

ЗДРАВСТВЕНИ АСПЕКТ СЕКСУАЛНОСТИ КОД АДОЛЕСЦЕНАТА

Катарина СЕДЛЕЦКИ¹, Атанасије МАРКОВИЋ², Гордана РАЈИН¹

1. Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд;

2. Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Сексуална активност угрожава репродукционо здравље адолесцената. Циљ рада је да се процени ризик за настанак оштећења репродукционог здравља код сексуално активних адолесценткиња у Београду. Испитани су понашање и ставови у области планирања породице, као и појава хламидијског цервицитиса код 300 испитаница у Саветовалишту за младе Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије у Београду. Адолесценткиње често усвајају модел понашања полова који угрожава њихово репродукционо здравље (рани узраст почетка сексуалне активности, већи број и чешћа промена партнера). Додатни ризици су: недовољно развијен позитиван однос према здрављу (ниска учесталост коришћења кондома, дуг временски интервал од првог полног односа до првог обраћања гинекологу, могућност настанка поремећаја репродукционог здравља у време првог гинеколошког прегледа), честа појава нежељених трудноћа (16 посто) и хламидијског цервицитиса (30,3 посто). Заштити здравља младих особа у овом домену могла би да допринесе унапређење њиховог знања о сексуалности, остваривање доброг контакта са здравственом службом и побољшање квалитета кондома.

Кључне речи: адолесценткиње, репродукционо здравље, сексуално понашање. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Адолесценција или младалаштво је период одрастања детета у одраслу особу који, према дефиницији Светске здравствене организације, траје од десете до навршене 19. године живота. Пошто у овом раздобљу још увек нису завршени процеси телесног, интелектуалног и емоционог сазревања, младе особе су веома осетљиве на различите утицаје ужег и ширег социјалног окружења и склоне су да почну с пушењем дувана, конзумирањем алкохола или дроге, као и са сексуалном активношћу. Млади се често непромишљено излажу ризику, што, када је реч о понашању полова, може да узрокује поремећаје репродукционог здравља, односно нежељену трудноћу или неку од бројних болести које се преносе сексуалним контактом [1].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је да се испита модел понашања полова сексуално активних адолесценткиња у Београду, затим да се процени ризик за настанак оштећења њиховог репродукционог здравља, као и да се анализирају могућности за медицинску и социјалну интервенцију.

МЕТОД РАДА

Истраживањем је обухваћено 300 сексуално активних девојака, узраста 19 година, које су се за здравствену услугу обратиле Саветовалишту за младе Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“ у Београду, у периоду 1995-97. године.

Испитанице су анкетисане коришћењем интервјуа, а питања су се односила на проверу понашања полова и ставова адолесценткиња у области планирања породице. Напаз бактерије *Chlamydia trachomatis* у каналу цервикса утеруса изабран је као индикатор за процену учесталости инфекција преносивих полним актом, а дијагностика је спроведена коришћењем метода директне имунофлуоресценције.

Добијени резултати проучавани су на основу процентуалне расподеле посматраног обележја у испитиваној групи особа.

РЕЗУЛТАТИ

Просечан узраст почетка сексуалне активности код анкетисаних девојака био је 16,9 година. Испитанице су први полни однос најчешће доживеле у узрасту од 16 и 17 година (55,7 посто), а нешто ређе касније, у 18. и 19. години (34,3 посто). Код сваке десете девојке се, међутим, прво сексуално искуство догодило у раној адолесценцији, између 13. и 15. године живота (10,0 посто).

Контрацепцију је при првом полном односу користила свака трећа девојка (31,3 посто), и то најчешће кондом (28,3 посто).

Међу разлозима некорисћења контрацепцијских средстава при првом полном односу девојке су наводиле да су „осећале поверење у младића“ (42,6 посто), „нису размишљале о последицама“ (24,9 посто), „имале први полни однос изненада, непланирано“ (15,8 посто), „желеле да се први полни однос догоди природно“ (8,1 посто). Знатно ређе је партнер био против примене контрацепције (1,9 посто), девојка није имала поверење у кондом (0,5 посто), однос био под утицајем дрога (0,5 посто) или није наведен одговор на то питање (5,7 посто).

Мотиви првог полног односа били су љубав (45,7

посто), радозналост (35,7 посто), физичка привлачност и страст (8,3 посто), утицај вршњака (5,0 посто), инсистирање младића (4,7 посто), потреба за љубављу (0,3 посто), а одговор није знала једна адолесценткиња (0,3 посто).

Током адолесценције испитанице су најчешће оствариле сексуални контакт с једним партнером (36,3 посто), односно с три или мање партнера (78,3 посто). Полне односе с четири или пет партнера до навршене 19. године живота остварило је 11,5 посто девојака, а 10,2 посто с већим бројем, од шест до двадесет партнера.

Проучавањем квалитета ових веза, у којима се остварује полни контакт, запажено је да су скоро све испитанице (97,7 посто) доживеле сексуално искуство у стабилним везама. Осим тога, свака трећа адолесценткиња је полне односе остварила и у површној, краткотрајној вези (35,0 посто), приликом првог сусрета с непознатом особом 5,7 посто, а 10,3 посто с партнером који је од ње био десет и више година старији.

Контрацепција коју су девојке надуже користиле најчешће је био метод прекинутог сношаја (54,3 посто), затим кондом (34,3 посто), хормонска контрацепција (10,7 посто), док је спермициде примењивао најмањи број адолесценткиња (0,7 посто). С новим сексуалним партнером кондом је користила само половина девојака (55,6 посто). Свака четврта девојка је у оваквим ситуацијама кондом примењивала нередовно (24,7 посто), а 19,7 посто га уопште није користиле.

Временски интервал од првог полног односа до прве посете гинекологу износио је: до 6 месеци код 43,3 посто испитаница, 6-12 месеци код 25,7 посто, а 1-3 године код 31,0 посто девојака.

Разлози првог обраћања гинекологу били су: сумња на полнопреносиву инфекцију (22,0 посто), страх од трудноће (22,0 посто), болови, крвавање, запаљење унутрашњих гениталних органа (18,3 посто), редовни гинеколошки преглед (19,4 посто) и жеља да се користи контрацепција (18,3 посто).

Нежељена трудноћа се догодила свакој шестој испитаници (16,0 посто). С једним намерним прекидом трудноће било је 14,4 посто, с два 1,3 посто, а с три 0,3 посто девојака. Хламидијска инфекција гениталних органа дијагностикована је код 30,3 посто адолесценткиња.

Испитанице сматрају да би најбољи начини популаризације контрацепције били увођење наставе сексуалног образовања у школе (51,0 посто) и ширење информација о контрацепцији путем средстава јавног информисања (33,3 посто). Знатно мањи број адолесценткиња је предложио јачање улоге родитеља (6,3 посто), ангажовање здравствених радника (5,7 посто) или ангажовање вршњака, еманципацију девојака и већи избор контрацепцијских средстава на тржишту (укупно 2,4 посто), док 1,3 посто испитаница нема одговор или сматра да је популаризација контрацепције немогућа.

Да би редовно посећивале саветовалиште за мла-

де, испитаницама је најважније да лекар посвећује више времена и стрпљења за разговор (91,3 посто), затим да је гинеколог женског пола (36,7 посто), као и да је остало здравствено особље љубазно (21,3 посто). Чиниоци од мањег значаја су: кратак боравак у чекаоници (16,7 посто), групни разговори о сексу и контрацепцији (15,0 посто), млада животна доб здравствених радника (6,7 посто), да су посетиоци само млади парови (6,3 посто), а затим, укључивање младића у саветовање о контрацепцији (4,3 посто) и стручност лекара који ради у саветовалишту (1,7 посто).

Чешћој примени кондома међу младима допринели би: бољи квалитет кондома (54,0 посто), постављање аутомата за кондоме (15,6 посто), боља информисаност о значају примене кондома путем средстава јавног информисања (10,0 посто), да је кондом атрактиван (7,0 посто), да је бесплатан (6,7 посто), а знатно ређе универзална доступност кондома (1,0 посто). Да је прихватање кондома немогуће сматра 3,7 посто адолесценткиња, док 2,0 посто нема одговор на ово питање.

ДИСКУСИЈА

Током последњих деценија у скоро свим земљама Европе и САД, као и у појединим земљама бившег Совјетског Савеза, региструје се пораст учесталости сексуалне активности адолесцената [2, 3].

Резултати Националне комисије о репродуктивном здрављу адолесцената показују да 56 посто девојака и 73 посто младића у САД почну са сексуалном активношћу пре навршене 18. године живота [3]. При томе, трећина младића и петина девојака прво полно искуство доживи пре 15. године живота [1].

Сазнања о сексуалном понашању адолесцената код нас су парцијална и заснивају се на испитивању одређених група младих особа. Према налазима студија које су се односиле на популацију сексуално активних адолесценткиња у Београду, а спроведене су 1982-1991. и 1995-1997. године, просечни узраст почетка сексуалне активности снижен је од 17,5 на 16,9 година [4, 5]. У овом испитивању свака десета девојка је први полни однос доживела у раној адолесценцији, односно пре навршене 15. године живота.

Сексуална активност у раном узрасту, односно пре навршене 16. године живота, повећава могућност адолесценткиња за инфекцију хуманим папилома-вирусом [6]. Добро је познато да постоји узрочно-последична веза између инфекције хуманим папилома-вирусом, сквамозне интраепителне лезије и карцинома грлића материце. У студији у којој је проучавана учесталост инфекције хуманим папилома-вирусом и сквамозне интраепителне неоплазије код особа женског пола у добним групама 15-19 година, 20-29 година и 30 и више година, установљено је да су највећем ризику за настанак ових промена изложене сексуално активне адолесцент-

киње. Учесталост инфекције хуманим папилома-вирусом била је већа код особа млађих од 20 година живота (14,6 посто) него код особа у доби 20-29 година (11,79 посто) и 30 и више година (8,43 посто). Сквамозна интраепителна неоплазија је, такође, била најчешћи налаз код адолесценткиња (3,77 посто), док је код особа старијих добних група била ређе запажена (20-29 година 3,49 посто; 30 и више година 1,27 посто) [7].

Ранији узраст почетка сексуалне активности има за последицу већи број сексуалних партнера током адолесценције. Према налазима студије о полном понашању адолесцената у САД, у групи испитаника који су прво сексуално искуство стекли пре 18. године живота, с два и више партнера је било 75 посто, а с четири и више партнера 45 посто ових особа. Код оних који су са сексуалном активношћу почели после 18. године, с више него једним партнером било је 20 посто, а с четири и више партнера само један посто особа [1].

У овом испитивању запажено је, такође, да су са знатно мањим бројем партнера биле испитанице које су са сексуалном активношћу почеле у 18. години живота или касније, и то с једним 68 посто, а с два и с три 32 посто. Код девојака које су први полни однос доживеле пре навршене 18. године живота број партнера је био већи, тако да је с једним партнером било само 19,8 посто девојака, с два и с три 47,2 посто, с четири и с пет 17,3 посто, а са шест и више 15,7 посто.

Познато је да у адолесцентном узрасту постоји и највећи ризик за усвајање модела промискуитетног понашања. Према испитивању које је спроведено у Агасти, млади у САД годишње остваре сексуални контакт просечно с 3,6 партнера, док је с једним сексуалним партнером током претходне године само 17 посто адолесцената [8].

Велики број девојака у Београду испољава, такође, склоност ка сексуалним контактима у површним, краткотрајним везама (35,0 посто), као и приликом првог сусрета с непознатом особом (5,7 посто). Честа промена партнера, као и полни односи с недовољно познатим особама, повећавају ризик за настанак инфекција преносивих полним актом, чиме је угрожено и репродукционо здравље ових адолесценткиња.

Према налазима нашег испитивања, вероватноћи за настанак поремећаја репродукционог здравља доприноси и чињеница да мали број девојака у Београду користи контрацепцију. При првом полном односу неки од метода спречавања зачећа применила је тек свака трећа девојка. И касније, током адолесценције, већина девојака примењује непоуздане методе контрацепције, попут прекинутог сношаја (54,3 посто). Кондом је метод избора сваке треће испитанице, а с новим сексуалним партнером користи га само половина девојака (55,6 посто).

У развијеним земљама света млади испољавају већи степен одговорности у полном понашању. Према резултатима Националне студије о развоју

породице у САД, учесталост коришћења контрацепције током првог полног односа, у току периода 1982-88. године, порасла је од 48 посто на 65 посто [8]. У Шведској, од 9000 испитаника на клиникама за младе, контрацепцију је при првом полном односу користило 75 посто особа оба пола [9].

