „Др Драгиша Мишовић-Дедиње“. Др Живковић је симпозијуму присуствовала и као званични представник Европског респираторног удружења, у коме је председавајући групе за децу бронхијалну астму и алергије.

Одржано је више уводних предавања са следећим темама: Алергијска астма, алергијски ринитис, атопијски дерматитис, алергије на лекове, инсекте и храну. Предавачи су дошли из најпознатијих европских центара за алергијске болести: проф. С. Бонини (Италија), проф. А. Хест (Данска), проф. С. Дурхам (Велика Британија), др Пихлер (Швајцарска). Најзначајније новости су пред-

стављене у области генетике бронхијалне астме и алергијских болести, повезаности алергијског ринитиса и бронхијалне астме, квалитета живота астматичара и сл.

Велики успех је постигнут у личном контакту с проф. Бонинијем, који је подржао у име *EAACI* даљу активност наших млађих колега, који ће моћи да се учлане у Академију, без материјалне надокнаде, а што ће их опскрбити часописом *EAACI*, *ES PACI*, *Newsletter* и осталим информацијама о будућим састанцима и конгресима. Пружио је подршку и за учествовање на зимским и летњим курсевима које *EAACI* организује и на којима би такође наши алерголози и лекари могли учествовати као директно спонзорисани од *EAACI*. Ове године је по први пут најављена и могућност да лекари млађи од 35 година конкуришу за усавршавање у другим европским центрима у дужем трајању и такође на терет *EAACI*.

Показало се, као и много пута до сада, да је увек важно учествовати и да се нове могућности и активности лакше остварују личним контактима. Важно је и да су колеге из осталих крајева Европе изузетно заинтересовани за сарадњу с југословенским колегама на сваком плану, па и планирању неког заједничког састанка у Југославији, највероватније у наредне две године.

Зорица Живковић

КЛАСИФИКАЦИЈА ЦЕРЕБРОВАСКУЛАРНИХ БОЛЕСТИ

Борђе РАДАК¹, Вера АНДРЕЈИЋ², Сања МЕДИЋ², Аља ВЛАХОВИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд; 2. Центар за неурологију Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Цереброваскуларне болести представљају групу поремећаја у којима је део мозга, или цео мозак, пролазно или коначно оштећен исхемијом или крвављењем, а последица је патолошког процеса на једном или више крвних судова. С обзиром на то да ове болести представљају један од водећих узрока mortalитета, заједно с крдиоваскуларним и малигним болестима, веома је важно направити јединствену класификацију ових болести, која би омогућавала боље разумевање ових проблема. Због тога смо у овом чланку приказали најсавременију и најчешће коришћену класификацију, засновану на различитим патоанатомским, патогенетским, топографским и клиничким мерилима.

Кључне речи: цереброваскуларне болести, класификација. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Цереброваскуларне болести су поремећаји код којих је један или су више крвних судова мозга примарно оштећен патолошким процесом, а део мозга или цео мозак пролазно или трајно оштећен исхемијом или крвављењем [1-5].

Цереброваскуларна инсуфицијенција (церебрална исхемија) подразумева функционе и органске лезије мозга које настају због пролазне или трајне церебралне исхемије васкуларног порекла [1-6].

Цереброваскуларне болести су трећи по учесталости узрок смртности, одмах иза обољења срца и свих облика малигнух обољења [2, 4-8]. Оне су и водећи узрок инвалидитета.

Најдрастичнији облик цереброваскуларних болести је апоплексија. Апоплексија се дефинише као акутни неуролошки дефицит са симптоматологијом (фокусном или глобалном) која траје дуже од 24 сата, а може бити изазвана церебралном исхемијом или хеморагијом.

Апоплексија се може класификовати као велика (мајор, Ранкин-скор већи од три) и мала (минор, Ранкин-скор мањи од три).

Око половину болесника хоспитализованих због акутних неуролошких обољења чине болесници с дијагнозом апоплексије (синоними: шлог, мождани удар, цереброваскуларни инзулт) [2]. Апоплектиформни инзулт преживи 6 од 10 болесника, око половина касније је с тешким секвелама, а трећина болесника постаје неспособна за живот без туђе помоћи [3-5, 7, 8]. Данас у свету је око шест милиона особа које су преживеле апоплексију. У нашој земљи, претпоставља се, годишње је око 20 000 нових болесника с цереброваскуларним инзултом [9].

ЕТИОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА ЦЕРЕБРАЛНОГ ИНЗУЛТА

Исхемијски церебрални инфаркти

1. Церебрална емболија
 - Атеро-артеријска емболизација
 - Кардиогена емболизација
 - Церебрална хиперперфузија
2. Артеријска тромбоза
 - Екстракранијумске и церебралне артерије
 - Пенетрантне артерије (лакунарна лезија)

Мождана хеморагија

Интрацеребрална хеморагија
Субарахноидна хеморагија
Субдурална и екстрадурална хеморагија
Добра класификација цереброваскуларних болести би требало да буде практична и корисна. Класификација цереброваскуларних болести, као и свака актуелна класификација, одраз је тренутног општег познавања суштине проблема. Ипак, јединствена класификација и јасна терминологија омогућавају боље разумевање суштине болести, бржу комуникацију, планирање стратегије превенције и лечења, као и базичних истраживања.

Мерила за класификацију цереброваскуларних болести су:

1. Патоанатомска слика (исхемијске и хеморагијске цереброваскуларне болести);
2. Патогенетски механизам (тромбозиски, емболијски, хемодинамски);
3. Топографија (анатомска локализација и величина церебралне лезије);
4. Екстензивност и природа лезија (фокусне и глобалне);

5. Клиничко испољавање (асимптомске и симптомске);

6. Клинички ток (акутан и хроничан);

7. Временско-динамско понашање и трајање (транзиторни исхемијски атак и реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит и крешчендо транзиторни исхемијски атак, итд.) [4, 5, 7-10].

Све до Шесте ревизије интернационалне статистичке класификације болести, повреда и узрока смрти (1948. године) постојао је само један термин - цереброваскуларна болест, као јединствена нозолошка категорија [7]. Према Шестој и Седмој ревизији (1948-1968. године) цереброваскуларне болести су се означавање следећим шифрама:

330 - Субарахноидна хеморагија;

331 - Церебрална хеморагија;

332 - Церебрална исхемија и тромбоза;

333 - Спазам церебралних артерија;

334 - Недовољно дефинисане васкуларне лезије које озлеђују централни нервни систем.

Свака следећа ревизија, поштујући тренутне дијагностичке домете, нудила је прецизнију поделу. Тако, према последњој, Десетој ревизији међународне класификације, цереброваскуларне болести су сврстане у шифроване подтипове [11]:

160 - *Haemorrhagia subarachnoidale*;

161 - *Haemorrhagia cerebri*;

162 - *Haemorrhagia intracranialis non traumatica, alia*;

163 - *Infarctus cerebri*;

164 - *Apoplexia cerebri et haemorrhagia sine infarctus non specificata*;

165 - *Occlusio arteriae praecerebralis et stenosis arteriae praecerebralis sine infarctus*;

166 - *Occlusio arteriae cerebri et stenosis arteriae cerebri sine infarctus*;

167 - *Morbi cerebrovasculares alli* (анеуризме, церебрална атеросклероза, леукоенцефалопатија, хипертензивна енцефалопатија, артеритиси);

168 - *Morbi cerebrovasculares in morbi aliis*;

169 - *Sequelae morbi cerebrovascularis*, а као одвојена група наводи се пролазна исхемија мозга.

Ова међународна класификација користи се у циљу једнообразног шифрирања дијагноза болести и узрока смрти, али се у пракси употребљавају једноставније и клинички примењивије поделе.

Данас се у класификацији цереброваскуларних болести узимају у обзир сва наведена мерила и посебно примена савремених дијагностичких, пре свега, тзв. метода неуро-имицинг (дуплекс-скен, компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција). Таква је Трећа класификација цереброваскуларних болести из 1990. године, која је настала на предлог Трећег (ад-хок) Комитета за цереброваскуларне болести [12]:

I) Асимптомска цереброваскуларна болест

II) Фокусни поремећаји функције мозга

1. Транзиторни исхемијски атак;

2. Апоплексија

а) интрацеребрална хеморагија,

б) субарахноидна хеморагија,

в) интрацеребрална хеморагија из артериовенске малформације,

г) инфаркт мозга.

Патогенетски механизам церебралне исхемије може бити тромбозички, емболијски, хемодинамски.

Клинички облици мождане исхемије могу бити: атеротромбозички, кардиоемболијски, лакуарни.

III) Васкуларне деменције

IV) Хипертензивна енцефалопатија

I) Асимптомска цереброваскуларна болест

Асимптомске цереброваскуларне болести су лезије екстракранијумских и/или интракранијумских крвних судова, које се не манифестују клиничким знацима и симптомима [13]. Асимптомска стеноза (или оклузија) унутрашње каротидне артерије не изазива фокусне или глобалне неуролошке симптоме, а неуролошки налаз је нормалан [10]. Доказано је да је степен каротидне стенозе у корелацији с ризиком од можданог инzulта. Оклузија унутрашње каротидне артерије може да буде асимптомска, ако се развија споро, уз истовремено успостављање доброг колатералног крвотока [5]. Код око 20 посто болесника с асимптомском каротидном стенозом могу се методима тзв. неуро-имицинга визуелизовати огњишта инфаркта (позитиван налаз компјутеризованом томографијом). То су тзв. „неми“ инфаркти [5, 9, 10].

Стеноза каротидне артерије се најједноставније дијагностикује ултразвуком, при чему се добијају подаци о степену стенозе, врсти плака (атеросклеротски, улцерисани, компликовани), као и хемодинамском значају стенозе [14]. Раније је велики значај придаван налазу систолног шума над каротидном артеријом. Данас је јасно да је шум само неспецифичан знак атеросклерозе каротидних артерија.

Када се открије знатна стеноза каротидне артерије индикована је ангиографија. У превенцији инzulта користи се редукција фактора ризика и медикаментно лечење (антиагрегационим лековима). Хируршко лечење је индиковано у случају субоклузије (стеноза преко 80 посто), нарочито ако постоје контралатералне каротидне и/или вертебралне лезије и ако се планира велика хируршка интервенција из другог разлога.

У остале асимптомске цереброваскуларне болести убрајају се конгениталне и стечене аномалије крвних судова (тортуозитет, „кинкинг“, анеуризма, артерио-венска малформација, болест моја-

-моја, фибромускуларна дисплазија, артеритиси, липохијалиноза, амилоидна ангиопатија) и друге васкулопатије које су потенцијални узрок пролазних и трајних неуролошких дефицита.

II) Фокусни поремећаји функције мозга

1. Транзиторни исхемијски атак

Транзиторни исхемијски атак се дефинише као акутни, реверзибилни, неуролошки (фокусни) поремећај неуролошких функција, са симптомима који трају краће од 24 сата, а изазвани су церебралном исхемијом.