Нарочито је у порасту интересовање младих особа за коришћење кондома. Ово је последица све бољег препознавања значаја примене кондома у превенцији болести преносивих полним актом. Познато је да је реч о обољењима чија распрострањеност у популацији адолесцената поприма размере епидемије. У САД је удео младих особа којима је кондом тренутно средство у контрацепцији, у периоду 1982-88. године, повећан од 21 посто на 33 посто [8]. Растућа учесталост коришћења кондома запажена је и међу адолесцентима у Холандији, где је у 1980. години ово било средство избора 20 посто младих особа, а у 1989. години га је примењивало 55 посто [10]. Адолесценти код нас често немају развијен позитиван однос према здрављу. На ово указује чињеница да временски интервал између првог полног односа и прве посете гинекологу код сваке треће испитанице износи преко годину дана (31,0 посто), као и да код 62,3 посто девојака разлози првог обраћања гинекологу упућују на могући развој поремећаја репродукционог здравља (трудноћа, полно-преносива болест, запаљење унутрашњих гениталних органа).

Да је фертилност младих особа угрожена потврђује и чињеница да је свака шеста девојка узраста 19 година у Београду искусила једну или више нежељених трудноћа (16,0 посто). Познато је да намерни прекид трудноће може да буде узрок запаљењу унутрашњих гениталних органа и стерилитету. Код адолесценткиња је, у поређењу с особама старије животне доби, учесталост компликација после абортуса већа, што се објашњава њиховим незавршеним биолошким развојем и недовољном заштитом од обољења преносивих полним актом у популацији младих. Учесталост секундарног стерилитета после намерног прекида трудноће код нулигравидних жена у Србији износи 14,4-22 посто [11].

У испитивању за потребе овог рада клица *Chlamydia trachomatis* откривена је у каналу цервикса утеруса код сваке треће адолесценткиње (30,3 посто). Адолесценти испољавају нарочиту осетљивост за настанак хламидијских инфекција гениталних органа и њихова учесталост код девојака адолесцентног узраста у различитим истраживањима износи 8-40 посто [12]. Полно-преносиве инфекције често су с веома оскудном симптоматологијом, па недијагностиковане могу годинама да трају у организму оболеле особе, доводећи до бројних поремећаја здравља, међу којима су за младе особе посебно значајни: хронично запаљење органа мале карлице, ектопијска трудноћа, стерилитет који настаје као последица оштећења јајовода и инфекција плода током трудноће и порођаја [13].

Постоје, ипак, бројне могућности да се репродукционо здравље младих особа заштити.

MEDICAL ASPECT OF ADOLESCENT SEXUALITY

K. SEDLECKY¹, A. MARKOVITSH², G. RAJIN¹

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

2. University Department of Obstetrics and Gynaecology, Belgrade

The increase of sexual activity among the adolescents has become a danger to their reproductive health.

The goal of this study was to explore sexual behaviour of young people, to establish risks that endanger their reproductive health, and to find out the ways to reduce the consequences of adolescent sexuality.

The study was conducted in the Mother and Child Health Care Institute of Serbia over a 2-year period. The sexual and reproductive behaviour, attitudes toward sexuality and contraception, as well as the prevalence rates of unintended pregnancy and Chlamydia trachomatis genital infections were analyzed in 300 sexually active adolescent females, aged 19 years.

The first sexual intercourse was in 16.9 years, in average. Less than one-third of the total number (31.3%) of these persons had contraceptive protection at the first intercourse; condom was most frequently used (28.3%). Motives for the initiation of sexual activity were: love (45.7%), curiosity (35.7%), physical attraction and passion (8.3%), peer pressure (5.0%), on the boyfriend's insistence (4.7%), need for love (0.3%) and without answer (0.3%). Two-thirds of adolescent females (63.7%) reported more than one partner, 21.7% more than three and 10.2% more than five sexual partners. Almost half of girls (40.7%) experienced sexual intercourse in casual acquaintance, and 10.3% with a 10 or more years older partner. Use of contraceptive methods during each sexual encounter was inconsistent and sporadic. More than half of adolescent females (54.3%) relied on traditional forms of contraception, like withdrawal of the phallus. Condom was the method of contraceptive choice in one-third (34.3%) of girls, "birth-control pill" in 10.7% and spermicides in 0.7% of subjects. With a new sexual partner condom was used regularly by 55.6% of adolescents; and the remaining percentage of girls used condom irregularly (24.7%), or never (19.7%). The time interval between the initiation of sexual activity and the first gynaecological examination was more than 6 months in 56.7% of cases, and from one to three years in 31.0% of tested adolescent females. The reasons for the first gynaecological visit were as follows: fear of getting pregnant (22.0%), suspicion of contracting a sexually transmitted disease (22.0%) and symptoms indicating a pelvic inflammatory disease (18.3%). Only one-third of girls (37.7%) had their first gynaecological examination as a reg-

ular control examination or to get some contraceptive advice.

During the adolescence unwanted pregnancy was noted in 16.0% of examined girls. One legal abortion had 14.4% of girls, two 1.3% and three 0.3% of adolescent females. Chlamydia trachomatis genital infection was found in 30.3% of girls.

In the girls' opinion the improved knowledge about sexuality, reproduction and contraception is the best way of popularizing contraception among youth. This could be done by introduction of sexual education in school programmes (51.0%) or through mass media (33.3%).

A successful health care service for young people should include: a gynaecologist who will have enough time and patience for an adolescent patient (91.3%); a female gynaecologist (36.7%); and a kind other health care workers (21.3%).

In order to increase the number of adolescents who will use a condom, the following measures are necessary: a better quality of condoms (54.0%), installation of condom machines (15.6%), mass media education programmes on the significance of the condom role in the prevention of sexually transmitted diseases (10.0%), attractive design of condoms (7.0%), free condoms (6.7%), and universal accessibility of condoms (1.0%).

The reproductive health of adolescent girls in Belgrade has been endangered by: their sexual behaviour, poor acceptance of healthy life styles, lack of responsibility in sexual relationships and high prevalence rates of unintended pregnancy and sexually transmitted diseases. Improvement of adolescent reproductive health could be achieved by: educational programmes for adolescents about sexuality, reproduction and contraception; appropriate adolescent advisory health care services; and a better condom quality.

Key words: Adolescent females, reproductive health, sexual behaviour. (SRP ARH CELOK LEK).

KATARINA SEDLECKI

11070 BEOGRAD, Bulevar AVNOJ-a 115/4

Tel.: 011/145-142

Када је реч о популаризацији контрацепције, код адолесценткиња доминира мишљење да најбољи начин представља побољшање знања о различитим могућностима регулисања плодности, и то путем посебних програма сексуалног образовања у школама или путем средстава јавног информисања. У низу студија у свету закључено је да школа има изузетно велики потенцијал за ширење позитивних идеја у вези са сексуалношћу и одговорним понашањем полова међу адолесцентима [14]. Образовни систем великог броја земаља Европе и САД укључује неки од облика сексуалног васпитања

омладине. На младе особе од великог утицаја су и поруке у средствима јавног информисања. Када је реч о сексуалности, међутим, информисање је најчешће погрешно, с обзиром да медији пружају непотпуну и лажну, а за младе и незреле особе завољиву представу овог сложеног и значајног феномена, без указивања на неопходност одговорног понашања полова [1, 5].

Према налазима овог испитивања, да би редовно посећивале саветовалиште за младе девојкама су најважнији приступ и особине лекара. Овакав став адолесценткиња одражава како отвореност младе

особе за нова знања о релевантним питањима о сексуалности, тако и развијено осећање поверења према лекару и жељу за поверавањем, а такође и спремност да у разговору са стручном особом измени ставове у вези с понашањем полова.

Испитане адолесценткиње сматрају да постоје начини да се повећа учесталост коришћења кондома у популацији младих особа. Највећи број девојка се залаже за побољшање квалитета кондома (54,0 посто). Овај одговор заступају испитанице које се боје механичког оштећења кондома, као и оне које због физичких сметњи не радо користе овај метод контрацепције. Побољшање квалитета кондома, као и обезбеђивање његове боље ефикасности у спречавању нежељене трудноће, зато, представљају мере које би највише допринеле порасту учесталости коришћења овог метода контрацепције у будућности.

ЗАКЉУЧАК

Репродукционо здравље адолесценткиња у Београду угрожавају: модел њиховог понашања полова, недовољан степен одговорности према сопственом здрављу, као и висока учесталост нежељених трудноћа и инфекција преносивих полним актом.

Мере које би могле да допринесу заштити здравља младих особа у овом домену су унапређење њиховог знања о сексуалности, остваривање доброг

контакта са здравственом службом и побољшање квалитета кондома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yarber WL, Parrilo A. Adolescents and sexually transmitted diseases. J Sch Health 1992;62:331-8.
2. Claquin P. A review of the health of adolescents in the CIS/CEE and the Baltic States. UNICEF, Geneva 1997.
3. Felice ME, Feinstein RA, Fisher MM, Kaplan DW, Olmedo LF, Rome ES et al. Adolescent pregnancy - current trends and issues: 1998. Pediatrics 1999;103(2):516-20.
4. Mijanović D. Regulacija fertiliteta u adolescentnom uzrastu. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta, Novi Sad 1995.
5. Sedlecki K. Značaj ispitivanja cervicitisa čiji je uzročnik C. trachomatis u seksualno aktivnih adolescentkinja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1999.
6. Shew ML, Fortenberry JD, Miles P. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human Papillomavirus infection. J Pediatr 1994;125:661-6.
7. Mount SL, Papillo JL. A study of 10 296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in Northern New England. Pediatrics 1999;103(3):539-45.
8. Santelli JS, Beilenson P. Risk factors for adolescent sexual behavior, fertility and sexually transmitted diseases. J Sch Health 1992;62:271-9.
9. Tyden T, Norden L, Ruusuvaara L. Swedish adolescents' knowledge of sexually transmitted diseases and their attitudes to the condom. Midwifery 1991;7:25-30.
10. Dopperberg H. Contraception and sexually transmitted diseases: what can be done? Experiences and thoughts from the Netherlands. Br J Fam Plann 1993;18:123-5.
11. Rašević M. Ka razumevanju abortusa u Srbiji. Univerzitet u Beogradu, Institut društvenih nauka, Centar za demografska istraživanja, Beograd 1993.
12. Cates WJr, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 1991;64:1771-81.
13. Shafer MA. Sexually transmitted diseases in adolescents. In: Handsfield HH (ed). Pelvic Inflammatory Disease - Epidemiology, Etiology, Management, Complications. HP Publishing, New York 1990;27-32.
14. World Health Organization. Action for adolescent health - towards a common agenda. WHO/FRH/ADH/97.9, Geneva 1997.

Рукопис је достављен Уредништву 27. III 2000. године

ПРИКАЗИ КЊИГА

ХИРУРГИЈА ЗА СТУДЕНТЕ И ЛЕКАРЕ

Главни уредник: проф. др Драгослав М. Стевовић; издавач: „Савремена администрација“, Београд 2000 године; 1015 страница двобојног текста на формату А-4; преко 800 илустрација (слике, схеме, табеле); два индекса (индекс појмова с преко 1000 одредница и индекс имена); рецензенти: академик Живојин Бумбаширевић и проф др Зоран Б. Герзић, дописни члан САНУ.

„ХИРУРГИЈА ЗА СТУДЕНТЕ И ЛЕКАРЕ“, у редакцији професора др Драгослава М. Стевовића, представља значајно и дуго очекивано дело у нашој медицинској литератури. Оно је врло квалитетно штиво које одражава стручну и педагошку вредност аутора, наставника и сарадника Медицинског факултета Универзитета у Београду.

Текст је подељен у 14 одељака (Основе хирушког лечења, Траума, Трансплантациона хирургија, Хирушка онкологија, Ендоскопска хирургија, Специјална хирургија, Абдоминална хирургија, Неурохирургија, Урологија, Ортопедска хирургија, Коштано-зглобна трауматологија, Дечја хирургија,

Практичне вештине, Хирургија и Судска медицина) и 48 поглавља.

Књига је богато илустрована и опремљена с два индекса који знатно олакшавају њено коришћење. Врло обимна и разноводна материја је саопштена једноставним стилем и јасним језиком у коме се уочава настојање да се наш медицински језик у највећој мери ослободи страних речи и израза.

Уџбеник је методолошки и садржајно у потпуности усклађен с програмом наставе хирургије на Медицинском факултету Универзитета у Београду, а по композицији прати савремене светске уџбенике хирургије. Велики број аутора (121 аутор) који су признати стручњаци у својим областима, гарантује квалитет, веродостојност и критичност изложене материје која је одабиром нозолошких ентитета усмерена, пре свега, ка студентима медицине. Међутим, обиље научних знања и чињеница у овој књизи у знатној мери превазилази потребе образовања студената медицине. Због тога ће она бити врло корисно штиво и за све лекаре, као и за специјализанти различитих хирушких и других специјалности.