Транзиторни исхемијски атак претходи апоплексији код 10-50 посто болесника [4, 5, 7-9]. Сматра се значајним фактором ризика за инзулт, који се код болесника с транзиторним исхемијским атаком у анамнези јавља код око 5 посто случајева у односу на 0,7 посто случајева у општој популацији [8]. Доказано је да је ризик од исхемијског инzulта највећи у првих неколико недеља до три месеца [8]. У току прве године цереброваскуларни инзулт се очекује код око 10 посто болесника [5].

Најчешћи механизам настанка транзиторног исхемијског напада је тромбоемболијски [3-5, 9]. Операционо лечење симптомске каротидне стенозе (каротидна ендартеректомија) се препоручује ако је стеноза од 70 до 75 посто, код особа с очекиваним трајањем живота преко три године и уз услов да је морбидитет и морталитет услед хируршких интервенција мањи од 3 посто [4, 10]. Код болесника с улцерисаним и компликованим плаком ризик од апоплексије је већи. Код обостране каротидне стенозе (субоклузије) ризик је, такође, већи [5, 7, 8, 10], па је хируршко лечење од веће користи.

Велике проспективне рандомизоване студије, као што су *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* [15] и *European Carotid Surgery Trial* [16], показале су да је каротидна ендартеректомија знатно ефикаснија у превенцији апоплексије у односу на медикаментну терапију код болесника са симптомском стенозом каротидне артерије преко 70 посто.

Транзиторни исхемијски атак може настати у области каротидног и вертебробазиларног слива.

Клиничка слика транзиторног исхемијског напада у каротидном сливу у зависности је од крвног суда који је захваћен патолошким процесом и може подразумевати [4-6, 9]: *amaurosis fugax* (истострано пролазно моноокуларно слепило); контралатералну хемипарезу, хемипарестезију или хемипарестезију; дисфацију (ако је захваћена доминантна хемисфера); контралатералну хемианопсију; психичке промене у виду конфузних стања.

Симптоматологија транзиторног исхемијског напада у вертебробазиларном сливу је разноврснија. С обзиром на структуре мозга које се снабдевају

крвљу постериорним артеријским системом (мождано стабло, мали мозак, окципитални режањ и део темпоралних режњева), може се испољити [4, 7-9] у виду вртоглавице, пролазног поремећаја вида (блесак, скинтилациони скотоми, потпуни губитак вида, хемианопсија), атаксије, синкопе (због лезије синкопног рефлекса у можданом стаблу), друп-атака (пад без губика свести), диплопија, дизартрије, оштећења кранијалних нерава, контралатералне или билатералне хемипарезе или хемипарестезије или алтерног синдрома, транзиторне глобалне амнезије, окципиталне главобоље, а најчешће као комбинација наведених симптома и знакова [8].

Транзиторни исхемијски атак у вертебробазиларном сливу се јавља чешће него у каротидном региону [3, 4, 9].

Понекад, мождани инфаркт протиче под сликом транзиторног исхемијског напада, али се ипак методом неуро-имиџинга (компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција) може верификовати исхемијска лезија. Тада је у питању инфаркт мозга с транзиторним симптомима (налаз компјутеризованом томографијом позитиван) [5, 6, 9].

Иако у споменути класификацију није сврстан реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит као посебан ентитет, сматрамо да га треба дефинисати, јер се израз често користи у клиничкој пракси. Реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит је реверзибилно исхемијско оштећење мозга, при чему неуролошки испади трају 24 сата до три недеље, а затим се потпуно повлаче [4, 5, 9].

2. Апоплексија (мождани удар, инфаркт мозга)

Апоплексија је акутна појава трајних фокусних или глобалних неуролошких симптома и знакова узрокованих исхемијом (или крвављењем) у мозгу или у опнама мозга [5].

Основни узрок је исхемија или хеморагија [7]. Најчешћи облик апоплексије је инфаркт мозга (70-80 посто).

Исхемијски инзулт (инфаркт) настаје услед трајног (иреверзибилног) исхемијског оштећења, некрозе ткива мозга. Око ове зоне је пенумбра (појас исхемијског оштећења функције), на коју се може терапијски деловати [3-5, 15, 16]. Према етиопатогенетском механизму инфаркт може бити: 1) тромбозиски, 2) емболијски и 3) хемодинамски [5, 7].

Најчешће услед атеросклеротске болести формира се тромб и одвајају његови делови у виду емболуса, а развоју инфаркта доприносе хемодинамски фактори (артеријска хипотензија, поремећај крвотока услед декомпензације срца или шока).

Клинички облици инфаркта мозга су атеротромбозиски, кардиоемболијски и лакуарни [7].

Атеротромбозиски инфаркт (*thrombosis vasorum cerebri*, комплетни исхемијски инзулт) је најчешћи. Клинички се дијагноза комплетног церебралног инфаркта може поставити тек после три недеље (пошто се искључи реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит) [6].

За разлику од наглог развоја апоплексије, „инзулт у развоју“ се одликује постепеним клиничким погоршањем у току неколико дана [4, 6]. Симптоматологија и семиологија зависе од величине територије захваћене исхемијом, тј. од значаја крвног суда који је оклудисан. Уобичајена је клиничка слика хемиплегије с афазијом, ако је оштећена доминантна хемисфера мозга (обично лева), а понекад и с конјунгованом девијацијом главе и очију. С развојем едема мозга јављају се знаци повишеног интракранијумског притиска: главобоља, повраћање, поремећаји свести [4, 7-9].

Церебрална тромбоза најчешће настаје у седмој и осмој деценији живота. Смртност је велика, око 20 посто, ако је инфаркт у хемисфери [4-6, 9]. Терапија је конзервативна, а само изузетно се може лечити хируршким путем, у првих 6 сати, када је лезија на екстракранијумском делу каротидне артерије узрок прекида крвотока, а није било губитка свести [1, 3-5, 17].

Емболија крвних судова мозга се јавља нешто ређе. Најчешћи извор емболуса је компликовани каротидни плак и тромб из срца, када се говори о кардиоемболијском инфаркту. Типичан кардиолошки узрок емболије мозга је митрална стеноза и аритмија рада срца [4]. За разлику од тромбозиског инфаркта, емболијски се претежно јавља код млађих особа. Типичан је наглији почетак, понекад праћен епилептиформним нападом због нагло настале исхемије [4, 9]. Неуролошки испад зависи од крвног суда који је емболисан, а то је најчешће *a. cerebri media*, посебно њени дистални делови [1].

О лакуарним инфарктима биће више речи у склопу васкуларне деменције. Интрацеребрална хеморагија најчешће настаје услед руптуре Шарко-Бухардових микроанеуризми на малим пенетрантним артеријама [4]. Узрок хеморагије може бити и руптура дефектног зида крвног суда без анеуризматског проширења. Хеморагијски инзулт има драматичан почетак, с повраћањем и поремећајем свести до коме [4, 9]. Понекад крв продире у коморе, што отежава клиничку слику. Масивна хеморагија је скоро увек леталног исхода.

Најчешћа локализација хеморагијског инзулта је путамен и капсула интерна (код око 50 посто болесника). Хеморагија у можданом стаблу обично завршава летално [3-6, 9]. Терапија је конзервативна, а у случају великих инкапсулисаних хематома у

белој маси хемисфера мозга и у малом мозгу, индикована је хируршка операција и то пре него што повишен интракранијумски притисак доведе до коме. Око две трећине хеморагијских инсульта се завршава летално. Код преживелих особа неуролошки дефицит се споро повлачи, јер се крв споро ресорбује [1].

Субарахноидна хеморагија је кривављење у субарахноидни простор, а настаје као последица руптуре урођене или стечене анеуризме (код две трећине болесника) или ређе, артериовенске малформације, као и руптуре крвних судова на којима постоји дефект, без анеуризме [4, 9].

Клиничка слика је типична: нагли почетак с интензивном главобољом (најчешће потиљачном), уз мучнину, повраћање и поремећај свести, све до коме. Важан клинички знак је брадикардија услед повишеног интракранијумског притиска. Због надражаја можданица најчешће се открију менингеални знаци. Ретко се јављају фокусни знаци [3-6, 9].

Компликације субарахноидне хеморагије су поновљено кривављење, као најтежа компликација, и вазоспазам, као најчешћа компликација [5]. Кривављење често поново настаје у првих 24-48 сати и узрок је смрти код 70-90 посто болесника. Секундарна исхемија мозга услед вазоспазма настаје око петог дана после субарахноидне хеморагије и код 10-30 посто болесника завршава се летално или оставља тежак инвалидитет [4, 5, 18, 19].

III) Васкуларна деменција

Васкуларна деменција представља хроничан глобални мождани поремећај и обухвата све деменције чији се настанак приписује поремећајима у крвотоку [20]. Сматра се да има око осам посто популације изнад 65. године с овом деменцијом. Код више од половине дементних особа је Алцхајмерова болест, а васкуларна (исхемијска) деменција је друга по учесталости (20-40 посто) [21].

Патолошки супстрати васкуларне деменције су: инфаркт мозга (велики, мали, лакуарни, мултипли или солитарни, кортексни, супкортексни); сенилна леукоенцефалопатија, у виду најчешће симетрично перивентрикулно локализованих промена, које представљају комбинацију демијелинизације и исхемије, а последица су артериосклеротских промена на зидовима малих пенетрантних крвних судова.

Виђа се и код недементних старих особа, код 7-35 посто болесника [21].

Дијагноза васкуларне деменције се поставља на основу анамнестичких података и клиничке слике, а после претходно постављене дијагнозе деменције (мини-ментални скор мањи или једнак 24) [21]. Од користи је и исхемијски скор по Хачинском (који треба да је већи или једнак седмици) [4, 9].

У прилог васкуларне деменције говори [4]: погоршање у атацима („корак по корак“); неравномерна дистрибуција дефицита у почетку еволуције; налаз жаришних неуролошких знакова и симптома; доказ о значајној церебралној исхемији.

Клинички је најприхватљивија следећа подела васкуларних деменција [21]:

1. мултиинфарктна деменција;
2. деменција код солитарног инфаркта;
3. лакуарна стања;
4. Бинсвангера болест;
5. мешовите дегенерационо-васкуларне деменције;

Мултиинфарктна деменција је најчешћи облик васкуларне деменције. Инфаркти малих или великих димензија распоређени су у кортексу (у тзв. последњим ливадама - граничним регијама између територије иригације великих крвних судова) и/или у структурама супкортекса. Мултиинфаркти мозга изазивају разноврсне когнитивне поремећаје и поремећаје понашања, који се према неуропсихолошком профилу могу огледати као кортексне, супкортексне и глобалне деменције [4, 5, 9, 21-24].

Клиничка слика често почиње псеудонеурастењем. Болесник је раздражљив, стално уморан (раздражљива слабост), безвољан, апатичан; жали се на слабу концентрацију, несаницу и главобољу. Касније се јавља заборавност, потенцирање преморбидних црта личности, оштећење говора, оријентације, дисгнозија и диспраксија, с тим што обично нису све когнитивне функције тако тешко и глобално оштећене као код Алцхајмерове болести. У неуролошком налазу могу се наћи дезинхибициони феномени, псеудобулбарни синдром, различити жаришни испади, знаци екстрапирамидног синдрома, емоциона инконтиненција, поремећај регулације сфинктера, епилепсија. Могуће су епизоде конфузног и делирантног понашања. Деменција може прогредисати све до најдубље, када је болесник сведен на вегетативне функције [4, 9, 21-24].

У терапији се примењују (с малим успехом) вазоактиви и антиагрегациони лекови, стимулатори метаболизма мозга, симптомска терапија [4, 9, 21-24].

Раније се сматрало да само мултипли инфаркти могу довести до деменције и да мора бити разорен довољан квантум ткива мозга (више од 100 mL). Новије студије су показале да и појединачни (солитарни) инфаркти у стратешки значајним регионима мозга ремете когнитивне функције у довољној мери да се може говорити о деменцији [3-5, 9, 21-24]. Овде се убрајају: синдром *gyrus angularis* леве хемисфере; таламичка деменција; синдроми *basal forebrain*, *nucleus caudatus*, *globus pallidus*.

Лакуарни инфаркти су микроинфаркти - исхемија беле масе, у виду малих цистичних творевина, насталих услед оклузије перфорантних грана великих артерија мозга. Локализовани су у региону базалних ганглија, таламуса, понса, капсуле интерне и перивентрикулно у белој маси, а приказују се на снимку нуклеарном магнетском резонанцијом [21, 22]. Манифестују се разноврсном неуролошком и неуропсихолошком сликом. Могу се издвојити четири типична клиничка типа [21]: 1) чиста моторна хемипареза; 2) атаксијска хемипареза; 3) синдром дизартрија-неспретна рука; и 4) екстрапирамидно-пирамидни синдром, уз одговарајуће психичке поремећаје (менталну успореност, поремећаје памћења, пажње, говора и др.)

Бинсвангера болест (супкортексна артериосклеротска енцефалопатија) издваја се као посебан ентитет. Реч је о артериосклеротској васкулопатији и липохијалинози, која захвата мале пенетрирајуће крвне судове, који васкуларизују перивентрикулне регије и *centrum semiovale* [3, 4, 9, 20-24]. Налаз нуклеарном магнетском резонанцијом приказује комбинацију лакуарних инфаркта с леукоарајозом. Бинсвангера болест је код око 80 посто болесника удружена с нерегулисаном артеријском хипертензијом [2, 3]. Клинички се испољава сликом супкортексне деменције (психичка успореност, оштећење пажње, памћења и апстрактног мишљења) и различитим неуролошким знацима (асиметрични пирамидни знаци, екстрапирамидни знаци, поремећаји хода, псеудобулбарна парализа, инконтиненција урина; понекад слика апоплексије, а ређе без неуролошког дефицита) [4, 7, 9, 21-24].

IV) Хипертензивна енцефалопатија

Хипертензивна енцефалопатија је појава генерализованог или фокусног неуролошког испада код болесника с малигном артеријском хипертензијом (дијастолни притисак изнад 130 mmHg), који се потпуно или делимично повлачи после антихипертензивне терапије [4, 9]. Може да се јави и при нижим притисцима крви, када настане скок тензије код иначе нормотензивних особа (нпр., у еклампсији, акутном гломерулонефритису, колагенозама, код деце са стенозом реналне артерије и коарктацијом аорте) [9]. Код особа с дуготрајном артеријском хипертензијом притисак може досећи изнад 250/150 mmHg, јер је ауторегулација крвотока мозга подешена на виши ниво [1, 5].

Патогенетски механизам се објашњава Бејлисовим рефлексом, тј. вазоконстрикцијом која настаје као одговор на истезање крвног суда при наглом скоку крвног притиска. Патолошки супстрат чине мали инфаркти, едем и хеморагија [4].

Клиничку слику чине главобоља, мука и повраћање, конвулзије, жаришни испади (хемипарезе, испади видног поља, афазја и психичке промене), ментална успореност, квантитативни поремећаји свести, параноидна психоза [5, 9].

Лечење се састоји у хитном, енергичном, али опрезном снижавању повишеног притиска крви, уз мировање, примену ампула фенобарбитон-натријума и антиедемске терапије. Исход може да буде фаталан, па лечење треба спроводити у јединицама интензивне неге [1, 4].

ЛИТЕРАТУРА

- Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. 3 Ed. Mc Graw-Hill, New York 1985.
- American Heart Association. Stroke (Brain Attack) Statistics. Heart and Stroke Guide, 1998.
- Berguer R. Advances in Vertebral Artery Surgery. In: Veith FJ (ed). Current Critical Problems in Vascular Surgery. QMP, St. Louis, Miss 1992;404-6.
- Berguer R, Kieffer E. Surgery of the Arteries to the Head. Springer, New York 1992;74-206.
- Berguer R. Reconstruction of the branches of the aortic arch and vertebral artery. In: Bernstein EF, Callow AN, Nicolaides EG (eds). Cerebral Revascularisation. Shifrin, Med-Orion, London 1993;427-51.
- Caplan RL. Binswangers Disease - revisited. Neurology 1995;45:626.
- Milenkovic P, Pania M, Milenkovic Z. Cerebrovaskularne bolesti. Dečje novine, Beograd 1987.
- Šternić N. Asimptomatska karotidna stenoza. Prvi jugoslovenski simpozijum o moždanom udaru. Prosveta, Niš 1998.
- Lević Z. Osnovi savremene neurologije. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1998.
- Lučić V. Profilaktičko lečenje cerebrovaskularnih bolesti. Novine u lečenju neuroloških bolesti. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1997.
- Zavod za zaštitu i unapredjenje zdravlja. Medjunarodna klasifikacija bolesti, deseta revizija. Savremena administracija, Beograd 1996.
- Whisnant JP, Basford IR, Bernstein EF et al. Classification of cerebrovascular disease III. Stroke 1990;21:637.
- Žikić M, Bikar D, Jovanović M i sar. Epidemiologija, klasifikacija i prevencija moždanog udara. Klin Eksper Neurolog 1997;2:183.
- Grant GE, Duerinckx AJ, El Saden SM, et al. Ability to use duplex US to quantify internal carotid arterial stenoses: fact or fiction? Radiology 2000;214:247-52.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators. Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patient with high-grade stenosis of the internal carotid artery. Stroke 1991;22:816.
- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial (ECST): Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) stenosis. Lancet 1991;337:1235.
- Moore SW. Surgery for Cerebrovascular Disease. Churchill-Livingstone, New York 1987.
- Mršulja BB, Kostić SV. Neurohemija u neurološkim bolestima. Medicinska knjiga, Beograd 1994.
- Mršulja BB, Stanimirović D, Mršulja JB. Molekularni aspekti ishemičkog oštećenja mozga. Patofiziologija, dijagnostika i terapija cerebrovaskularnih bolesti. Medicinski fakultet, Beograd 1989.
- Šternić N, Radak Dj, Kostić SV. Indikacije za urgentnu endarterektomiju. Klin Eksper Neurol 1998;3:305.
- Očić G, Stefanova E, Pavlović D. Terapija demencija. Novine u lečenju neuroloških bolesti. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1997.
- Scent Imre Hospital, Department of Neurology. Cerebrovascular Disease. Chemical works of Gedeon Richter 1998.
- Kovačević M, Bumbaširević Lj i sar. Medikamentozna terapija moždanih krvavljenja. Med Istraživanja 1995;28:69.
- Kovačević M, Bumbaširević Lj, Jovanović D i sar. Terapija akutnih cerebrovaskularnih bolesti. Novine u lečenju neuroloških bolesti. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1997.

ĐORĐE RADAK

Odeljenje za vaskularnu hirurgiju
Institut za kardiovaskularne bolesti "Dedinje"
11040 Beograd, Milana Tepića 1
Tel.: (011) 3670-933; faks: (011) 666-392

Савезни завод за стандардизацију (Београд, Кнеза Милоша 20) објавио је 1990. године Стандарде за транслитерацију, транскрипцију и приказивање знакова ћириличног писма латиничним писмом (*JUS.I.B0.002:1990*). У одељку „Транскрипција у међународној размени података“ наводи се да се слова ћириличне азбуке писма транскрибују и транслитерују тако да одговарају словима у нашој латиници (А, а =; Б, б =; В, в =; Љ, љ =; Њ, њ = итд.), осим следећих шест слова, која се транслитерују односно транскрибују на следећи начин:

Ђ, ђ = <i>Dj, dj</i> ;	Ч, ч = <i>Ch, ch</i> ;
Ж, ж = <i>Zh, zh</i> ;	Џ, џ = <i>Dzh, dzh</i> ;
Ћ, ћ = <i>Tsh, tsh</i> ;	Ш, ш = <i>Sh, sh</i> .

У часопису „Српски архив за целокупно лекарство“ ови стандарди се примењују приликом транскрипције и транслитерације у текстовима на енглеском језику наших имена лица (аутори чланака и називи установа) и имена места, седишта установа.

ПРЕДЛОГ КЛАСИФИКАЦИЈЕ ОПАСНОСТИ ЗА СПЕРМАТОГЕНЕЗУ ОД ПРИМЕНЕ ЛЕКОВА, КАО И ЗА ТОК И ИСХОД ТРУДНОЋЕ

Зоран Ж. БОЈАНИЋ

Институт за фармакологију и токсикологију Медицинског факултета, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Данас у многим земљама постоје различити хијерархијски системи класификације тератогеног ризика. Највише се примењује систем америчке *FDA (Food and Drug Administration)*. Овим системом се рангирају лекови одговарајућим категоријама, при чему су називи дати абecedним редом за сваку нарастајућу категорију ризика (од „А“ до „D“), осим за најмање безбедну категорију, која је означена ризиком „Х“. Већ самом овом номенклатуром код многих лекара и фармацеута ствара се погрешна слика о степену ризика, јер између категорије „D“ и „Х“ не постоје међукаатегорије „Е“, „F“, „G“... Категоризација не омогућује квалитетан, брз и јасан увид у стварну класу ризика. Класификација процењеног ризика за фетус америчке *FDA* је гломазна, слабо прегледна и код појединих фактора ризика двосмислена и тешко разумљива (фактори ризика „C“ и „D“). Наша земља нема усвојен свој систем класификације тератогеног ризика на ток и исход трудноће. Посебно, и ништа мање важно, јесте питање дејства лекова на мушки репродукциони систем. Нити у једној земљи света не постоји никакав званично прихваћен систем којим се одређује величина, односно степен опасности примене лекова због акутних или хроничних болести на мушки репродукциони потенцијал. Управо због тога, предложена нумеричка класификација степена опасности лекова на сперматогенезу, ток и исход свих стадијума трудноће и порођаја огледа се у једноставности, брзом увиду у степен ризика и тачној нивелацији степена опасности с другим лековима сличног деловања. Осим примене ове класификације степена опасности од лекова на сперматогенезу, ток и исход свих стадијума трудноће и порођаја, неопходно је да у упутству за примену лека овакав начин процене ризика прати и кратак текст који објашњава или допуњује налаз процењеног ризика.