Зоран Б. Герзић

ДЕЛТА-ПЕПТИД СПАВАЊА И ЊЕГОВ УТИЦАЈ НА ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМ И СПЕКТРАЛНУ ГУСТИНУ СНАГЕ КОД ПАЦОВА С МЕТАФИТСКОМ ЕПИЛЕПСИЈОМ

Оливера СТАНОЈЛОВИЋ, Драгана ЖИВАНОВИЋ, Веселинка ШУШИЋ
Институт за физиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Студирани су ефекти делта-пептида спавања (ДСИП) на метафитом (*1-(1(3-isothiocyanatophenyl)-cyclohexyl) piperidine*) изазвану епилепсију код пацова. Животиње су подељене у групе: 1. Контролна; 2. Метафитом третирана (10 mg/kg); 3. Метафит плус делта-пептид спавања (1 mg/kg) - делта-пептид спавања је администриран после осам аудиогенних тестирања, када је метафитска епилепсија најинтензивнија; 4. Делта-пептид спавања (1 mg/kg). За извор звука коришћено је електрично звоно ($100 \pm 3 \text{ dB}$, 60 s) на један сат, за све време огледа и оцењивана је инциденција, интезитет и трајање конвулзивних компоненти епилепсије (трчање, клонична и тонична компонента). Електроенцефалогрфски записи у метафитској групи показују активности шиљак и шиљак-талас и повећану густину спектралне снаге, с пиком 8-10 сати после администрације. Делта-пептид спавања у дози од 1 mg/kg , делује као антиконвулзантно средство, редукује инциденцију, трајање, као и средњи интезитет конвулзије, и значајно повећава спектралну снагу у опсегу делта. Резултати указују да делта-пептид спавања може бити потенцијални антиепилепсијски лек у хуманој медицини.

Кључне речи: делта-пептид спавања, антиепилепсијско средство, метафит, електроенцефалограм. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Постоје заједничке одлике два феномена спавања и епилепсије, заправо, то су спонтани, поновљиви догађаји с хиперсинхронизацијом електроенцефалограма, где потенцијали електроенцефалограма веома личе на епилептиформне комплексе шиљак-талас, али спавање није епилепсија [1]. Спори синхронизовани таласи у електроенцефалограму, заједно с вретенима спавања, типичним за спороталасно спавање, фаворизују епилепсију [2], за разлику од спавања с брзим очним покретима, које представља антиепилепсијско стање у циклусу будност-спавање [3]. Монијер (*Monnier*) и сарасници [4] су изоловали супстанцију спавања из венске крви зеца код кога је спавање индуковано електричном стимулацијом таламичних једара. Због повећане активности у електроенцефалограму у опсегу делта ($1-4 \text{ Hz}$) супстанција је добила име делта-пептид спавања (*DSIP*). Деценијама се испитују дејства делта-пептида спавања: сомногена, неуроимунолошка [5] и терморегулациона, локомоторна [6], а у последње време интересантно је и антиепилепсијско дејство. Метафит је синтетисан [7] у циљу дизајнирања ковалентног маркера за фенциклидински (*PCP*) рецептор. Ова супстанција иреверзибилно се везује за јонски канал рецепторског комплекса *NMDA/PCP*, који има значајну улогу у епилептогенези. Везивањем метафита за јонотропни канал на рецептору *NMDA* повећава се инфлукс за јоне калцијума и натријума, настаје деполаризација и повећање ексцитабилности мозга, што у родената изазива аудиогену епилепсију [8].

Ми смо опсервисали у овом раду утицај природ-

ног, сомногеног делта-пептида спавања на метафитом изазвану аудиогену епилепсију код пацова, с циљем да испитамо могућност укључивања делта-пептида спавања у листу антиепилепсијских супстанција.

МЕТОД РАДА

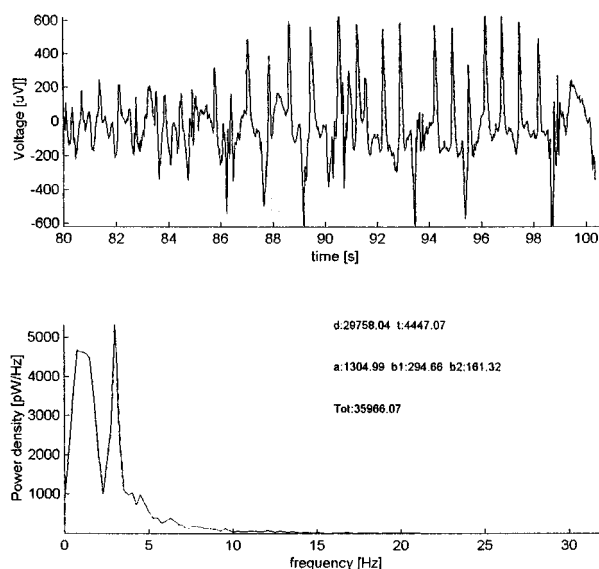
У огледима смо користили пацове Вистар-албино, мужјак, масе $180-220 \text{ g}$ и старости око 60 дана. Набављени су из Војномедицинске академије у Београду. Храна и вода су били доступни за све време огледа. Температура у лабораторији је одржавана константном ($22-24^\circ\text{C}$), док је циклус светло-тама регулисан на 12 сати, са светлим периодом од 9. до 21. сата. Аудиогена стимулација је остварена електричним звоном ($100 \pm 0,3 \text{ dB}$; 60 s) на један сат за све време огледа. За оцењивање интезитета аудиогене епилепсије коришћена је дескриптивна скала од нуле до три (0 = без одговора, 1 = трчање, 2 = клоничка епилепсија, и 3 = тоничка епилепсија). За непрекидно регистровање електроенцефалограма и спектралне густине снаге имплантиране су електроде у фронтални, паријетални и окципитални кортекс, у анестезији пентобарбиталом (50 mg/kg). Животиње су подељене у следеће групе: 1. контролна група ($n = 6$), третирана физиолошким раствором; 2. метафитом третирана (10 mg/kg ; $n = 12$); 3. метафит плус делта-пептид спавања (1 mg/kg ; $n = 14$), 4. делта-пептид спавања (1 mg/kg , $n = 6$). Супстанције су администриране системски, у инјекционом волумену $0,1 \text{ ml}$ (и.п.). Коришћен је класичан четвороканални електроенцефалограф (фирма Алвар), чији је излазни степен модификован, те су аналогни излазни сигнали доведени на улазно коло осмоканалне, 12-то битне *AD*-картице *PCL-711*, која је постављена у рачунар. За дигиталну аквизицију и обраду сигнала електро-

енцефалограма развијен је одговарајући софтвер, помоћу кога се сигнали електроенцефалограма трајно и континуисано бележе на хард-дизку рачунара. Добијене епохе су спектрално анализоване у математичком програму МАТЛАБ. Спектрална снага је у функцији секвенције (pW/Hz или $\mu V^2/Hz$). Супстанције које смо користили у овом огледу су метафит (*methanesulfonate*) и делта-пептид спавања (*Sigma-Aldrich, USA*).

РЕЗУЛТАТИ

У контролној групи под дејством аудиогене стимулације нема бихевиоралних ни електроенцефалографских промена.

У метафитској групи (10 mg/kg , и.п.), 30 до 60 минута после администрације настају иницијални и спорадични елементи епилепсије (изоловани шилци) који прогресирају у груписане шилке и комплексне шиллак-талас (Слика 1). На аудиогене стимулације број конвулзивних одговора се повећава, као и спектрална снага. После 8-10 сати од примене метафита настаје пик конвулзивне активност, који се оцењује према броју конвулзивних одговора (инциденција) и интензитету, док после 30 сати престаје конвулзија. На сликама 2, 3, 4 и 5 види се ток испо-



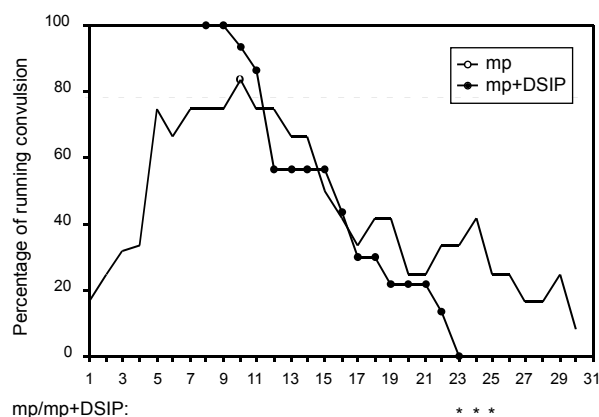
СЛИКА 1. Електроенцефалограм комплетног, моторног, епилепсијског одговора (градус 3) индукованог аудиогеном стимулацијом ($100 \pm 3\text{ dB}$, 60 s) у метафитом (ДСИП.) (10 mg/kg и.п.) третираних пацова.

Висока амплитуда и мала фреквенција синхронизованих шилка (1-4 Hz) (горе) и одговарајућа спектрална снага (доле), повећани су у метафитској епилепсији. Временска калибрација 0,5 s, калибрација амплитуде $100\text{ }\mu V$.

FIGURE 1. EEG record of complete motor seizure response (grade 3) induced by audiogenic stimulation ($100 \pm 3\text{ dB}$, 60 s) in a metaphit (10 mg/kg i.p.) treated rat.

High amplitude of low frequency synchronized spiking activity (1-4 Hz) (upper) and the corresponding power spectra (bottom) increase in the course of metaphit epilepsy. Time calibration 1 s, amplitude calibration $100\text{ }\mu V$.

љавања напада епилепсије у времену у групи метафит плус делта-пептид спавања. Све конвулзивне компоненте лагано се редукују 2-5 сати после инјекције делта-пептид спавања у односу на метафитску групу, са запаженим статистички значајним разликама: за трчање 23 сата ($p < 0,05$), 24 сата ($p < 0,05$) и 25 сати ($p < 0,05$) (Слика 2), за клоничку компоненту 24 сата ($p < 0,05$) и 25 сати ($p < 0,05$) (Слика 3) и за тоничку компоненту 19 сати ($p < 0,05$), 24 сата ($p < 0,05$) и 25 сати ($p < 0,05$) (Слика 4) после адми-

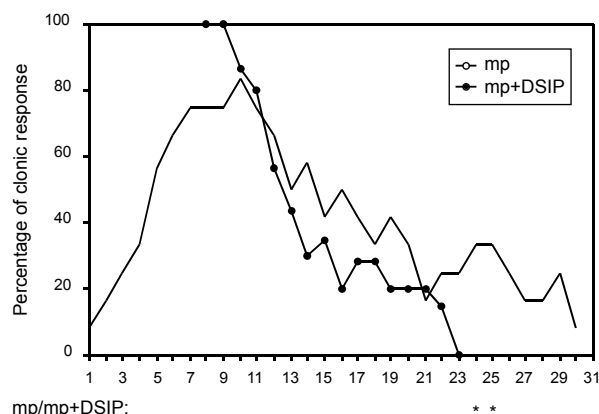


СЛИКА 2. Инциденција за трчање, компоненту метафитске епилепсије код пацова после администрације ДСИП (1 mg/kg , и.п.), (8 сати после метафита). Све животиње су излагане интензивном звуку у једночасовним интервалима после администрације.

y-оса = инциденција у процентима; x-оса = време (сати). Поређење између група метафит и метафит + ДСИП ($*p < 0,05$; $**p < 0,01$, Фишеров тест вероватноће).

FIGURE 2. Incidence of running component of metaphit-induced seizures followed by DSIP after 8 h (1 mg/kg , i.p.). All animals were exposed to an intense hourly intervals after the injection.

y axis = incidence in percentage; x axis = time (h). Comparison between metaphit and metaphit + DSIP group ($*p < 0,05$; $**p < 0,01$, Fisher's exact probability test).

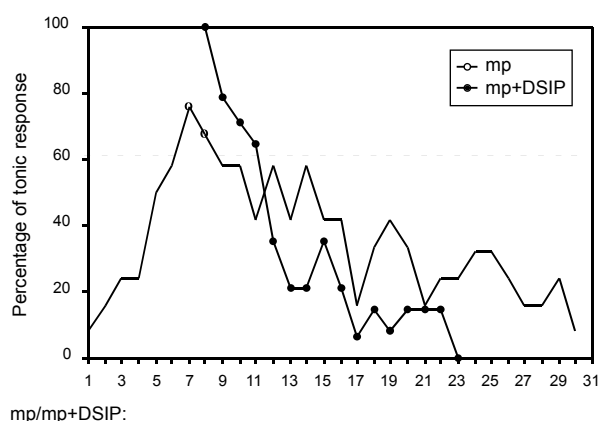


СЛИКА 3. Инциденција за клоничку компоненту метафитом индуковане епилепсије код пацова после администрације ДСИП. За детаље погледати слику 2.

FIGURE 3. Incidence of clonic component of metaphit-induced seizures followed by DSIP administration. For details see caption to Fig. 2.

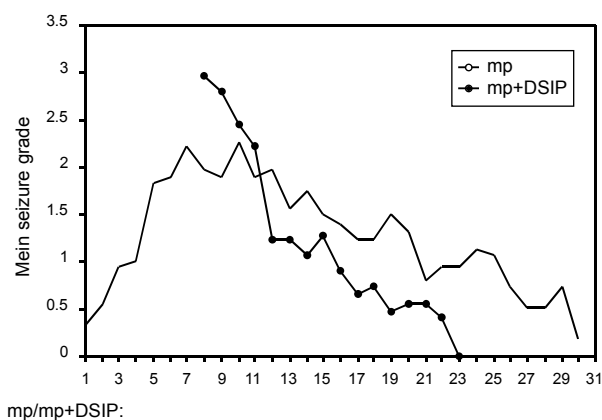
нистрации метафита. Средњи интензитет конвулзије (Слика 5) је такође редукван у групи метафит плус делта-пептид спавања у поређењу с метафитском групом и то 13 сати, 14 сати и 15 сати ($U = 10,50$, $p < 0,05$; $U = 10,50$, $p < 0,01$ и $U = 17,50$, $p < 0,05$) после администрације метафита.

Средње трајање појединих компоненти конвулзивног одговора је статистички значајно скраћено у



СЛИКА 4. Инциденција за тоничку компоненту метафитом индуковане епилепсије код пацова после администрације ДСИП. За детаље погледати слику 2.

FIGURE 4. Incidence of tonic component of metaphit-induced seizures followed by DSIP injection. For details see caption to Fig. 2.



СЛИКА 5. Временски ток ефекта ДСИП на средњи интензитет метафитом изазване епилепсије.

Интезитет епилепсије (изражен градусом) начињен је на основу дескриптивне скале од 0 до 3 (0 = без одговора; 1 = трчање; 2 = клоничка епилепсија; 3 = тоничка епилепсија). Поређење средњег интензитета напада између групе метафит и метафит+ДСИП: Крускал-Валисова једнофакторска анализа (ANOVA) и Ман Витнијев У-тест ($*p < 0,05$; $**p < 0,01$). За детаље погледати слику 2.

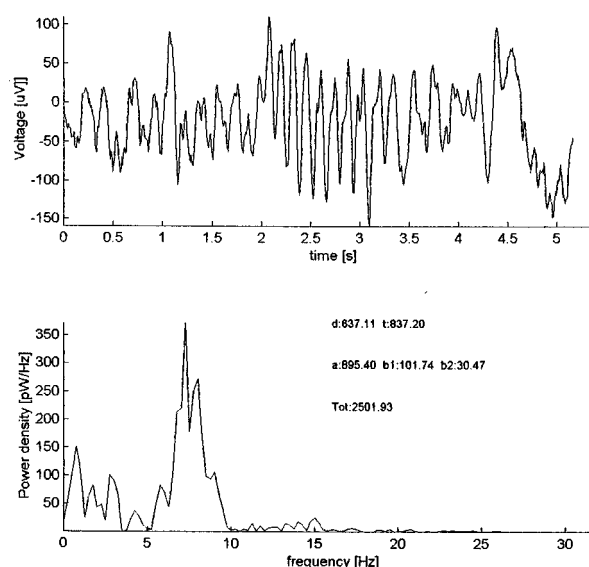
FIGURE 5. Time course of DSIP effects on mean seizure grade in metaphit-treated rats.

Severity of seizures (expressed as a seizure score) was determined by a descriptive rating scale ranging from 0-3 (0-no response; 1-wild running only; 2-clonic seizures; 3-tonic extension). Comparison of mean seizure grades between metaphit and metaphit+DSIP group: Kruskal-Wallis one-way ANOVA and Man Whitney U-test ($*p < 0,05$, $**p < 0,01$) For details see caption to Fig. 2.

групи метафит плус делта-пептид спавања у поређењу с метафитском групом, за трчање 11 сати, $F(8,53) = 21,05$; $p < 0,01$ и 14 сати, $F(8,40) = 4,51$, $p < 0,05$, док је трајање тоничке компоненте 13 сати после администрације метафита значајно краће, $F(8,29) = 6,90$, $p < 0,01$, у односу на метафитску групу. Статистички значајно повећање делта-спектра електроенцефалограма у групи делта-пептид спавања (1 mg/kg, и.п.) опсервирано је (Ман Витнијев У-тест) 2 сата ($p < 0,05$), 4 сата ($p < 0,05$), 5 сати ($p < 0,05$), 6 сати ($p < 0,05$), 7 сати ($p < 0,01$) и 11 сати ($p < 0,05$) после инјекције делта-пептид спавања. Комплекс шилак-талас типичан за метафитску епилепсију модификује се таласима велике амплитуде, 1-9 Hz (δ и θ) (Слика 6).

ДИСКУСИЈА

Постоје многа нерешена питања у вези с механизмом дејства делта-пептид спавања, као и рецептора за које се везује овај пептид, иако се о овом пептиду толико много зна. У нашим огледима системски је администриран делта-пептид спавања у дози од 1 mg/kg. У овој дози пептид повећава спектралну снагу таласа делта, број епизода спороталасног спавања и укупно трајање спавања у периоду од 12 сати,



СЛИКА 6. Снимци ЕЕГ код метафитом третираних пацова (10 mg/kg и.п.) после администрације ДСИП (1 mg/kg и.п.). Запазити високе амплитуде таласа у опсегу 1-9 Hz (делта и тета) и врло интензивну спектралну снагу (pW/Hz) која прекрива метафитом индукован комплекс шилак-талас.

Временска калибрација 0,5 s, калибрација амплитуде 100 μV .

FIGURE 6. Different EEG recordings in a metaphit-treated rat (10 mg/kg i.p.) after DSIP (1 mg/kg i.p.) administration. Note high amplitude waves in 1-9 Hz range (δ and θ) and a very intense power spectrum (pW/Hz) overlapping a sharp metaphit-induced spike-wave complex.

Time calibration 1 sec, amplitude calibration 100 μV

THE EFFECTS OF DELTA SLEEP-INDUCING PEPTIDE ON EEG AND POWER SPECTRA IN RATS WITH METAPHIT-INDUCED EPILEPSY

O. P. STANOJLOVITSH, D. P. ZHIVANOVITSH, V. T. SHUSHITSH

Department of Physiology, University School of Medicine, Belgrade

INTRADUCTION

Sleep has many common features with epilepsy (spontaneously, recurring event and EEG hypersynchrony including EEG potentials that look very similar to epileptiform sharp waves) [1]. Monnier et al. [4] reported the presence of a sleep-inducing factor inducing sleep with predominant EEG activity in the δ band (1-4 Hz), and it was the reason for the term delta sleep-inducing peptide (DSIP). Metaphit was synthesized by Rafferty et al. (1985) [7] and was shown to increase general brain excitability and induce audiogenic seizures in small rodents.

The effects of a natural somnogenic nonapeptide DSIP on metaphit-induced audiogenic epilepsy in rats were studied with the aim of shedding more light on answering the question whether DSIP could be included in the list of antiepileptic agents.

MATERIALS AND METHODS

Adult, 2-month-old male Wistar rats (170-200 g) were used. None of the animals screened for audiogenic susceptibility showed seizure activity. Audiogenic stimulation was used for 60 s using an electric bell (100 ± 3 dB 5-8 kHz). Rats were divided into four groups: 1. Control, saline-injected ($n = 6$); 2. metaphit administered (10 mg/kg; $n = 12$); 3. metaphit + DSIP (1 mg/kg), ($n = 14$) group, DSIP administered after 8th to investigate blocking effect on fully developed metaphit seizure. 4. DSIP alone (1 mg/kg, $n = 6$).

RESULTS

In control saline-injected animals AGS provoked no convulsive response. Metaphit injection produced after 30 min initial EEG changes in the form of synchronized spikes and fast high-voltage activity that are typical seizure manifestations, power spectra increased and became more intense in the period of sound onset and seizure events. Our results demonstrate that DSIP acted increasing the EEG output in the δ range and significantly elevated the mean power spectra in all checked experimental points. Besides, DSIP decreased the incidence and duration of convulsive component, as well as mean seizure grade in metaphit-induced seizures.

DISCUSSION

Metaphit induces a generalized, reflex epilepsy thus providing an experimental model of choice for the studies of the mechanism of epilepsy development and blockade of NMDA/PCP receptors. In our previous studies a competitive NMDA antagonist CPP [9] and a noncompetitive antagonist MK-801 [8] were used. Non-competitive, selective NMDA antagonists MK-801, PCP and ketamin expressed a partial agonist motor action (myoclonic jerks, ataxia and tremor of the whole body) in audiogenic epilepsy prone mice. DSIP produced no harmful effects even when overdosed or any effect over "normality" [4, 5]. DSIP has a capacity of suppressing various forms of convulsive activity in different animal species. It was suggested that it exerts an anticonvulsant action by influencing neurotransmitter (dopaminergic, adrenergic, GABA-ergic) and neuromodulator (peptidergic) brain systems [12, 13].

CONCLUSION

Our results, together with the fact that DSIP penetrates through the blood brain barrier after systemic administration and that overdoses of this natural peptide produce no harmful effects, strongly suggest that it could be an important therapeutic agent for the treatment of sleep disturbances. Also, our data demonstrating reduction in incidence, severity and duration of seizure components, suggest that this agent might be a suitable candidate as an antiepileptic drug.

Key words: Delta sleep-inducing peptide, epilepsy metaphit-induced, EEG. (SRP ARH CELOK LEK).

OLIVERA STANOJLOVIĆ

Institut za fiziologiju

Medicinski fakultet

11 000 Beograd, Višegradska 26/II

Tel.: 36-11-945, 36-11-278

e-mail: maxol@eunet.yu

која је статистички значајно већа у односу на контролне животиње. Делта-пептид спавања редукује инциденцију конвулзивних одговора, средњи интезитет метафитом изазване аудиогене епилепсије и трајање појединих конвулзивних компоненти.

Метафит везујући се за рецепторски комплекс *NMDA/PCP* индукује генерализовану, рефлексну епилепсију и представља погодан експерименталан модел за изучавање механизма епилепсије. Блокатори овог рецептора, компетитивни *NMDA* антагонисти *CPP*, *APH*, *APV* [9] или некомпетитивни *MK-801* [10], коришћени у претходним студијама, изазивају

вају многобројне и тешка фармаколошка нежељена дејства (миоклоничке грчеве, тремор [11], као и ротирање целог тела [12]). Насупрот њима делта-пептид спавања не производи нежељене ефекте, чак и у великим дозама. Делта-пептид спавања има неуромодулационо дејство, повећава концентрацију инхибиционог неуротрансмитера (*GABA*) и редукује ексцитацијске неуротрансмитере (глутамат и аспаратат) [13, 14]. Ми претпостављамо неспецифичну активност делта-пептида спавања на рецепторском комплексу *NMDA* у смислу да делта-пептид спавања редукује глутамат из пресинапсијских везикула,

што има за последицу смањен инфлукс јона калцијума (Ca^{++}) и синтезу азотног оксида (NO) (ретроградни „месенџер“) у постсинаптичком неурону и доводи до даљег смањења глутамата и неуропротекције.

Чињеница да делта-пептид спавања лако пролази крвно-мождану баријеру после системске администрације, као и да нису опсервисани нежељени ефекти после предозирања овог пептида, намеће идеју, заједно с нашим резултатима, о могућој кандидатури ове супстанције за антиепилепсијски лек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher RS. Animal models of the epilepsy. *Brain Res Rev* 1989;14:245-78.
2. Adrian ED, Moruyzi G. Impulses in the pyramidal tract. *J Physiol (London)* 1939;97:153-199.
3. Shouse MN, Siegel JM, Wu MF, Szymusiak Morrison AR. Mechanisms of seizure suppression during rapid-eye-movement (REM) sleep in cats. *Brain Res* 1989;505:271-82.
4. Monnier M, Dudler J, Gachter R, Schoenenberger GA. Delta-sleep inducing peptide (DSIP): EEG and motor activity in rabbits following intravenous administration. *Neurosci Lett* 1977;6:9-13.
5. Kruger JM, Karnovsky ML. Sleep as a neuroimmune phenomenon: A brief historical perspective. *Adv Neuroimmunol* 1995;5:5-12.
6. Yehuda S, Mostofsky DI. Circadian effect of β -endorphin, melatonin, DSIP and amphetamine on pentylentetrazole-induced seizures. *Peptides* 1993;14:203-5.
7. Rafferty RM, Mattson M, Jacobson AE, Rice KCA. Specific acylating agent for the [3H] phencyclidine receptors in rat brain. *FEBS Lett* 1985;181:318-22.
8. Šušić V, Reith MEA, Zloковић B, Lajtha A, Jacobson AE, Rice KC, Lipovac MN. Electroencephalographic characteristics of audiogenic seizures induced in metaphit-treated small rodents. *Epilepsia* 1991;32:783-9.
9. Živanović D, Šušić V, Stanojlović O. CPP blocks sound-induced seizures in metaphit-treated rats. *Med Sci Res* 1999;27:701-3.
10. Šušić VT, Marković O. Potentiation of metaphit-induced audiogenic seizures by REM sleep deprivation in rats. *Physiol Behav* 1993;54:331-8.
11. Chapman AG, Meldrum BS. Non competitive N-methyl-D-aspartate antagonists protect against sound-induced seizures in DBA/2 mice. *Eur J Pharmacol* 1989;166, 201-211.
12. Tricklebank MD, Singh L, Oles RJ, Preston C, Iversen SD. The behavioral effects of MK801: a comparison with antagonists acting non-competitively and competitively at the NMDA receptor. *Eur J Pharmacol* 1989;167, 127-135.
13. Shandra AA, Godlevskii LS, Mikhaleva II, Lobenko AA, Panenko AV, Mazarati AM. DSIP and its role in the epileptic activity modulation. *Physiol J (Russian)* 1993;79:16-30.
14. Mendzeritskii AM, Lisenko AB, Uskova NI, Samecki EA. The mechanism of the anticonvulsive effect of the DSIP under condition of elevated oxygen pressures. *Physiol J (Russian)* 1996;82:59-64.