Кључне речи: лекови, класификација, фактори ризика, сперматогенеза, трудноћа. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Труднице, њихове породице, лекари и фармацевтска индустрија се с великим опрезом односе према примени лекова у трудноћи. Уобичајени коментар у упутству за примену лека „Не препоручује се примена у трудноћи“ или „Не препоручује се примена лека у првом тромесечју трудноће“, оставља много недоумица и питања. Шта ако се лек не примени или примени?

Неадекватно и нефлексибилно тумачење упутства за примену лека може онемогућити код труднице примену најефикасније терапије и, на тај начин, омогућавање повољног тока и исхода трудноће. Насупрот томе, непознавање од стране лекара или труднице могућег ризика о штетном дејству коришћеног лека на ток и исход трудноће, може знатно повећати примену оних лекова који изазивају најтеже компликације (спонтани абортус, тератогено дејство, карциногено дејство).

*Хијерархијски систем класификације
тераптогеног ризика лекова Америчке управе за
храну и лекове*

Широм света су здравствене администрације многих земаља знатно поопштриле прописе о регистрацији лекова после талидомидске афере 1960/61. године и

катастрофалних последица примене овог лека током трудноће код жена у Западној Европи и Аустралији. Тада је, при експозицији око 300 000 жена, рођено око 10 000 беба с фокомелијом. Захваљујући неажурности и срећној околности америчка Управа за храну и лекове (*Food and Drug Administration, FDA*) није регистровала талидомид. У међувремену је откривено да лек изазива периферни неуритис код људи, па се с регистрацијом талидомида у Сједињеним Америчким Државама стало. Истовремено су уочена и објављена дејства овог тератогеног средства на популацију трудница у Западној Европи и Аустралији, па се захваљујући стицају срећних околности тератогена дејства овог лека нису испољила на огромну популацију трудница у САД.

Ово је принудило *FDA* да временом створи систем којим се класификују лекови према степену ризика, а који се заснива на подацима о експозицији на одговарајући лек током трудноће код животиња и људи. Овим системом се рангирају лекови одговарајућим категоријама (разредима), при чему су називи дати абecedним редом за сваку нарастајућу категорију ризика (од „А“ до „D“), осим за најмање безбедну категорију, која је означена ризиком „Х“. Већ самом овом номенклатуром, код многих лекара

и фармацеута ствара се погрешна слика о степену ризика, јер између категорија „D“ и „X“ не постоје међукаатегорије. Осим тога, овом класификацијом није регулисана примена ових симбола на одговарајућу старост трудноће. На овај начин, категорија ризика, која се најчешће односи на период ембриогенезе, врло често се погрешно примењује и на остале стадијуме трудноће у којима одговарајући лек може бити примењен, или чак и неопходан за нормалан ток и исход трудноће. Невероватно звучи податак да се класификација, односно категорија ризика, једном установљена за поједине лекове мења веома ретко, чак и онда када су нови подаци о леку валидни и лако доступни.

Класификација *FDA*, која постоји од 1980. године, временом је тако постала сама себи циљ. Она не омогућује квалитетан, брз и јасан увид у стварну класу ризика. „Овај систем је произвео нејасне ставове које је тешко интерпретирати и употребити приликом давања савета, што може изазвати анксиозност код жена“ [1]. Овакав опрезан став, у коме се пре свега спомиње „анксиозност код жена“, а не спомиње стварање праве пометње у стручним круговима, најбоље илуструју поједини примери из праксе за поједине лекове.

Тако је, на пример, 50-60-тих година двадесетог века у САД широко примењивана комбинација доксиламина (антихистамински лек) и пиридоксина (витамин B_6), позната под фабричким именом *bendectin*. Овај лек је примењиван у лечењу мучнине и гађења везаних с трудноћом. Међутим, током 70-тих година против произвођача лека *Bendectin* су широм САД вођени бројни судски процеси у којима су тужиоци покушавали да докажу тератогеност лека (конгенитални дефекти удова). Лек је користило око 33 милиона трудница пре него што је лек 1983. године повучен с тржишта САД. Треба истаћи да је лек с тржишта повукао произвођач, без сигурних доказа да је ова комбинација лекова тератогена. Утврђено је да није било статистички значајно повећане учесталости малформација мајор у популацији деце која су била интраутерусно експонирана леку [2-4]. Повлачењем лека из употребе учесталост хоспитализације трудница због изражене мучке и гађења је двоструко повећана у САД [5]. При томе, није саопштено колико је повећан број артефицијелних абортуса, јер су изражена мучка и гађење један од главних разлога за прекид жељене трудноће. У исто време, без обзира што лек није употребљаван, учесталост било које специфичне категорије малформација није смањена у САД. Овај податак има утолико већи значај, јер се процењује да је лек бендектин користило до 40 посто трудница барем једанпут током трудноће [5, 6].

Сећања на талидомидску аферу (талидомид је благо седативно средство) и њене катастрофалне последице на интраутерусно експонирано потомство људи, још увек су била веома свежа када су објављени појединачни извештаји [7, 8] о тератогеним дејствима трициклических антидепресивних средстава. Америчка *FDA* је трициклическа антидепресивна средства класификовала у категорију лекова за које постоји изражен тератогени ризик по фетус човека (категорија „D“), захваљујући извештајима у којима тај ризик није био адекватно протумачен [7, 8]. У другим објављеним студијама тератогеност трициклических антидепресивних средстава није никада доказана [9-12]. Интересантно је да и данас, према ставу *FDA*, трициклическа антидепресивна средства носе ознаку „D“ за категорију ризика.

Хиљаде и хиљаде жена сваке године затрудне, иако редовно користе орална контрацептивна средства. Ово дејство настаје због неделотворности ових лекова или примене других лекова, који различитим механизмима смањују ефикасност оралних контрацептивних средстава. У сваком случају, фетуси су тада експонирани деловању ових синтетских хормонских препарата, баш у време органогенезе. Комбинована орална контрацептивна средства су сврстана у категорију „X“ према степену ризика и од стране *FDA*, произвођача, али и од аутора специјализованог удџбеника о лековима и трудноћи [13]. Међутим, још 1990. године је мета-анализом утврђено да експозиција комбинацији хормона естрогена и прогестина у првом триместру трудноће не повећава ризик настанка малформација мајор [14], а 1995. године да се не повећава ризик настанка генитоуринарних малформација [15]. Због тога што је за орална контрацептивна средства процењени фактор ризика „X“, многе, ако не и све трудноће где је постојала експозиција оралним контрацептивним средствима у првом триместру трудноће, по савету гинеколога су прекидане.

Хијерархијски системи класификације тератогеног ризика од лекова у свету

Први хијерархијски систем класификације тератогеног ризика у свету уведен је у употребу још 1978. године у Шведској. Због великог угледа америчке *FDA* у многим земљама света су њени ставови и систем класификације тератогеног ризика прихваћени такоређи беспоговорно. Ипак, у неким земљама овај систем није прихваћен. Данас у Аустралији, Данској, Холандији, Швајцарској, Шведској и још неким земљама постоје различити системи класификације тератогеног ризика, мада се и у њима користе хијерархијски системи могућег ризика за фетус (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Преглед система класификације тератогеног ризика лекова у неким земљама
с кратким прегледом за сваки степен ризика

Земља	Категорија ризика	Кратак опис категорије ризика
Сједињене Америчке Државе	A	Контролисане студије не показују ризик
	B	Нема доказа о ризику код трудница (контролисане студије показују да нема ризика или студије на животињама показују да нема ризика)
	C	Ризик није искључен
	D	Постоје позитивни докази о ризику, али потенцијална корист превазилази потенцијални ризик
	X	Контраиндикован за примену у трудноћи
Аустралија	A	Ризик није познат
	B	Нема података о ризику код људи
	B ₁	Подаци код животиња показују да нема штетних дејстава по фетус
	B ₂	Подаци о штетним дејствима на фетус код животиња нису потпуни
	B ₃	Постоје штетна дејства на фетус код животиња
	C	Постоје фармаколошка дејства на фетусу
	D	Изазива или је суспектно изазивање оштећење фетуса код човека
Шведска	X	Примена у трудноћи се не препоручује
	A-D	Као у Аустралији

*Хијерархијски системи класификације
тераптогеног ризика лекова у Југославији и
разлози за стварање нове класификације*

Нажалост, у нашој земљи не постоји никакав званично прихваћен систем класификације лекова према могућем тератогеном ризику, као и о могућем ризику на ток и исход трудноће. У интерним комуникацијама лекара који су директно укључени у процес одређивања ризика код сваке леком (или лековима) угрожене трудноће, најчешће се користи класификација америчке *FDA* или одговарајућа упутства за примену лека, на неком од страних језика, у којима фабрике из појединих земаља саме стављају ознаку за процењени ризик. Овакав начин процењивања могућег штетног деловања лека (лекова) крије у себи многе опасности, чак и код оних лекара који посебно прате ову област. Класификација процењеног ризика за фетус америчке *FDA* је гломазна, слабо прегледна и код појединих фактора ризика двосмислена и тешко разумљива (фактори ризика „C“ и „D“). У суштини, неопходно је увек при руци имати ову класификацију и затим добро процењивати у којој је групи лек. Због тога су многи лекари направили своју интерну варијанту ове класификације, при чему су категорије „A“, „B“ и „C“, означене као

безбедне, а категорије „D“ и „X“ као тератогене, односно опасне. Овакав систем класификације тератогеног ризика је посебно неподесан због тога што многи мање упућени лекари сматрају да између фактора ризика „D“ и фактора ризика „X“ постоје међукаатегорије „E“, „F“, „G“... На овај начин, лековима категорије „D“ се индиректним путем смањује потенцијални степен опасности за фетус.

Осим тога, систем класификације *FDA* захтева нереалистички висок квалитет података за процену ризика. Управо због тога, огроман број лекова се према класификацији *FDA* налази у категорији „D“, која може да се опише као „ризик није искључен“ [16]. Још 1994. године је *Teratology Society Public Affairs Committee* предложио да *FDA* напусти садашњи систем класификације и замени га потпунијим, наративним извештајем, заснованом на доказима [17].

У горе наведеном тексту дати су неки еклатантни примери у којима је овакав начин класификације лекова више одмагао него помагао лекарима практичарима.

Посебно и ништа мање ваљано је питање дејства лекова на мушки репродукциони систем. Нити у једној земљи света не постоји никакав званично прихваћен систем којим се одређује величина, односно

ТАБЕЛА 2. Класификација степена опасности од лекова за репродукцију.

Опасност за сперматогенезу и фертилитет:

- 0'/3' - не постоји опасност код мушкараца
- 1'/3' - постоји опасност; студије на животињама показују да лек има штетно дејство или лек има штетно дејство у условима *in vitro* на сперматозоиде човека
- 2'/3' - постоји опасност, али су штетна дејства код мушкараца пролазна
- 3'/3' - постоји опасност; штетно дејство код мушкараца је трајно или је штетно дејство могуће услед механизма деловања лека

Опасност за ток и исход трудноће и порођаја:

- 0'/4' - не постоји опасност - контролисане студије или бројни појединачни извештаји нису показали постојање опасности код жена
- 1'/4' - опасност није сигурно утврђена, јер нема контролисаних студија или бројних појединачних извештаја код трудница, али студије на животињама показују да лек нема штетна дејства
- 2'/4' - опасност постоји, јер нема контролисаних студија или бројних појединачних извештаја код трудница, али студије на животињама показују да лек има штетна дејства
- 3'/4' - постоји висок степен опасности; нису обављени огледи на животињама или су огледи на животињама и извештаји код трудница показали да ризик постоји, али се лек може применити у неким ситуацијама (стања или болести опасна по живот код којих безбеднији лек не може да се употреби)
- 4'/4' - постоји сигурна опасност; огледи на животињама или извештаји код трудница показали су да ризик јасно превазилази корист од примене одговарајућег лека

степен опасности примене лекова због акутних или хроничних болести на мушки репродукциони потенцијал. Ово је од посебног значаја за поједине лекове, где је због могућег пролазног штетног деловања на сперматогенезу потребно скренути пажњу особи да не планира стварање потомства у одговарајуће дугом временском интервалу. (Пример: сулфасалазин. Мушкарци који узимају овај лек могу планирати стварање потомства тек када прође најмање шест месеци од престанка коришћења сулфасалазина, или је неопходно заменити сулфасалазин месалазином). Такође, познато је да поједини лекови и рендгенско зрачење трајно оштећују мушки герминациони епител и на тај начин изазивају трајни стерилитет код мушкараца (пример: антинеопластичка средства с алкилирајућим деловањем). У случајевима где је то могуће, неопходно је болеснику скренути пажњу на такво трајно-дуготрајно дејство терапије, која ће му помоћи да продужи живот или се потпуно излечи, али му истовремено и онемогућити да ствара потомство. У овим ситуацијама, код оваквих степена ризика за поједине лекове, болеснику треба предложити узимање и чување сперме у одговарајућим условима. На овај начин се болеснику омогућује да једног дана има пун квалитет живота и свега онога што се под тим подразумева. Истовремено се постиже да у данима борбе за сопствени живот, услед тешке болести, има наду у потпуно излечење, јер се води рачуна о његовој извесној будућности.

Нова класификација степена опасности од лекова за сперматогенезу, ток и исход трудноће и порођаја

Због свега наведеног сматрамо да је неопходно приступити стварању нове класификације степена опасности од лекова за сперматогенезу и ток и исход свих стадијума трудноће и порођаја, која би имала велики практични значај и чија би свеобухватна примена спречила многе недоумице и погрешне лекарске одлуке.

Предложеном нумеричком класификацијом могуће штетно деловање примењеног лека на репродукцију је означено као *опасност*, која се изражава у степенима (Табела 2).

ЗАКЉУЧАК

Корист од нове предложене класификације могућих штетних деловања на сперматогенезу, ток и исход

свих стадијума трудноће и порођаја огледа се у једноставности, брзом увиду у степен ризика и тачној нивелацији степена опасности с другим лековима сличног деловања. Осим примене ове класификације могућих штетних деловања на сперматогенезу, ток и исход код свих стадијума трудноће и на ток и исход порођаја, неопходно је да у упутству за примену лека овакав начин процене ризика прати и кратак текст који објашњава или допуњује налаз процењеног ризика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998;338:1128-37.
2. Holines LB. Teratogen update: Bendectin. Teratology 1983;27:277-81.
3. Einarson TR, Leeder JS, Koren G. A method for meta-analysis of epidemiological studies. Drug Intell Clin Pharm 1988;22:813-24.
4. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects. I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. Teratology 1994;50:27-37.
5. Neutel CI, Johansen HL. Measuring drug effectiveness by default: the case of Bendectin. Can J Public Health 1995;68:66-70.
6. Ornstein M, Einarson A, Koren G. Bendectin/Diclectin for morning sickness: a Canadian follow-up of an American tragedy. Reprod Toxicol 1995;9:1-6.
7. McBride WG. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. Med J Aust 1972;1:492.
8. Bourke GM. Antidepressant teratogenicity? Lancet 1974;1:98.
9. Crombie DL, Pinsent R, Fleming D. Imipramine in pregnancy. Br Med J 1972;1:745.
10. Kuenssberg EV, Knox JD. Imitipramine in pregnancy. Br Med J 1972;2:292.
11. Greenberg G, Inman WH, Weatherall JA, Adelstein AM, Haskey JC. Maternal drug histories and congenital abnormalities. Br Med J 1977;2:853-6.
12. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine. JAMA 1993;269:2246-8.
13. Briggs GS, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. Fourth ed. Williams-Willcins, Baltimore 1994;644.
14. Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. Obstet Gynecol 1990;76:552-7.
15. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995;85:141.
16. Sannerstedt R, Lundborg P, Danielsson BR, Kihlstrom I, Alvan G, Prame B et al. Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers. Drug Saf 1996;14:69-77.
17. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA classification of drugs for teratogenic risk. Teratology 1994;49:446-7.

ZORAN Ž. BOJANIĆ
Institut za fannakologiju i toksikologiju
Medicinski fakultet
18000 Niš, Braće Taskovića 81
Tel.: 018 32-67-12
e-mail: bojanic@cent.co.yu

БИОМЕХАНИКА МЕНИСКУСА ЗГЛОБА КОЛЕНА И ЊЕН ЗНАЧАЈ

Љубица МИЋУНОВИЋ, Драган МИРИЋ

Институт за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Биомеханички гледано, колено је најкомплекснији зглоб организма човека. По дефиницији Америчког друштва за биомеханику, биомеханика је студија структуре и функције биолошких система сачињених помоћу механичких метода. Студија геометрије покрета је кинетика. Анализа тродимензионог кретања чврстог тела, у овом случају у току хода, веома је комплексна, па самим тим и сваког његовог дела, а пре свега менискуса, који су предмет нашег испитивања. Очувани анатомски припоји менискуса, његова грађа и структура, као и остале компоненте које чине физиолошку биомеханику менискуса, неопходни су за обављање основних и најсложенијих покрета у зглобу колена. Само очувани интегритет свих анатомских структура чини функциону складност колена, те омогућава његово уклапање у биомеханичку целину доњег екстремитета, односно локомоторног система уопште.

Кључне речи: колено, менискуси, биомеханика. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Да бисмо говорили о биомеханици менискуса морамо се осврнути на биомеханику зглоба колена, где је менискус интегрални део, како анатомски тако и функциони, па самим тим и биомеханички [1-3].

Биомеханички гледано, колено је најкомплекснији зглоб организма човека. По дефиницији Америчког друштва за биомеханику, биомеханика је студија структуре и функције биолошких система сачињених помоћу механичких метода. Студија геометрије покрета је кинематика. Кинетика чврстих тела може се класификовати као транслација, ротација, ротација око фиксираних осовине, општа ротација целог тела, покрет око фиксираних осовина, и опште покретање - кретање. Само померање је векторска величина која описује кретање чврстих тела. Оно може да буде линеарно и ангулационо. Покрети колена, као комбинација котрљања и клизања, описују се терминима линеарног и ангулационог кретања. Анализа тродимензионог кретања чврстог тела, у овом случају колена у току хода, комплексна је и може се описати са шест степени слободе, од којих су три транслациона и три ротациона, што се графички приказује у координатном систему [4]. Транслациона кретања су антеропостериорна, медиолатерална, проксималнодистална. Ротациона кретања су флексија-екстензија, абдукција-адукција, спољашња-унутрашња ротација.

С биомеханичког аспекта, за кинетику зглоба колена су врло битни пателофеморални и феморотибијални зглоб, са свим својим структурама које утичу на пуну физиолошку активност зглоба. Тако је стабилност колена условљена комбинацијом геометрије зглоба, менискокапсулним елементима, мишићима, лигаментима и оптерећењем, као и не-

гативним атмосферским притиском у зглобу који настаје при изливу.

Геометрија кондила фемура и платоа тибије с еминенцијама спречавају прекомерну медиолатералну транслацију, ротационе и антеропостериорне покрете. Стабилност колена се посматра за сваки покрет одвојено. Тако, ако транслација има правац њихових влакана, лигаменти колена, такође, стабилизују колено, док ротационе силе не могу бити спречене само лигаментима, већ се укључује и мускулатура која додатно стабилизује зглоб. Ако се мишићи искључе, лакситет колена се повећава за 50 посто. Предња транслација повећана је после ресекције предњег укрштеног лигамента, а још више после ресекције медијалног менискуса [5].

Флексија је ограничена комбинацијом артикулационих површина и лигамената, док је екстензија ограничена лигаментима и медијалном и латералном зглобном компресијом. Даље, абдукција-адукција ограничена је лигаментима и медијалном и латералном зглобном компресијом. Спољашња и унутрашња ротација ограничене су лигаментима и меникусима. Медиолатерална и антеропостериорна померања ограничена су конфигурацијом зглоба и лигаментима. Међутим, у свим овим кретањима учествују и остали елементи колена као секундарни стабилизатори.

Да бисмо схватили биомеханику менискуса морамо се позвати на резултате студија по којима покрети у колену чине комбинацију клизања и котрљања, при чему у почетку преовлађује само котрљање, а при крајњој флексији клизање [5, 8]. Физиолошка флексија је 135 степени, потпомогнута до 160 степени, док је физиолошка екстензија од нуле до 5 степени у случајевима хиперекстензије.

Приликом флексије и екстензије настају и пратећи ротациони покрети: екстензија је праћена спољашњом ротацијом потколенице (5 степени), а флексија унутрашњом ротацијом потколенице (5 степени). Степени ротације зависе од обима флексије колена. Тако, код испруженог колена, у исправном ставу човека, немогућа је ротација потколенице у коленом зглобу, јер су бочне везе затегнуте, које већ при флексији од 90 степени омогућавају ротацију потколенице упоље до 40 степени, унутра до 10 степени, што говори у прилог релаксацији бочних веза с учешћем осталих структура. Тако, ротацију потколенице ка унутра ограничавају обе укрштене везе и медијална колатерална веза примарно, те остале структуре. Ротацију потколенице упоље углавном онемогућавају задњи део задњег укрштеног лигамента и латерални колатерални лигамент с осталим структурама.

Уздужна осовина ротације колена не пролази тачно кроз интеркондилну интумесценцију тибије, него нешто медијалније, тако да латерални кондили фемура и тибије, при ротацији, изводе већи опсег покрета од медијалног кондила. Ови подаци су веома битни, јер нам омогућавају да схватимо шта се дешава у коленом зглобу приликом покрета. Током хода по неравном терену, у различитим спортским дисциплинама, као на пример при скијању, колено заузима положај семифлексије, чиме је омогућен већи опсег ротације потколенице, те самим тим већа стабилност зглоба. У покретима, као што је чучањ, настаје чиста флексија, без могућности ротације тибије, која је фиксирана, те се тада у колену изводи компензациони покрет у менискотибијалном делу медијалног дела зглоба, који ће омогућити физиолошку кинетику колена.