Рукопис је достављен Уредништву 25. VIII 2000. године

ВЕСТИ

ПОВОДОМ 21. КЊИГЕ „ПРОБЛЕМИ У ПЕДИЈАТРИЈИ“

Прва књига едиције „Проблеми у педијатрији“ представљена је нашој медицинској јавности 1980. године. Проф. др Вукан Чуић, тадашњи директор Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије, у предговору је написао: „Верујем да ће ова књига, као и оне које ће уследити, допринети унапређењу дечјег здравља у нашој земљи и одржавању и подизању стандарда медицинске научне мисли“.

Издавање монографије није била спонтана акција лекара Института, већ је подстакнута понављаним захтевима бројних лекара да се предавања с Течајева за иновацију знања педијатара, традиционалне стручне манифестације Института, саопште и у писаној форми. Тако се група лекара Института, међу којима је мали број имао претходна искуства са издавањем стручних публикација, прихватила овог сложеног и одговорног посла који траје већ 21 годину.

Већ на почетку, наше амбиције нису биле мале. Желели смо да у погледу садржаја и по изгледу достигнемо ниво у свету познатог медицинског часописа „*Pediatric Clinics of North America*“. Отуда, зелене корице и златним словима исписан наслов књиге „Проблеми у педијатрији“. Сећања тешко допиру до далеке 1980. године, тако да се прецизно не може утврдити ко је кумовао називу едиције, који смо заволели, мада је било сугестија, углавном из наше куће, да би га требало променити.

У почетку је можда било колебања у погледу начина писања радова, али је убрзо преовладало мишљење да је најкорисније да они буду прегледни, односно да материју треба излагати на ревијалан начин, тако да представља синтезу савремених светских достигнућа и клиничког и научног искуства аутора који су их писали. Такође, усвојен је принцип да у књизи треба да буде обрађен што шири спектар теоријских и практичних педијатријских проблема с којима се сусрећу лекари у свакодневном раду, али да истовремено стручни и научни квалитет радова буде на завидној висини. Мада смо се трудили да задржимо критички однос према едицији и стално радили на њеном побољшању, свесни смо да у нашим књигама има и радова који нису увек и у потпуности испуњавали жељена мерила.

Током 21-годишњег рада имали смо стручну и моралну подршку и старијих и млађих колега Института, а посебан подстицај за рад и истрајност дао нам је др Димитрије Вуловић, наш учитељ, човек јединственог стручног и моралног интегритета, један од главних стубова наше редакције. Челни људи Института су увек налазили могућности за издавање монографије, чак и у периодима највеће материјалне оскудице. Они су прихватили и спроводили начело проф. Чуића да је свака инвестиција у знање лекара најкориснија од свих акција које се предузимају. Тако је едиција „Проблеми у педијатрији“ постала део Института, један од знакова препознавања наше установе.

Наставак на страници 128

УНУТРАШЊА ТОРАКАЛНА АРТЕРИЈА У РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈИ МИОКАРДА КОД БОЛЕСНИКА С ТЕШКО ОШТЕЋЕНОМ ФУНКЦИЈОМ ЛЕВЕ КОМОРЕ СРЦА

Миодраг С. ПЕРИЋ¹, Реик ХУСКИЋ¹, Синиша ГРАДИНАЦ¹,

Богдан КАПЕЛАК², Александар Н. НЕШКОВИЋ¹, Милован БОЈИЋ¹

1. Институт за Кардиоваскуларне болести “Дедиње”, Београд; 2. Институт за кардиологију Клинике за кардиоваскуларну хирургију и трансплатацију срца, Краков (Пољска)

КРАТАК САДРЖАЈ: Унутрашња торакална артерија се сматра супериорним графтом у ревакуларизацији миокарда, у поређењу с венским графтом, за највећи број болесника с исхемијском болешћу срца. Ипак, вредност овог графта за болесника с тешко оштећеном функцијом леве коморе срца (ејекциона фракција срца мања од 30 посто) још увек је дискутабилна. У периоду од новембра 1986. до марта 1999. године, код 2860 болесника смо у ревакуларизацији миокарда употребили леву унутрашњу торакалну артерију, саму или уз додатне венске графтове. Код 431 болесника је ејекциона фракција срца била мања од 30 посто (15,1 посто), просечно 25,7 посто (измерено ехокардиографски); било је 33 жена, 29 дијабетичних болесника, док је просечна старост у групи била $56,7 \pm 8,4$ година. Контролну групу испитаника чинило је 430 болесника, сличних преоперационих одлика, код којих су употребљени искључиво венски графтови. Операциони морталитет у групи с графтом артерије торакалис интерне био је 2,55 посто (11/431), а постоперациони морбидитет 7,4 посто (32/431). Просечно трајање хоспитализације било је 9,1 дан (од 7 до 32 дана). Није било разлике у операционим и постоперационим параметрима болесника (трајање примене вантелесног крвотока, исхемијско време, трајање механичке вентилације плућа, потреба за инотропном потпором, морталитет, морбидитет и трајање хоспитализације), у поређењу с групом болесника код којих су употребљени само венски графтови. Дугорочни резултати код 14 болесника с графтом артерије торакалис интерне, који су оперисани у периоду 1986-1992. године (период нагледања болесника од 6 до 12 година), показују очекивано преживљавање од 92,7 посто. Графт унутрашње торакалане артерије је веома добар и потпуно прихватљив избор у ревакуларизацији миокарда за групу болесника с тешко оштећеном функцијом леве коморе срца, поготово када се узме у обзир супериорност овог графта после дугорочног надгледања болесника. Зато сматрамо да овим болесницима не треба да буде ускраћена корист од добрих дугорочних резултата с графтом артерије торакалис интерне, поготово што су и рани резултати с овим графтом веома добри.

Кључне речи: графт артерије торакалис интерне, ревакуларизација миокарда. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

У највећем броју проспективних, рандомизованих студија тешко оштећена функција леве коморе срца представља независан предсказивач повећаног морталитета и морбидитета после ревакуларизације миокарда [1, 2]. Хируршко лечење у овој групи болесника значајно продужава време преживљавања и квалитет живота, у поређењу с групом медикаментно лечених болесника [1, 3], те је од великог значаја питање да ли би употреба артерије торакалис интерне у ревакуларизацији миокарда код оваквих болесника дала још боље резултате (краткорочно, а поготово дугорочно). Проспективних, рандомизованих студија за сада нема, али неки индиректни закључци могу се извући из великих студија, у којима се употреба артерије торакалис интерне показала супериорном у готово свим подгрупама болесника, укључујући и болеснике с тешко оштећеном функцијом леве коморе срца [4, 5]. Студије износе резултате 10 и 15 година после хируршке операције, из којих јасно произилази да употреба артерије торакалис интерне даје боље удаљене резултате. Неки ово још увек сматрају неприхватљивим,

уколико би овакав удаљени резултат био могућ по цену већег раног морталитета, који би био последица употребе артерије торакалис интерне.

Циљ ове студије је да се анализују рани и касни резултати употребе артерије торакалис интерне у ревакуларизацији миокарда код болесника код којих је преоперационо била тешко оштећена функција леве коморе срца, тј. с ејекцијом фракцијом срца мањом од 30 посто.

МЕТОД РАДА

У периоду 01.11.1986-31.03.1999. године, у Институту за кардиоваскуларне болести “Дедиње” у Београду урађено је 2860 операција хируршке ревакуларизације миокарда у којима је као графт употребљена артерија торакалис интерна, сама или с додатним венским графтовима. Код 431 болесника је преоперационо функција леве коморе срца била тешко оштећена. Мерило за тешко оштећену функцију леве коморе срца била је ехокардиографски процењена ејекциона фракција мања од 30 посто. Остале преоперационе одлике болесника у овој групи наведене су у табели 1. Ова група болесника је употребљена с групом од 430 болесника сличних преоперационих одлика (Табела 1), код којих су за ревакуларизацију миокарда употребљени искључиво венски графтови. Групе болесника су биле

сличних преоперационих одлика, а једина статистички значајна разлика је у броју поновних поступака ревакуларизације миокарда, којих је било више у групи с искључиво венским графтовима ($p = 0,001$). У периоду од 1986. до 1992. године, графт артерије торакалис интерне је коришћен код 14 болесника с тешко оштећеном функцијом леве коморе срца. Резултати код ових болесника су упоређени с резултатима 15 болесника оперисаних у истом периоду, код којих су употребљени искључиво венски графтови.

РЕЗУЛТАТИ

Рани морталитет (до 30 дана после интервенције) у групи с графтом артерије торакалис интерне био је 2,55 посто (11/431), док је морбидитет забележен код 32 болесника - 7,4 посто. У групи болесника код којих су коришћени искључиво венски графтови забележен је морталитет 3,25 посто (14/430) и морбидитет 6,7 посто (29/430). Структура узрока морталитета и морбидитета наведена је у табели 2. Трајање хоспитализације после хируршке операције у групи с артеријом торакалис интерном било је 9,1 дана (7 до 32), а у групи с венским графтовима 9,4 дана (8 до 38).

Интраоперациони и постоперациони показатељи од значаја за исход интервенције у обе групе нису се разликовали међу групама, осим обима постоперационе дренаже која је била знатно већа ($p < 0,00001$) у групи с артеријом торакалис интерном (Табела 3). Мултиваријантна анализа је показала да су независни предсказивачи нежељеног исхода: преоперациона појава периферне васкуларне болести ($\beta = 0,9$, $p = 0,02$) и трајање исхемијског ареста ($\beta = 0,02$, $p = 0,01$).

Касни резултати код болесника оперисаних у периоду 1986-1992. године (период надгледања болесника шест до 12 година), показали су актуелно време преживљавања 92,7 посто у групи с графтом артерије торакалис интерне и 88,9 посто у групи с венским графтовима.

ДИСКУСИЈА

Супериорна дугорочна проточност крви кроз графт артерије торакалис интерне довела је до његове широке примене у хируршкој ревакуларизацији миокарда. Ипак, неке студије су показале да проток крви кроз артерију торакалис интерну може бити недовољан при максималном физичком напрезању [6]. Још 1967. године, Грин (Green) и сарадници [7] нашли су да је проток крви (из слободног пресека 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 препарисање, клемовање, вазоактивне леко-

ТАБЕЛА 1. Преоперативне одлике болесника.

TABLE 1. Preoperative patients characteristics.

	С графтом ИТА With ITA graft N° = 431	Без графта ИТА Without ITA graft N° = 430	P
Просечна ЕФ (ехокардиографски) Average EF (echocardiography)	26.7 ± 5.3%	25.9 ± 7.7%	NS
Старост Age	56.7±8.4	58.1±9.2	NS
Женски пол Female gender	33 (7.6%)	38 (8.8%)	NS
Артеријска хипертензија Hypertension	382 (88.6%)	358 (83.2%)	NS
Хиперлиппротеинемија Hyperlipoproteinaemia	164 (38.0%)	177 (41.1%)	NS
Пушење дувана Smoking	303 (70.3%)	326 (75.8%)	NS
Дијабетес мелитус Mellitus	29 (6.7%)	34 (7.9%)	NS
Претходни ИМ (један или више) Previous MI (one or more)	406 (94.2%)	399 (92.8%)	NS
Периферна васкуларна болест Peripheral vascular disease	32 (7.4%)	37 (8.6%)	NS
NYHA класа III/IV NYHA functional class III/IV	388 (90.0%)	396 (92.1%)	NS
Поступак REDO REDO procedure	10 (2.3%)	33 (7.7%)	0.001

ИТА = артерија торакалис интерна; ЕФ = ејекциона фракција леве коморе срца; ИМ = инфаркт миокарда; REDO = поновна операција.