Наиме, у проучавању покрета колена долазимо до круцијалног тренутка о значају менискуса у структури зглоба и његовој кинетици. Тако, за анализу покрета у медијалном и латералном делу коленог зглоба, потребно је да сваки део, с обзиром на менискус, поделимо на два дела. Флексија, екстензија и ротација у медијалној половини коленог зглоба изводе се у менискофеморалном медијалном делу зглоба. Флексија и екстензија у латералној половини изводе се у менискофеморалном латералном делу зглоба, а ротација у менискотибијалном латералном делу зглоба колена. У менискотибијалном медијалном делу зглоба изводи се ротација, односно компензациона ротација потколенице према споља, или према унутра, када се мора извршити само флексија или само екстензија, као на пример при чучњу или подизању из чучња. Све те покрете омогућавају и воде такозване унутрашње структуре колена, укрштене везе, колатералне везе, зглобна капсула и менискуси, а покретачи су мишићи [9, 10].

Кретање и деловање мишића треба посматрати не у једној већ у све три равни, што је видљиво и из деловања филогенетски најмлађе главе мишића квадрицепса (*m. vastus medialis*). При испружању потколенице, нарочито последњих 10-15 степени, значајну улогу има управо овај мишић, јер учествује у завршној фази екстензије и уједно потпомаже спољашњу ротацију потколенице, те се тако коначно учврсти, стабилизује колено, а нога у целини делује као јединствена полуга. Зато мишић вастус медијалис називају и „кључ коленог зглоба“. При повреди, колено заузима одбрамбени положај флексије од 10 до 15 степени и, према томе, нема више пуне екстензије колена, управо оне завршне фазе, где учествује *m. vastus medialis*. Ово нам објашњава зашто код повреда најпре атрофише управо *m. vastus medialis*, који је иначе склон атрофији услед инактивитета више од осталих мишића због филогенетске старости [11, 12].

С друге стране, анатомски припоји менискуса за тибију чине уствари једну целину с тибијом, која као таква учествује у покретима флексије и екстензије колена, тј. менискуси се крећу заједно с тибијом. Међутим, код ротационих покрета менискуси чине целину с фемуром, с којим се заједно крећу у односу на тибију. То је још један од многих ставова, који чине да менискуси својим покретима деле зглоб колена на два дела.

У горњем одељку дешавају се покрети флексије и екстензије, а у доњем ротациони покрети. Ову тврдњу доказују локализације повреда на менискусу. Честа цепања доње површине менискуса настају као последица екстремних сила ротације, које делују између доње површине менискуса и површине платоа тибије [13-15].

Уопште узев, доказано је кретање менискуса при ротационим покретима тибије током флексије и екстензије. Кретање менискуса је апсолутно пасивно и зависи од осталих структура. Далеко је покретљивији латерални менискус, што се објашњава његовим припојима, нарочито одвојеношћу од латералног колатералног лигамента с мишићем поплитеусом, који га не ограничава при покретима, што није случај с медијалним менискусом. Он је чврсто везан за задња влакна медијалног колатералног лигамента и мишићем семимембранозусом, који га спутавају и онемогућавају већу покретљивост. Тако, при покретима флексије, менискуси се померају позади и унутра, а при екстензији напред. При екстремним ротационим захтевима настају лезије менискуса, јер не могу да прате кинетику зглоба. То доводи до чешћих лезија медијалног менискуса и то његовог припоја дела капсуле и задњег рога, што се објашњава његовим анатомским припојима и активностима капсуле и

пратеће мускулатуре, односно његовом ригидношћу [16].

Очувани анатомски припоји менискуса, његова грађа и структура, као и остале компоненте које чине физиолошку биомеханику менискуса, неопходни су за обављање основних покрета у зглобу колена.

Начин на који се преноси сила од виталног је значаја за колено. Менискуси прихватају велики део оптерећења колена. Кетлкамп (*Kettlekamp*) и Џекопс (*Jacobs*) [13] утврдили су да је контактна површина већа с медијалне ($4,68 \text{ cm}^2$) него с латералне стране ($2,97 \text{ cm}^2$) и да се смањује при флексији, при чему менискуси током целог обима покрета чине већину контактних површина. При оптерећењу, контактна површина се повећава и, што је веома битно, овде треба споменути синовијску течност, која омогућава лубрикацију и флукуацију менискуса, те тако смањује силе трења и олакшава покретљивост приликом оптерећења [18-20].

Анатомски припоји менискуса за тибију представљају систем који је битан у разумевању кинетике менискуса, која је увек пасивна и зависна од осталих структура, пре свега од тибије. Тако, при флексији и екстензији, они се увек крећу с тибијом. Приликом флексије и екстензије настају и покрети менискуса у правцу *A-P*. Тако је флексија праћена кретањем позади и то, код медијалног менискуса $5,1 \text{ mm} \pm 0,96 \text{ mm}$, а латерални менискус $11,2 \text{ mm} \pm 3,27 \text{ mm}$, што је доказано студијама изведеним помоћу тродимензионог посматрања. Потврђено је да је кретање медијалног менискуса око 2 mm , а латералног око 1 cm . Де Палма [14], користећи исти метод испитивања, добио је сличне резултате: за медијални менискус $0,3 \text{ cm}$ и за латерални $0,9 \text{ cm}$.

Такође, доказано је да је покретљивост у нивоу предњег рога, у односу на задњи рог, већа код предњег рога и износи $1:2,4 \pm 0,81$ за медијални менискус, и $1:1,3 \pm 0,83$ за латерални менискус. У даљим анализама Де Палме ово је доказано: покретљивост на нивоу предњег рога, нарочито медијалног менискуса, у директном је односу с његовим анатомским припојима, који су најслабије изражени управо у овом делу.

После свега приказаног можемо рећи да само очувани интегритет свих анатомских структура и функционална складност колена омогућавају његово уклапање у биомеханичку целину доњег екстремитета и локомоторног система у опште. Равнотежа сила у фронталној, сагиталној и хоризонталној равни, као и једнако оптерећење у зглобу

колена, поремећена је истог момента када се догоди и најмања повреда, или било каква промена на такозваним спољашњим и унутрашњим структурама колена [4, 22-24].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bullough PG, Uosburgh F, Arnolck SP, Levy IM. The Menisci of the Knee. In: Insall JN. Surgery of the Knee. Churchill-Livingstone, New York 1948;135-46.
2. Mc Ginty JB. Arthroscopy: Historical background and instrumentation. In: Insall JN. Surgery of the Knee. Churchill-Livingstone, New York 1993;149-55.
3. Jovanović S, Keros P, Kargouska-Klisarova A, Ruszkowski L, Malobabica S. Donji ekstremitet, klinička anatomija. Naučna knjiga - školska knjiga, Beograd 1989.
4. Dandy DJ, Jackson RW. The impact of arthroscopy on the management of disorders of the knee. J Bone Joint Surg 1975;57B:349.
5. Watanabe M. Arthroscopy of Small Joints. Igaku Shoin, New York 1985.
6. Ukropina D. Rupture ligamentata kolena i njihovo lečenje. Doktorska teza, Beograd 1975.
7. Fu FH, Thompson WO. Motion of the meniscus during knee flexion. Clin Orthop North Am 1992;25(1):255-7.
8. Palmer L. On the injuries to the ligaments of the knee joint. A clinical study. Acta Chir Scand 1938;53:282.
9. Friederich NF, O'Brien WR. Functional Anatomy of the Meniscomfemoral Ligaments. Presented at the Fourth Congress of the European Society for Knee Surgery and Arthroscopy, June 1990.
10. Cabaud HE, Rodkey WG, Fitzwater JE. Medial meniscus repairs: an experimental and morphological study. Am J Sports Med 1981;9:34-129.
11. Menschik A. The basic kinematic principle of the collateral ligaments, demonstrated on the knee joint. In: Chapchal G (ed). Injuries of the Ligaments and their Repair. Stuttgart 1977;9-16.
12. Scott WN. Ligament and Extensor Mechanism Injuries of the Knee. Diagnosis and Treatment. Mosby, St. Louis 1991.
13. Kettlekamp DP, Jacobs AW. Tibiofemoral contact area: Determination and implications. J Bone Joint Surg 1972;54A:349-56.
14. De Palma AF. Diseases of the Knee: Menagment in Medicine and Surgery. Lippincott, Philadelphia 1954.
15. Muller W. The Knee: Form, Function and Ligament Reconstruction. Springer, New York 1982;8-115.
16. Insall JN, Windsor RE, Scott WN, Aglietti P. Surgery of the Knee. Churchill Livingstone, New York 1993.
17. Bullough PG, Munvera L, Murphy J, Weinstein AM. The Strength of the menisci of the knee as it relates to their fine structure. J Bone Joint Surg 1970;52B:564-70.
18. Gardner E, O Rahilly R. The early development of the knee joint in stage human embryos. J Anat 1968;102:235.
19. Streeter GL. Development Horizons in Human Embryos: age groups XI-XXIII. Embriology Reprint, vol. 2. Washington, D L, Carnegie Institution 1951.
20. Clark CR, Ogden JA. Development of the menisci of the human knee joint. J Bone Joint Surg 1983;65A:538-47.
21. Ahmed AM, Burke DL. In vitro measurement of static pressure distribution in synovial joints - part I: Tibial surface of the knee. J Biomech Eng 1983;105:216-25.
22. De Haven KE. Meniscus repair: Open vs. arthroscopic. Arthroscopy 1985;1:173.
23. Radulović B, Rakić B. Povreda meniskusa i njihovo lečenje. Med Glasnik 1958;10(421).
24. Zoltan L S, Thomas EM, Fiona B, George AC M. The protective effects of meniscal transplantation on cartilage. An experimental study in sheep. J Bone Joint Surg 2000;82A:80-9.

LJUBICA MIĆUNOVIĆ
11 000 Beograd, Mike Alasa 42
Tel.: 630 010

АРТРОСКОПИЈА И ЊЕН ЗНАЧАЈ У ДИЈАГНОСТИЦИ ЛЕЗИЈЕ МЕНИСКУСА

Љубица МИЋУНОВИЋ

Институт за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Менискус као фиброкартилагинозна творевина битна је потпора колена у целини. Његов положај, инсерције, васкуларизација и улога у биомеханици су врло уско повезани с његовом вулнерабилношћу. Значај тачне дијагностике је од непроцењиве вредности за очување функције самог зглоба колена, као и самог болесника, односно очување његове радне и физичке способности. У процесу дијагностике сви елементи су подједнако важни: клиничка дијагностика и клинички тестови дају 80 посто тачности дијагноза лезија менискуса (тај проценат се битно не мења применом нуклеарне магнетске резонанције као најосетљивијег метода). Међутим, последњих 15 година, артроскопија је поставила „златне стандарде“ у дијагностици и терапији ледираних менискуса.