ITA = internal thoracic artery; EF = ejection fraction of the left ventricle; MI = myocardial infarction; REDO = Redo procedure; NYHA = New York Heart Association.

ве, тренутне хемодинамске услове, неспулзатилни проток крви током вантелесног крвотока итд. Ово су неки од разлога што се од графта артерије торакалис интерне не може очекивати “типичан” проток, већ сваки обим протока крви, од свега пар милилитара у минуту, па све до неке несвесне максималне величине. Проток после комплетирања анастомозе с коронарним крвним судом представља још сложенији проблем, јер се тада морају узети у обзир и показатељи реципијентног коронарног корита. Чак и ове величине треба узети условно, јер је реч о протоцима крви после одвајања од вантелесног крвотока, док је грудни кош још увек отворен. Неадекватан проток може узроковати хипоперфузију, “синдром малог минутног волумена” и арест срца [8]. Ово је нарочито често одмах после хируршке операције, те може бити погоршано применом вазопресорних лекова, који још могу смањити проток крви кроз артерију торакалис интерну [9]. Код болесника с преоперационо тешко оштећеном функцијом леве коморе срца, реално је очекивати повећану потребу за применом управо ових лекова, и то баш у оним фазама хируршке интервенције и непосредног постоперационог тока када је мишић срца највулнерабилнији. Још крајем 60-тих година прошлога века, појавиле су се прве студије о протоку крви кроз графт артерије торакалис интерне [10]. С обзиром на то да је временом интересовање за овај графт порасло, студије су проширене на дејство разних вазоактивних супстанција и улогу ендотела артерије торакалис интерне [11]. Суштина ових студија (на експерименталним животињама) била је да се испита значај уочене појаве да је базал-

ТАБЕЛА 2. Узрок mortalитета и морбидитета.
TABLE 2. Mortality and morbidity causes.

	С графтом ИТА With ITA graft N° = 431	Без графта ИТА Without ITA graft N° = 430	p
Морталитет Mortality	11 (2.55%)	14 (3.25%)	NS
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	3	4	
Конгестивна инсуфицијенција срца Congestive heart failure	2	3	
Цереброваскуларни инзулт Cerebrovascular insult	2	2	
Мултиорганска инсуфицијенција Multiorgan failure	3	3	
Остемијелитис стернума и сепса Osteomyelitis of the sternum and sepsis	1	2	
Морбидитет Morbidity	32 (7.4%)	29 (6.7%)	NS
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	5	5	
Цереброваскуларни инзулт Cerebrovascular insult	2	2	
Респирациона инсуфицијенција Respiratory insufficiency	8	6	
Исуфицијенција бубрега Renal insufficiency	3	4	
Инфекција ране Wound infection	4	3	
Дубока венска тромбоза Deep venous thrombosis	2	1	
Кављење у гастроинтестинум Gastrointestinal bleeding	2	2	
Малигни поремећаји рада срца Malignant cardiac arrhythmias	2	1	
Имплантација трајног ПМ Permanent PM implantation		1	
Пнеумоторакс Pneumothorax	4	3	
Трајање хоспитализације после хируршке интервенције (дани) Hospital stay (days)	9.1 (7-32)	9.4 (8-38)	NS

ИТА = Унутрашња торакална артерија; ПМ = пејсмејкер;
ITA - Internal thoracic artery; PM = pacemaker

ни (иницијални) проток крви кроз графт артерије торакалис интерне мањи него проток кроз венски графт, али и да је проток кроз артерију торакалис интерну променљив (било због спазма, коме је артерија торакалис интерна подложна, било због способности артерије торакалис интерне да свој проток прилагођава потребама васкуларног корита које снабдева) [12]. За разлику од венског графта, који се понаша углавном као пасивни проводник, артерија торакалис интерна је “живи графт” [13]. Међутим, осим предности коју носи могућност вазодилатације артерије торакалис интерне, постоји и опасност од спазма, што понекад може бити погубно. Ипак, доказано је да (у условима нормоволемије крви) адреналин, норадреналин и нитроглицерин повећавају проток крви кроз артерију торакалис интерну, док га натријум-нитропрусид смањује.

Управо обрнуто дејство ови лекови показују на венском графту [14]. Вазоконстрикциони лекови, дакле, не показују негативно дејство на проток кроз артерију торакалис интерну, али само у условима нормоволемије. Резултати студија на животињама (углавном на псима), не могу се директно применити на човека, с обзиром на то да је артерија торакалис интерна код пса просечног промера око 2,6 mm и да снабдева масу миокарда од око 250 g, док код човека артерија торакалис интерна, просечног промера око 2 mm, снабдева око 350 g мишића миокарда [15]. У студији Џонсона (Johnson) и сарадника [16] испитивани су болесници с просечном стенозом на предњој силазној грани леве коронарне артерије 87,5 посто. Њима су уграђени венски графтови или графт артерије торакалис интерне, или је учињена перкутана транслуминална ангиопластика, а после тога су подвргнути стресној сцинтиграфији с талијумом 201. Закључак студије је био да артерија торакалис интерна омогућује изванредан проток крви у тренутку максималних захтева миокарда, проток који је потпуно компарабилан протоку крви кроз венски графт, а бољи од протока крви после перкутане транслуминалне коронарне ангиопластике. Тиме је потврђен клинички утисак да се иницијално мањи проток крви кроз артерију торакалис интерну (у поређењу с венским графтом), временом повећава и постаје потпуно задовољавајући, чак и у ситуацијама максималних потреба миокарда.

Осим претходно реченог, од изузетног значаја је да ли артерија торакалис интерна целом својом дужином показује исту фармаколошку реактивност и да ли су проксимални и средњи сегменти артерије торакалис интерне “нереактивни, пасивни проводници” или нису. Студија Хеа (He) и сарадника из 1994. године [17] показала је по први пут да је реактивност артерије торакалис интерне различита дуж њеног тока. Највећу контрактилност је показао дистални део (на дејство норадреналина и ендотелина-један). Физиолошки већа контрактилност дисталног дела артерије торакалис интерне може бити од значаја у клинички граничним ситуацијама повећаних потреба миокарда, артеријске хипотензије и хипоперфузије, када се овај део може практично и затворити. Ово је разлог због кога треба избегавати употребу дисталног дела артерије торакалис интерне.

У студији Фризевинкела (Friesewinkel) и сарадника [18] показано је погоршање регионалне покретљивости зида леве коморе срца непосредно (до четири сата) после реваскуларизације миокарда с једном или обе артерије торакалис интерне (што није случај код реваскуларизације венским графтовима), па аутори указују на опрезност код болесника с “лошом левом комором срца”. Елефтериадес и сарадници [1] не налазе већи морталитет болесника с “лошом левом комором срца” код којих је употребљена као графт артерија торакалис интерна, али указују на много боље резултате код болесника који су хируршки оперисани селективно и нису пре ин-

ТАБЕЛА 3. Преоперативни и постоперативни показатељи од значаја за исход операције

TABLE 3. Preoperative and postoperative predictors of outcome.

	С графтом ИТА With ITA graft N° = 431	Без графта ИТА Without ITA graft N° = 430	P
Трајање вантелесног крвотока (минути) CPB time (minutes)	97.3±34.1	91.3±28.7	NS
Трајање исхемичног ареста (минути) Ischaemic arrest (minutes)	57.5±19.2	53.1±16.6	NS
Просечан број премошћења Average number of grafts	2.9±0.7 (1-5)	3.1±0.9 (1-5)	NS
Потпора инотропним лековима (>12 сати) Need for inotropic support (> 12h)	71 (16.5%)	88 (20.5%)	NS
Продужена механичка вентилација плућа (>36 сати) Prolonged mechanical ventilation (>36h)	34 (7.9%)	41 (9.5%)	NS
Постоперациона дренажа крви (ml) Postoperative drainage of blood (ml)	953±809	620±407	<0.00001
Употреба хомологне крви (јединице) Use of homologous blood (units)	6±1.4 (0-9)	1.3±0.8 (0-7)	NS
Реторакотомија Rethoracotomy	11 (2.5%)	8 (1.9%)	NS

CPB - cardiopulmonary bypass

тервенције захтевали боравак у јединицама за интензивну негу ради стабилизације хемодинамског стања. Жагаден (*Jagaden*) и сарадници [19], после 20 година искуства у ревакуларизацији миокарда код болесника с “лошом левом комором срца”, износе задовољавајуће резултате после рутинске употребе артерије торакалис интерне. Значајно боље резултате ови аутори налазе у групи у којој је, поред артерије торакалис интерне, употребљено и више венских графтова (операциони морталитет 2,6 посто према 7,6 посто, петогодишње преживљавање 88 посто према 71 посто, десетогодишње преживљавање 80 посто према 56 посто – $p < 0,02$), што се највероватније може приписати потпуној ревакуларизацији миокарда.

У нашој студији је ејекциона фракција срца била мања од 30 посто пре хируршке интервенције код 861 болесника; код 431 болесника уграђен је графт артерије торакалис интерне, а код 430 искључиво венски графтови. Међу овим групама болесника није било разлике у анализованим показатељима од значаја за исход хируршке интервенције. Употреба графта артерије торакалис интерне није довела до повећаног раног морталитета и морбидитета, у поређењу с болесницима код којих су у ревакуларизацији миокарда коришћени искључиво венски графтови. Оно што је најважније, употреба графта артерије торакалис интерне, код болесника оперисаних у периоду 1986-1992. године (период надгледања бо-

лесника од шест до 12 година), продужила је време преживљавања на чак 92,7 посто. Ипак, ово није било статистички значајно различито у поређењу с групом болесника којима су у ревакуларизацији миокарда уграђени само венски графтови (преживљавање 88,9 посто). Без обзира на релативно ограничен број болесника с периодом надгледања дужим од шест година, касне резултате можемо сматрати веома охрабрујућим.

ЗАКЉУЧАК

Употреба графта артерије торакалис интерне код болесника с тешко оштећеном функцијом леве коморе срца представља веома добру и потпуно прихватљиву могућност. Узимајући у обзир изванредне резултате овог и других испитивања, сматрамо да болесницима с тешко оштећеном функцијом леве коморе срца не треба да буде ускраћена дугорочна корист коју доноси употреба графта артерије торакалис интерне у директној хируршкој ревакуларизацији миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

- Elefteriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret BL. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *JACC* 1993;22:1411-7.
- Christakis GT, Weisel RD, Fremes SE. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1083-92.
- ACC/AHA TASK FORCE REPORT. Guidelines and indications for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Subcommittee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *JACC* 1991;17 (3):543-89.
- Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Stewart RW, Goormastic M, Williams et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival and other cardiac events. *N Engl J Med* 1986;314:1-6.
- Cameron A, Devis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts - effects on survival over a 15-year period. *N Engl J Med* 1996;334:216-19.
- Kawasuji M, Tedorio T, Takemura H, Sakakibara N, Taki J, Watanabe J. Flow capacities of arterial grafts for coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1993;56:957-62.
- Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968;5:443-50.
- Loop FD, Thomas JD. Hypoperfusion after arterial bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1993;56:812-13.
- Jett GK, Arcidi JM Jr, Dorsey LMA, Hatcher CR Jr, Guyton RA. Vasoactive drug effects on blood flow in internal mammary artery and saphenous vein grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:2-11.
- William-Olsson G, Otoya E, Ekstrom S. The initial flow in a myocardial vessel implant in the dog. *Scand J Cardiovasc Surg* 1968;2:200-2.
- Guyton RA. Vasoactive drugs effects on blood flow in internal mammary artery and saphenous vein graft. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1987;94:2-11.
- 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.
- Singh RN, Sosa JA. Internal mammary artery: a “live” conduit for coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:936-8.
- 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 Cardiovascular Surg* 1988;95:1059-66.
- Lee CN, Orszulak TA, Schaff HV, Kaye MP. Flow capacity of the canine internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:405-10.
- 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.
- He GW, Acuff TE, Yang CQ, Ryan WH, Mack MJ. Middle and proximal sections of the human internal mammary artery are not “passive conduits”. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:741-6.