Кључне речи: артроскопија, колено, менискуси. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Колено представља највећи и најсложенији зглоб у телу човека. Због анатомске структуре, функционих захтевности, као и позиционе изложености, представља највулнерабилнији део локомоторног система [1]. Као такав, колени зглоб је непресушни извор изучавања и модификација у смислу лечења и постизања функционо задовољавајућих резултата, што је велики изазов и задатак. Сви елементи овог зглоба су подложни трауми или променама, а њихов удео у функцији је подједнако важан, што захтева апсолутно познавање анатомије, физиологије и биомеханике здравог зглоба, како би дијагностика била што краћа, лечење адекватно, а резултати функционо прихватљиви, односно најближи физиолошким.

Најзаступљенија структура зглоба колена која има и највећу фреквенцију озледа јесте повређивање менискуса. Некада се сматрало да менискус нема већег удела у грађи и функцији зглоба колена, те је менисектомија, као метод избора, широко коришћен у ортопедској хирургији. Важност менискуса [2] за здраво колено је сада апсолутно позната. Некада прихваћено мишљење да је менискус динамични а не функциони део коленог зглоба апсолутно је одбачено, што потврђују многе студије. Године 1948. објављене су прве радиографије дегенерационих промена на зглобу колена после менисектомије. Приказан је значај менискуса као стабилизатора латералног и медијалног дела колена, и његов значај као главног преносиоца енергије феморо-мениско-тибијалних елемената. То све потврђује чињеницу да је колено, у коме је учињена менисектомија, два-три пута вулнерабилније од здравог колена [2].

Основна улога менискуса, као неодвојивог, динамички активног дела зглоба колена је, пре свега, да се ове полумесечасте фиброзно-рскавичаве закривљене плоче понашају као апсорбери („амор-

тизери“) било каквог шока (удара). Менискуси поседују и свој нутрициони моменат у смислу сталног превлачења синовијског флуида по површинама зглоба колена, те тако штите картилагинозне површине самог зглоба. Све ово и још много тога су новија истраживања показала, што је неминовно довело и до развоја адекватних дијагностичких метода, који омогућују правовремено реаговање и адекватно лечење трауме менискуса.

У последњих тридесетак година артроскопија је заузела једно од примарних места у дијагностици лезија зглобова, пре свега зглоба колена. Код лезија менискуса артроскопија је метод избора због свог дијагностичког и куративног значаја.

Своје место код нас у ортопедској пракси артроскопија је заузела много касније него у свету, и то не због необавештености, већ због опште ситуације у којој се земља нашла и економског момента који је веома битан. То је посебно изражено када је реч о едукацији и ширем прихватању метода који захтева значајна средства [3]. Када говоримо о артроскопији морамо споменути њене творце, Кеџи Такаги и Масаки Ватанабе (*M. Watanabe*) [4] из Токија, и Роберт В. Џексон (*R. W. Jackson*), Дејвид Данди (*D. J. Dundy*) из САД [6] који су 1975. године написали први приказ о артроскопији и њеном дијагностичком значају. Од 1918. године, када је К. Такаги први пут упознао остали део света с артроскопом, следеће епохално откриће (1970. године) је било хладан извор светлости и уједно прототип садашњег артроскопа [2, 4, 6, 8].

Вард Касцелс (*Ward Casscells*) је био први уредник и оснивач часописа *Journal Arthroscopy*, а Ричард О'Конор (*Richard O' Connor*) [5] је први у Лос Аџелесу почео с артроскопијом и дао прве резултате у артроскопској хирургији менискуса, а касније се посветио организовању познатих курсева артроскопске хирургије на Хавајским острвима.

Можемо рећи да се од раних седамдесетих година 20. века нагло развила у исто време и широко прихватила артроскопија, као дијагностички метод и хируршки поступак који је несумњиво дао потпуно нов поглед и приступ зглобу колена [1, 2, 4, 6, 9].

Колено је врло рањив зглоб, изложен многим директним повредама и оштећењима. Због усправног става човека кондили фемура и тибије су се јако развили, а паралелно с њима и менискуси. Од осталих великих зглобова нашег тела, колено се разликује и по томе што његове покрете воде, усмеравају и ограничавају меки лигаментни, а не коштани елементи. Међу повредама тих такозваних меких делова колена, повреде менискаса имају посебно значење, и заузимају нарочито место у трауматологији локомоторног система [3, 10, 11].

Повреде менискаса настају претежно код млађих људи, у трећој и четвртој деценији живота, тј. код људи у пуној радној и спортској активности. Стога, повреде менискаса и његово лечење треба посматрати и са социјално-медицинског аспекта. Важност менискаса у зглобу колена најбоље показује податак да је гонартроза, после менисектомије, чешћа него код колена која имају менискасе [3, 12].

Менискуси подједнако шире синовијску течност по кондилима, ублажавају међусобне ударе фемура и тибије, те коригују у свим фазама покрета несклад између зглобних површина кондила. Механизам повређивања менискаса из свега наведеног видимо да зависи од многих фактора, како анатомских, нормалне физиологије и биомеханике зглоба колена-менискаса, тако од опште грађе организма - фактора конституције, од врсте занимања, од утренираности, од животне доби, начина живота и дегенерационих промена на нивоу менискаса и колена уопште. У зависности од поремећаја било ког од ових фактора доћиће до последичне лезије менискаса.

Дијагностика повреде менискаса колена може бити изузетно тешка, пошто уствари не постоји апсолутно сигурна клиничка дијагностика повреде менискаса. Менискуси немају сензорна влакна, осим механорецептора, чије је откривање у роговима менискаса, пре свега, још увек у фази доказивања. То говори да сами менискуси нису сензитивно инервисани, па и не дају симптоматологију везану само за њихову лезију. Дијагностика повреде менискаса обухвата пре свега коректно узету анамнезу, опсервацију и инспекцију, физикални-клинички преглед, радиолошки преглед у смислу нативне радиографије, артрографије, ехографије или сонографије, компјутерске томографије, нуклеарне магнетске резонанције и артроскопије зглоба колена [13-16]. Правилно узета анамнеза, посебно код спортских

повреда колена, битно олакшава постављање дијагнозе и избор метода и дијагностичких поступака у прегледу колена.

Последњих тридесет година у еволуцији дијагностичких метода и њихове примене код лезије менискаса припада артроскопији. После 1975. године и извештаја о раду, или прве класичне примене артроскопије од стране Роберта Џексона (*Jackson*) и Дејвида Дандија (*Dandy*) [6, 12], потом резултата из 1976. године, артроскопија почиње свој експанзиван раст у смислу дијагностичке примене, као и операционог метода, што остаје и дан-данас. Артроскопија омогућује визуализацију структуре поља које посматрамо, директан контакт без отварања зглоба, што нити један други метод не омогућује. Пунктифorni улаз у колено, од свега неколико милиметара, омогућује поглед у оно што до скоро нисмо могли на други начин открити, осим артротомијом, а понекад и тада врло тешко.

Артроскопија је постала стандардни ендоскопски метод у ортопедској хирургији. Принципи артроскопије се могу применити на било који зглоб, чији се зидови капсуле могу дистензирати и омогућити приступ потребним инструментима. То подразумева пре свега колено, раме, кук и с нешто више ограничења скочни, ручни и лакатни зглоб. Дијагностичка артроскопија је отворила нове могућности за решавање проблема који су перзистирали и еволуисали у хроничне патолошке процесе, с мањкавом примарном дијагностиком. С друге стране, свака дијагностичка артроскопија може по потреби настати операциона артроскопија. Артроскопија као таква је метод избора код лезија менискаса. Задњи делови латералног менискаса су артроскопијом визуализовани, повреде по типу се одмах могу одредити, решити диференцијално-дијагностичке загонетке код хроничних тегоба када није свежа лезија у питању. Уз помоћ артроскопије се све то решава, што није случај с другим методама. Као што се код менискаса може видети, реконструисати или одстранити оно што не ваља, тако је и с осталим структурама у зглобу: од проналажења и вађења страног тела, узимања материјала за биопсију, картилагинозних лезија, па до лезија лигамената, њихове санације или фрактура и њихове санације. Све је то од непроцењиве важности како за болеснике, тако и за хирурге. У корист артроскопије, као метода, иде и мала инцизија, незнатна операциона траума, кратка хоспитализација, кратка рехабилитација, брз повратак на нормалне, пуне активности [18, 19].

У последњих педесет година је драстично измењен третман ледираног менискаса. Настале су значајне промене уопште, а нарочито у природним наукама, новим сазнањима и о грађи, биомеханици менискаса, биомеханици повређеног - измењеног

менискуса, као и о учешћу, односно значају саме артроскопије у свим тим променама. Менискуси су саставни део колена и с њим чине нераскидиву целину, значајну за његову нормалну физиологију и функцију. Као такви, врло је битно да и сами буду функционо и физиолошки способни за обављање своје улоге у смислу одржавања стабилности зглоба колена и очувању његове конгруенције и грађе. До појаве артроскопије, дијагностиковање ових повреда је представљало извештан проблем, као и лечење које произилази од тога пошто је захтевало хируршки третман, односно отварање зглоба колена. Данас је све то знатно олакшано широком применом артроскопије, посебно на зглоб колена. Дијагностички и терапијски значај овог метода је код лезија менискуса приоритетан [13, 14], на шта се у овом чланку указује. Артроскопија нам омогућује визуализацију проблема, у овом случају менискуса, тачну локализацију и прецизна одређивања типа лезија, и у исто време омогућује извођење терапијских поступака у смислу менисектомије, обраде или сuture ледираног менискуса. Артроскопија као таква нам омогућује да смањимо морбидитет, редукцију у смислу хоспитализације и рехабилитације, као и повратка болесника на радно место, што све заједно битно смањује како трошкове дијагностике тако и трошкове лечења уопште, што није занемарљива ставка. Артроскопија омогућује егзактно лоцирање и у исто време санирање лезије менискуса, што уједно представља превенцију, пре свега настанка артрозе зглоба колена. Данас је дијагностичка артроскопија код лезије менискуса далеко најприхваћенији метод, без обзира на своју инвазивност. Као дијагностички метод је доминантан и у односу на нуклеарну магнетску резонанцију због својих терапијских могућности, својих економских захтевности и широке применљивости [3, 5, 7, 10]. Артроскопија, као ендоскопски дијагностички и терапијски метод, у дијагностици лезија менискуса је данас високо усавршен метод, те самим тим рад без њене примене, због свих наведених предности

које носи својом употребом у свакодневном ортопедском раду, незаменљива је у савременој ортопедској дијагностици лезија менискуса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bullough PG, Uosburgh F, Arnolcky SP, Levy IM. The menisci of the knee. In: Insall J N. Surgery of the Knee. Churchill-Livingstone, New York 1984;135-46.
2. Mc Ginty JB. Arthroscopy: Historical background and instrumentation. In: Insall JN. Surgery of the Knee. Churchill-Livingstone, New York 1993;149-55.
3. Radulović B, Rakić C. Povrede meniskusa i njihovo lečenje. Med Glasnik 1958;10:421.
4. Watanabe M. Development and present state of the arthroscope. J Jen Med Instr 1954;24:11.
5. O'Connor RL. Arthroscopy. Lippincott, Philadelphia 1977.
6. Dandy DJ, Jackson RW. The impact of arthroscopy on the management of disorders of the knee. J Bone Joint Surg 1975;57B:349.
7. Watanabe M. Arthroscopy of Small Joints. Igaku Shoin, New York 1985.
8. Insall JN, Windsor RE, Scott WN, Aglietti P. Surgery of the Knee. Churchill-Livingstone, New York 1933.
9. Insall JN. Anatomy of the knee. In: Insall JN (ed). Surgery of the Knee. Churchill-Livingstone, New York 1984;1-20.
10. Johnson LL. Types of Tears of the Meniscus, Diagnostic and Surgical Arthroscopy. Mosby, St. Louis 1981.
11. Scott N, Insall JN, Kelly MA. Arthroscopy and meniscectomy: Surgical approaches, Anatomy, and Techniques. In: Insall JN (ed). Surgery of the Knee. Churchill-Livingstone, New York 1993;211-65.
12. Jackson RW, Dandy DJ. Arthroscopy of the Knee. Grune-Stratton, Orlando 1976.
13. Rose RE. Arthroscopic surgery of the knee. West Indian Med J 1992;41(12):156-7.
14. Hou XK. Early arthroscopy in diagnosis and treatment of acute injury of the knee. Chung Hua War Tsa Chin 1992;30(1):7-9.
15. De Haven KE, Collins HB. Diagnosis of internal derangements of the knee: The role of arthroscopy. J Bone Joint Surg 1975;57A:802.
16. Metak G, Scherer MA. Diagnostic and Therapeutic Standard in Meniscus Lesions - Results of a Survey, A.D. Abteilung Krankenhauses Munchen - Bogenhausen, Zentralbl. Chir 1997;122(8):690-7.
17. Hackenbruch W. Arthroscopy: Possibilities and Limitations in the Diagnosis and Therapy of Meniscus Lesions, A.D. Abteilung fur Orthopadie und Traumatologie, Regionalspital Langenthal. Ther Umsch 1996;53(10):767-74.
18. Szomor LZ, Martin ET, Bonar B, Murrell ACG. The protective effects of meniscal transplantation on cartilage. An experimental study in sheep. J Bone Joint Surg 2000;82A:809.
19. Visuri T, Koskevud M, Dahlstrom S. Hemarthrosis of the Clinically Stable Knee due to Sports and Military Training in Young Recruits, an Arthroscopic Analysis, A.D. Department of Surgery, Central Military Hospital, Helsinki, Finland. Mil Med 1993;158(6):378-81.

LJUBICA MIĆUNOVIĆ
11 000 Beograd, Mike Alasa 42
Tel.: 630 010

ПРИЛОГ ЗА ИСТОРИЈУ РАЗВОЈА ЕНДОКРИНОЛОГИЈЕ НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛТЕТУ У БЕОГРАДУ

Јован В. МИЋИЋ и Драган Д. МИЦИЋ

Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма

Клиничког центра Србије, Београд

Предавања из интерне медицине на Медицинском факултету у Београду су почела 23. марта 1923. године. Проф. др Александар Игњатовски одржао је уводно предавање „Задаци интерне клинике“. У оквиру циклуса предавања из интерне медицине проф. др Димитрије Антић предавао је специјалну патологију и терапију метаболизма и органа за варење, где је спадала и ендокринологија. То би, према расположивим подацима, могло да се сматра као почетак развоја наставе из ендокринологије у нас. Временом се стварају услови за формирање клиника за извођење наставе из клиничких предмета. Тако је изградња Прве интерне клинике отпочела 1925. године, а 5. јула 1928. године одобрено је усељење у још недовршену зграду.

Пропедевтичка клиника је усељена у нову зграду 1929. у један део приземља и на други спрат, док је преостали део припао Првој интерној клиници, чији је управник био проф. др А. Игњатовски. Тек у 1929/30. години створени су услови за нормалан рад. Клиника је дефинитивно завршена 1930/31. године (зграда бивше Интерне клинике „Бе“). По стицању просторних услова почело се с обезбеђивањем апаратуре. Године 1924. су набављени рендгенски апарат и електрокардиограф марке Сименс.

После Другог светског рата формиране су четири интерне клинике. Прва интерна клиника је 1949. пресељена у зграду садашењег Онколошког института и тамо је остала све до 1958. године. Управник је уместо проф. Игњатовског постао његов ученик, проф. др Бранислав Станојевић. На првом спрату зграде Прве интерне клинике формирана је Трећа интерна клиника, чији је директор био проф. др А. Радосављевић, док је на другом спрату формирана Четврта интерна клиника, која наставља традицију кардиологије и чији је управник био проф. др В. Арновљевић. Друга интерна клиника, с управником проф. др Д. Антићем, смешта се у зграду Опште државне болнице, на други спрат зграде бивше Интерне клинике „А“.

Решењем Савета Медицинског факултета од 1.11.1955. Прва и Друга интерна клиника спојене су у јединствену Интерну клинику „А“ Медицинског факултета и за управника је постављен проф. др Б. Станојевић. Истим решењем је од Треће и Четврте

интерне клинике формирана јединствена Интерна клиника „Бе“ и за управника постављен проф. др Р. Беровић.

Прва организациона јединица из ендокринологије је основана на Другој интерној клиници 1953. године, под називом „Амбуланта за дијабетес“, под вођством асист. др Србе Поповића. Године 1954. на Првој интерној клиници је асист. др Душан Ђурић, по повратку с усавршавања у САД, формирао ендокринолошку амбуланту. На Трећој интерној клиници је доц. др Б. Божовић основао ендокринолошку амбуланту 1956. године. После формирања Интерних клиника „А“ и „Бе“, основани су Ендокринолошки одсек и Кабинет за ендокрине болести с поремећајима метаболизма на Интерној клиници „А“, којим је руководио проф. др Д. Ђурић и Ендокринолошко одељење с начелником проф. др Б. Божовићем на Интерној клиници „Бе“.

Клинички центар Медицинског факултета основан је 1. јануара 1983. године. Интерне клинике „А“ и „Бе“ су обједињене у јединствену организацију Интерна медицина с клиникама по ужим специјалностима. Тако је од ендокринолошких одељења Интерне клинике „А“ и „Бе“ формирана Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма. За првог управника је именован проф. др Ј. Мићић.

Године 1988. је формиран Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, састављен од Клинике за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма и Одељења за хирургију ендокриних жлезда бивше Друге хируршке клинике. За првог директора је изабран проф. др Ј. Мићић. Институт је смештен у згради бивше Интерне клинике „Бе“, која је потом реновирана.

Захваљујући спонзору („Медифарм“) уређен је амфитеатар, а на порталу изнад катедре стављене су слике оснивача клинике и свих академика који су током година учествовали у раду установе.

Израђен је и грб Института који је стављен на портал изнад слика наставника у амфитеатру, у кабинету директора и изнад врата на улазу у Институт. Исто тако, урађена су врата у дуборезу од храстовог дрвета на три улаза у Институт, истоветна вратима каква су била када је изграђена

Прва интерна клиника. Обновљени су канделабри на улазу и поправљена метална ограда. Тако је згради враћен некадашњи изглед.

Институт је при формирању у организационој структури био подељен у следеће центре: Центар за ендокринологију гонада и ендокрину хипертензију, начелник проф. др Д. Слијепчевић; Центар за ендокрине, метаболичке и неуроендокрине поремећаје, начелник проф. др Д. Манојловић; Центар за дијабетес, начелник проф. др П. Ђорђевић; и Центар за ендокрину хирургију, начелник проф. др Р. Јанковић. Одељењима Института руководе наставници Медицинског факултета, а осталим јединицама одговарајући научни и стручни кадрови.

По повратку са студијског боравка у САД 1988. године писци овог чланка су основали Клинички семинар Института, који се по традицији одржава сваког понедељка у 12 сати и на коме се излажу интересантни клинички случајеви оболевања. Овај вид научног и стручног рада Института представља посебну школу за младе лекаре.

Последипломска настава за магистеријум и супспецијализацију из ендокринологије је почела школске 1972/73. године. Први наставници на постдипломским студијама су били: проф. др Б. Божовић (Неуроендокринологија и молекулска ендокринологија), проф. др М. Кичић (Генетика у ендокринологији), проф. др Д. Ђурић (Аденохипофизна, неурохипофизна, штитаста жлезда, паратироидне жлезде, дијабетес мелитус), проф. др Ј. Мићић (Кора надбубрежне жлезде), проф. др В. Варагић (Срж надбубрежне жлезде), проф. др С.

Петковић (Тестис), проф. др В. Шуловић (Јајник), проф. др Р. Милин (Пинеална жлезда), проф. др С. Стефановић (Метаболизам липида), проф. др С. Савин (Поремећај електролита и воде) и проф. др Ђ. Шкеровић (Основи експерименталне ендокринологије).

На иницијативу тада доц. др Д. Ђурића, 13. априла 1962. је формирана Ендокринолошка секција Српског лекарског друштва. Први њен предсеник је био пук. др М. Кичић из Војномедицинске академије, а секретари др Ј. Мићић и др И. Палмар. Исто тако, на иницијативу проф. др Д. Ђурића је формирано Удружење ендокринолога Југославије 6.12.1963. године. Први председник је био проф. др Д. Ђурић, а генерални секретар др Ј. Мићић. Одлучено је да се састанци из области дијабетеса мелитуса одржавају у Загребу, а из области штитасте жлезде на Златибору, у Заводу за болести штитасте жлезде. Ови састанци су одржавани сваке четрте године и имали су међународно учешће. Радови који су излагани на овим састанцима редовно су штампани у зборницима радова.

Идеја аутора овог текста је била да кроз прилоге за историју развоја ендокринологије дају осврт на неке значајне датуме и личности које су током времена дале свој допринос развоју ове дисциплине интерне медицине у Србији.

DRAGAN D. MICIĆ
11000 Beograd, Dr. Subotića 13
Tel.: 011/ 656-527

Подаци у списку литературе штампају се у енглеској латиници. Стога, ако је изворни податак (назив часописа и назив чланка) у ћирилици, у списку литературе морају се следећа ћирилична слова транслитеровати у енглеску латиницу на овај начин:

Ѓ, ѓ = GJ, gj
Є, є = YE, ye
Ї, њ = YI, yi
Ј, ј = Y, y
Ќ, ќ = KJ, kj

Щ, щ = SHCH, shch
Ъ, ъ = Y, y
Ю, ю = YU, yu
Я, я = YA, ya
Г, г = GH, gh