USE OF INTERNAL THORACIC ARTERY FOR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN PATIENTS WITH SEVERELY DEPRESSED LEFT VENTRICULAR FUNCTION

M. S. PERITSH, R. HUSKITSH, S. GRADINAC, B. KAPELAK, A. N. NESHKOVITSH, M. BOJITSH

1. Dedinje Institute of Cardilogic Diseases, Belgrade; 2. Institute of Cardiology, Clinic of Cardiovascular Surgery and Heart Transplantation, Krakov (Poland)

INTRODUCTION

In most prospective, randomized studies, severely depressed left ventricular function is found to be the independent predictor of increased morbidity and mortality after myocardial revascularization [3]. Surgical treatment in this particular group of patients results in superior long-term results [1, 2]. Internal thoracic artery (ITA) is considered to be superior compared to venous grafts in myocardial revascularization for the majority of patients with ischaemic heart disease. However, its value in patients with already severely depressed left ventricular function ($EF \leq 30\%$) is still a matter of debate. There are no prospective, randomized studies, so far. In some studies it was shown that revascularization with ITA graft resulted in superior long-term results (10- and 15-year follow-up) in all subgroups of patients, including those with severely depressed left ventricular function [4, 5]. Some authors find it still unacceptable, if this result would be possible at the expense of higher early mortality (due to use of ITA). The purpose of this study is to analyze the early and long-term results of myocardial revascularization using ITA graft in patients with severely depressed left ventricular function ($EF < 30\%$).

MATERIAL AND METHODS

Over the period from November 1986 through March 1999, 2860 pts have received ITA (alone or with additional vein grafts) for myocardial revascularization. In 431 pts EF was $\leq 30\%$ (15.1%), average EF being 25.7% (by echocardiography); 33 were women, 29 were diabetics, while average age was 56.7 ± 8.4 years. The control group consisted of 430 pts, with similar preoperative characteristics, who received vein grafts alone.

RESULTS

Operative mortality in the ITA group was 2.55% (11/431), and postoperative morbidity was 7.4% (32/431). In the group with vein grafts only the mortality was 3.25% (14/430) and morbidity 6.7% (29/430) - Table 2. The average postoperative hospital stay was 9.1 days (range 7 - 32). There was no difference in operative and postoperative parameters (extra-corporeal time, ischaemic time, duration of mechanical ventilation, need for inotropic support, mortality, morbidity and hospital stay) compared to the group with vein grafts alone, except for the blood drainage - significantly higher in the ITA group - $p < 0.00001$ - Table 3. Multivariate analysis showed that independent predictors of unfavorable outcome were the presence of peripheral vascular disease ($\beta - 0.9$; $p = 0.02$) and aortic cross-clamp time ($\beta - 0.02$; $p = 0.01$). Long-term results in 14 pts with ITA graft operated on from 1986 to

1992 (6-12 years of follow-up) showed the survival of 92.7%.

DISCUSSION

Superior long-term patency of ITA graft resulted in its practically routine use in myocardial revascularization. However, in some studies it was shown that ITA flow might be insufficient during the maximal effort [6]. This may result in hypoperfusion, low cardiac output syndrome and cardiac arrest. This frequently happens at the end of the operation, and may be accentuated with the use of vasopressors that can further decrease the ITA flow [9]. In patients with already severely depressed left ventricular function preoperatively, the use of vasopressors at the end of procedure when the myocardium may be quite vulnerable, is to be expected. Friesewinkel et al., [18] showed that there was an impairment of the regional contractility of the left ventricle early (up to 4 hours) after myocardial revascularization, when one or both ITA grafts were used. Since this was not the case if vein grafts were used, they advised to be careful in patients with "depressed left ventricular function". However, Elefteriades et al., [1] found no higher mortality in patients with "bad left ventricle" in whom ITA was used, but point out that patients with elective operation and without need for intensive care treatment preoperatively had much better outcome. Jagaden et al., [19] found very good results in these patients, after the routine use of ITA, during a 20-year follow-up.

In our study $EF \leq 30\%$ was present in 861 patients, 431 with ITA graft and 430 with vein grafts only. There was no difference between groups considering all possible preoperative and operative factors of importance for the outcome. We found no increased early morbidity and mortality in patients in whom ITA was used compared to patients with vein grafts only. In patients operated on from 1986-1992 (follow-up of 6-12 years), we noted the survival of 92.7%. This was not statistically different compared to patients with vein grafts (survival of 88.9%). Despite the small number of patients, we found these long-term results very encouraging.

CONCLUSION

ITA graft is a very good and absolutely acceptable choice in patients with severely damaged left ventricular function, particularly if we consider its long-term superiority. These pts should not be deprived of the long-term benefit of ITA graft, since early results are very good.

Key words: Coronary artery surgery, internal thoracic artery, severely depressed left ventricular function. (SRP ARH CELOK LEK).

18. Friesewinkel O, Sorg S, Eckel L, Beyersdorf F. Immediate postoperative recovery of regional wall motion after unilateral and bilateral internal mammary artery revascularization. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:395-9.

19. Jagaden O, De Gevigney G, Montagna P, Delahaye F, Eker A, Ossete J, et al. Late survival up to 20 years after isolated coronary bypass surgery using internal mammary artery in patients with severe left ventricular dysfunction. J Cardiovasc Surg 1994;35:129-34.

MIODRAG PERIĆ

Institut za kardiovaskularne bolesti. "Dedinje"
11000 Beograd

Рукопис је достављен Уредништву 1. VIII 2000. године

УТИЦАЈ ЦИЛАЗАПРИЛА НА СЕНЗИТИВНОСТ ПРЕМА ИНСУЛИНУ КОД БОЛЕСНИКА С ЕСЕНЦИЈАЛНОМ АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ

Драган МИЦИЋ¹, Љиљана БОЈОВИЋ²

1. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије, Београд;
2. Институт за фармакологију Медицинског факултета, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ: Резистенција на инсулин је стање у коме инсулин остварује мање дејство од очекиваног, биолошког дејства [2]. Резистенција на инсулин је један од могућих патофизиолошких механизма у настанку есенцијалне артеријске хипертензије. Досадашња искуства су показала да неки од инхибитора *ACE* побољшавају сензитивност на инсулин. Циљ наше студије је био да испитамо дејство примене лека цилазаприла на сензитивност на инсулин и ефективност гликозе код болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом. Проспективном клиничком студијом током 12 недеља анализовано је 24 болесника с благом и умереном есенцијалном артеријском хипертензијом пре примене цилазаприла и после примене. За процену периферне сензитивности на инсулин коришћен је интравенски тест *GTT* са симултаним узимањем узорака за гликемију и инсулинемију по методу минималног модела (програм *MINMOD*) с редукованим бројем узорака. У току терапије цилазаприлом настале су значајне промене сензитивности на инсулин ($Si = 1.70 \pm 1.29$ vs. $2.65 \pm 1.76 \times 10^{-4} \text{ min/mU/ml}$, $p < 0.05$). У закључку, после 12 недеља лечења цилазаприл значајно побољшава периферну сензитивност на инсулин, док је ефективност гликозе релативно непромењена.

Кључне речи: есенцијална артеријска хипертензија, резистенција на инсулин, цилазаприл. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Есенцијална артеријска хипертензија нема јасно дефинисане узроке, али се описује као мултифакторска болест. У њеној етиопатогенези учествује више чинилаца: поремећај активности система ренин-ангиотензин-алдостерон, поремећај активности система каликреин-простагландин, поремећај транспорта катјона (смањена активност *Na-K-ATP-aze*), поремећај аутономног нервног система и резистенција на инсулин.

У новије време, током последње деценије, на резистенцију на инсулин гледа се као на један од примарних процеса који води развоју есенцијалне артеријске хипертензије. Инсулинску резистенцију прати хиперинсулинемија као компензациона појава. Хиперинсулинемија може да узрокује есенцијалну артеријску хипертензију већим бројем претпостављених механизма: повећаном реасорпцијом натријума у бубрегу, активацијом симпатикусног нервног система, стимулацијом фактора растења (умножавања ћелија) или дејством на трансмембрански транспорт јона (повећаном активношћу пумпе *Na/H*, смањеном активношћу *Na-K-ATP-aze* или повећаном концентрацијом интрацелулног калцијума) [1, 2].

Могуће је и да резистенција инсулина *per se*, засад непознатим механизмима, узрокује настанак есенцијалне артеријске хипертензије [1].

Резистенција на инсулин се дефинише као стање у коме инсулин остварује мање дејство од очекиваног биолошког одговора [3].

Претпоставља се да је резистенција на инсулин у

есенцијалној артеријској хипертензији генетски условљена, непознатог порекла, иреверзибилна, метаболички специфична (претежно на скелетним мишићима) и компатибилна с пострецепторским дефектом у дејству инсулина [3, 4].

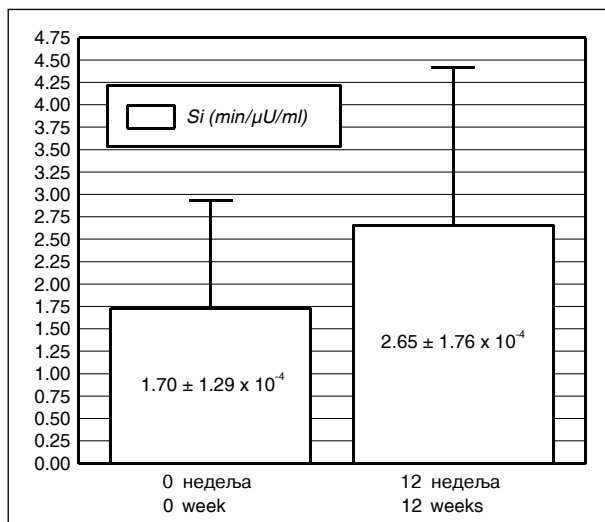
Бројни подаци показују да дуготрајна инхибиција система ренин-ангиотензин-алдостерон (*RAAS*) побољшава снижену периферну сензитивност на инсулин код хипертоничара, независно од варијација у структури великог броја инхибитора *ACE*. Инхибитори *ACE*, дугодељујући антагонист калцијума, амлодипин и блокатор алфа-један, буназосин, јесу антихипертензивне материје које могу да побољшају сензитивност на инсулин, због чега се препоручују код инсулин-резистентних стања [5]. Претпостављени механизми којима инхибитори *ACE* побољшавају сензитивност на инсулин су: потенцирање вазодилатационог дејства брадикинина, повећање протока крви у скелетним мишићима, повећање активности *Na-K-ATP-aze* и/или редукција симпатикусног тонууса [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био испитивање утицаја инхибитора *ACE* нове генерације, цилазаприла, на сензитивност на инсулин и ефективност гликозе код болесника с благом или умереном есенцијалном артеријском хипертензијом (хипертензија првог и другог степена) пре примене лека и после примене, у трајању од 12 недеља.

МЕТОД РАДА

Проспективном клиничком студијом анализовано је 24 болесника (15 мушкараца и 9 жена) с нормалном толеранцијом гликозе, старости између 20 и 55 година (просечне старости $53,24 \pm 6,60$ година) с величинама индекса масе тела $24,61 \pm 2,28 \text{ kg/m}^2$, с благом есенцијалном артеријском хипертензијом (првог степена) или умереном (другог степена) пре лечења цилазаприлом и после лечења.



ГРАФИКОН 1- Сензитивност на инсулин пре примене цилазаприла и после примене
GRAPH 1. Insuline sensitivity before and after cilazapril administration

Пре увођења цилазаприла сви болесници су прошли кроз период обуставе (период "wash out") антихипертензивне терапије, ако су претходно лечени, у трајању од две недеље.

На почетку истраживања ("нулта" недеља) свим болесницима је урађен интравенски тест *GTT* са симултаним узимањем узорка за гликемију и инсулинемију по методу минималног модела (програм *MINMOD*) и с редукованим бројем узорка [17]. (Минимални модел је математички модел којим се израчунава потрошња гликозе у периферним ткивима [18]).

Минимални модел захтева извођење трочасовног интравенског теста *GTT*. У "нултом" минуту даје се 300 mg/kg масе тела хипертоне, педесетпроцентне гликозе интравенски, током 1-2 минути. У 20. минуту се апликује интравенски $0,05 \text{ U/kg}$ инсулина у подлактицу супротне руке. У одређеним временским интервалима (0, 2, 4, 8, 10, 22, 30, 40, 50, 70, 90. и 180. минуту) сакупљају се узорци за мерење концентрације гликозе [17] (метод гликозо-оксидазе, mmol/L) и инсулина (*RIA*, *INEP*, mU/L) у крви. За обраду добијених резултата користи се програм *MINMOD*, који аутоматски решава диференцијалне једначине на основу унетих података о гликемији и инсулинемији, и израчунава индекс сензитивности на инсулин (*Si*) и ефективност гликозе (*Sg*) [8].

Сензитивност на инсулин представља меру осетљивости периферних ткива на дејство инсулина. Индекс сензитивности на инсулин, мерен минималним моделом, представља ефективност гликозе по јединици повећања количине инсулина. Просечне величине индекса сензитивности на инсулин код човека су $5,1\text{--}2,9 \times 10^{-4} \text{ min/μU/ml}$. Величине мање од доње просечне величине означавају резистенцију на инсулин. Ефективност гликозе (*Sg*) је независна потрошња гликозе од инсулина и обухвата ауторегу-

лационо дејство гликозе на стварање гликозе у јетри и независно преузимање гликозе од инсулина у периферним ткивима. Просечна величина ефективности гликозе је $0,036/\text{min}$ [8].

Интравенски тест *GTT* на описани начин је извођен у "нултој" и 12. недељи истраживања.

Тежина тела и величина индекса масе тела мерени су у "нултој" и 12. недељи. Индекс масе тела (*BMI*) представља количник тежине тела, изражене у килограма, и квадрата висине тела, изражене у метрима. У испитивање су укључене само нормално ухрањене особе (*BMI* до $24,9 \text{ kg/m}^2$) или с гојазношћу првог степена (*BMI* $\leq 28 \text{ kg/m}^2$).

Притисак крви је мерен конвенционим сфингоманомером, у седећем положају испитаника, сваке друге недеље. Артеријска хипертензија првог степена (блага артеријска хипертензија) дефинише се за систолни притисак од 140 до 159 mmHg и за дијастолни притисак од 90 до 99 mmHg . Артеријска хипертензија другог степена (умерена артеријска хипертензија) одликује се систолним притиском од 160 до 179 mmHg и дијастолним притиском од 100 до 109 mmHg . Систолни и дијастолни притисци мерени су у седећем положају испитаника у "нултој", 2, 4, 6, 8, 10. и 12. недељи.

Спроведена студија је била отвореног типа. Пре почетка студије сваком болеснику је објашњена сврха студије и његово учешће у истраживачким поступцима, при чему је сваки болесник добровољно пристао на учешће у студији.

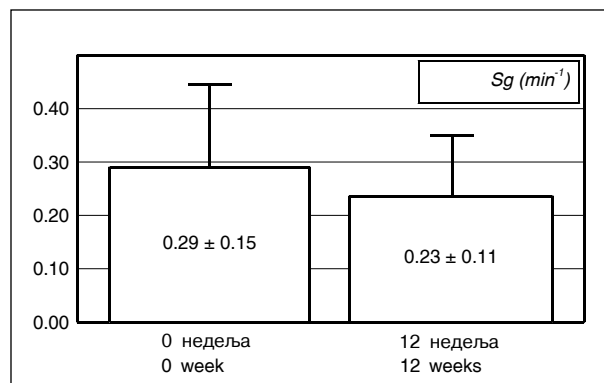
Почетна доза цилазаприла била је најмања препоручена антихипертензивна доза, $2,5 \text{ mg}$, с тим што је доза лека прва два дана износила $1,25 \text{ mg}$, због превенције хипотензивног дејства прве дозе. По потреби, доза је повећана на 5 mg , уколико почетном дозом није постигнута нормализација притиска крви.

Значајност разлике сензитивности на инсулин (*Si*) и ефективности гликозе (*Sg*) пре примене и после примене цилазаприла тестирана је Вилкоксоновим тестом.

Значајност промена систолног и дијастолног притиска тестирана је параметарском једнофакторском анализом варијансе (*ANOVA*).

РЕЗУЛТАТИ

Величине индекса сензитивности на инсулин код испитаника пре терапије цилазаприлом ($1,70 \pm 1,29 \times 10^{-4} \text{ min/μU/ml}$) указују на смањену периферну сензитивност на инсулин (Графикон 1 и табела 1). По досадашњем искуству аутора, наведени индекс сензи-



ГРАФИКОН 2. Ефективност гликозе пре примене цилазаприла и после примене
GRAPH 2. Glucose efficacy before and after cilazapril administration

тивности на инсулин одговара стањима која су праћена резистенцијом на инсулин.

Примена цилазаприла у трајању од 12 недеља довела је до значајног повећања индекса сензитивности на инсулин ($2,65 \pm 1,76 \times 10^{-4} \text{ min}/\mu\text{U}/\text{ml}$). Анализом индекса сензитивности у 12. недељи лечења утврђене су величине индекса споменутог параметра на доњој граници нормалних опсега за референтни метод (Табела 1 и графикон 1). Тестирањем значајности разлике у величинама сензитивности на инсулин Вилкоксоновим тестом код болесника, пре примене цилазаприла и после примене, регистровано је значајно побољшање периферне сензитивности на инсулин (Табела 2).

Величине ефективности гликозе се нису значајно промениле пре терапије цилазаприлом и после терапије ($0,29 \pm 0,15 \text{ vs. } 0,23 \pm 0,11/\text{min}$) (Табела 1 и графикон 2). У испитиваној групи није регистрована значајност разлике овог параметра током терапије (Табела 2).

За поређење величина систолног и дијастолног притиска у “нултој”, 2, 4, 6, 8, 10. и 12. недељи коришћена је параметарска једнофакторска анализа варијансе (ANOVA), која указује на статистички значајне разлике у измереним величинама притиска крви ($p < 0,01$) (Табела 3).

После тромесечне монотерапије цилазаприлом настале су значајне промене величина сензитивности на инсулин, нормализација нивоа притиска крви, уз релативну непромењеност ефективности гликозе.

ДИСКУСИЈА

На везу између резистенције на инсулин и есенцијалне артеријске хипертензије први је указао Велборн, испитујући 19 болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом, код којих су потврђени значајно виши нивои базних инсулинемија током теста GTT у поређењу с инсулинемијама 45 особа из контролне групе [9]. Применом кламп-поступка констатована је појава резистенције на инсулин код особа с есенцијалном артеријском хипертензијом [8]. Шу (Sheu) [10] је показао да је код болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом општењено инсулином стимулисано преузимање гликозе.

У каснијој фази разматрања повезаности два ентитета, претпоставило се да би веза између резистенције на инсулин и есенцијалне артеријске хипертензије могла да буде херeditарна. Показана је смањена сензитивност на инсулин код 70 потомака с позитивном породичном анамнезом за есенцијалану артеријску хипертензију, што указује на појаву резистенције на инсулин већ у претклиничкој фази код генетски предиспонованих особа [11], нарочито у првом степену сродства, независно од пола [12].

Линеарна корелација између резистенције на инсулин и есенцијалне артеријске хипертензије потврђена је током испитивања 143 хипертензивне особе и 51 нормотензивне особе [13].

ТАБЕЛА 1. Сензитивност на инсулин и ефективност гликозе код испитаника пре терапије цилазаприлом и после терапије

TABLE 1. Insuline sensitivity and glucose efficacy before and after cilazapril treatment

Мерења	n	X	min	max	SD	CV
Сензитивност на инсулин (0 недеља) Insulin sensitivity (0 week)	24	1.70	0.16	4.90	1.29	75.62
Сензитивност на инсулин (12 недеља) Insulin sensitivity (12 weeks)	24	2.65	0.23	7.76	1.76	66.47
Ефективност гликозе (0 недеља) Glucose efficacy (0 week)	24	0.29	0.10	0.84	0.15	51.54
Ефективност гликозе (12 недеља) Glucose efficacy (12 weeks)	24	0.23	0.11	0.48	0.11	46.72

ТАБЕЛА 2. Значајност разлике сензитивности на инсулин и ефективности гликозе током терапије цилазаприлом

TABLE 2. Difference between insulin sensitivity and glucose efficacy during cilazapril treatment

	N	T	Z	p(0 и 12n)
Сензитивност на инсулин (0 и 12н) Insulin sensitivity (0 and 12 weeks)	24	1	2.70	0.007 (S)
Ефективност гликозе (0 и 12н) Glucose efficacy (0 and 12 weeks)	24	20	0.770	44 (NS)

S = разлика је значајна, NS = разлика није значајна
S = significant; SN = not significant

ТАБЕЛА 3. Значајност разлике систолног и дијастолног притиска током тромесечне терапије

TABLE 3. Difference between systolic and diastolic pressure during a 3-month treatment

	0n	2n	4n	6n	8n	10n	12n	p
Систолни притисак Systolic pressure	166	162	159	158	156	152	149	< 0.01 (S)
Дијастолни притисак Diastolic pressure	102	99	95	95	91	87	85	< 0.01 (S)

S = разлика је значајна
S = significant

Код око 50 посто хипертоничних особа индекс сензитивности на инсулин се кретао у интервалу плус-минус једне стандардне девијације, што значи да је приближно код половине испитаника артеријска хипертензија удружена с резистенцијом на инсулин.

У студији која је имала за циљ испитивање преваљенције инсулинске резистенције и смањене толеранције гликозе, у групи од 98 хипертоничних особа, код 47 посто је показана резистенција на инсулин, док је код 35 посто потврђена смањена толеранција гликозе или тзв. дијабетогени тип криве гликемије [11].

Узрочно-последична веза између есенцијалне ар-

INFLUENCE OF CILAZAPRIL ON INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

D. MICITSH¹, LJ. BOJOVITSH²

1. Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pharmacology, School of Medicine, Kragujevac

Insulin resistance is defined as a state with decreased insulin utilisation in peripheral tissues, despite of different plasma insulin values. Insulin resistance is one of the postulated pathophysiological mechanisms that participates in the development of essential hypertension. Hyperinsulinaemia is considered as a compensatory feature of insulin resistance. There may be a few possible mechanisms by which hyperinsulinaemia affects blood pressure. Another possibility is that insulin resistance per se, by some uncertain mechanisms, causes essential hypertension [1, 5]. We evaluated insulin sensitivity in 24 patients with mild-to-moderate essential hypertension before and after cilazapril monotherapy during 12 weeks. Insulin sensitivity (Si) was assessed by minimal model test (MINMOD) using frequently sampled intra-

venous glucose tolerance test in 0 week and after 12 weeks of treatment. After a 12-week cilazapril treatment insulin sensitivity significantly increased, while glucose efficacy was relatively unchanged.

Key words: Essential hypertension, insulin resistance, cilazapril. (SRP ARH CELOK LEK).

DRAGAN MICIĆ

Institut za endokrinologiju, dijabetes
i bolesti metabolizma
11000 Beograd, Dr Subotića 13
Tel.: 656-527

теријске хипертензије и резистенције на инсулин није позната. Начелно, постоје три могућности:

- артеријска хипертензија узрокује резистенцију на инсулин и хиперинсулинемију;
- резистенција на инсулин и хиперинсулинемија узрокују артеријску хипертензију; или
- инсулинска резистенција и есенцијална артеријска хипертензија коегзистирају код истих особа, без познате узрочно-последичне везе [15].

Наши резултати показују да је код болесника, лечених цилазаприлом, настало високо статистички значајно побољшање периферне сензитивности на инсулин после 12 недеља лечења. Резултате сличне нашим добила је група јапанских истраживача, користећи алтернативни модел за процену сензитивности на инсулин, SSPG (*Steady State Plasma Glucose*). Група јапанских истраживача је мерила сензитивност на инсулин и утилизацију гликозе модификовним тестом SSPG са соматостатином код 10 мршавих хипертоничних особа, пре терапије цилазаприлом и после терапије, у трајању 15 недеља. Добијени резултати су поређени с резултатима 10 здравих добровољаца. Величине SSPG биле су знатно веће у групи хипертоничних особа пре терапије, што указује на резистенцију на инсулин; после примене цилазаприла знатно је побољшана сензитивност на инсулин [16,17].

Процењивањем утицаја цилазаприла на сензитивност на инсулин и толеранцију гликозе у групи хипертензивних испитаника, Феранини је показао да цилазаприл после 52 недеље побољшава сензитивност на инсулин, мерену кламп-поступком, и толеранцију гликозе, мерену тетсом GTT. После 12 недеља примене цилазаприла запажена је тенденција побољшања толеранције гликозе, док је сензитив-

ност остала непромењена, мерене истим методима [18].

Група холандских истраживача, са стручњацима из фармацеутске фирме Хофман-Ла Рош, спровела је душло-слепо пробу у испитивању утицаја цилазаприла и плацеба на метаболичке варијабле код 22 болесника с артеријском хипертензијом помоћу NI-IDDM, током осам недеља. У наведеном периоду нису забележене значајне промене концентрације базне гликемије, базне инсулинемије, као ни липида плазме [19].

ЗАКЉУЧАК

Цилазаприл, у дози од 2,5 до 5 mg, једанпут дневно, значајно побољшава периферну сензитивност инсулина ($p < 0,01$) после 12 недеља лечења.

После 12 недеља лечења цилазаприлом ефективност гликозе је релативно непромењена ($p > 0,05$).

Цилазаприл, инхибитор ACE нове генерације, због евидентног побољшања периферне сензитивности на инсулин и кинетике гликозе, може се препоручити као антихипертензивни лек болесницима код којих, уз артеријску хипертензију, постоји резистенција на инсулин и хиперинсулинемија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baba T, Neugebauer S. The link between insulin resistance and hypertension. *Drugs* 1994;47(3):383-404.
2. De Fronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NaDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetic Care* 1991;14:173-86.
3. Kahn C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism* 1978;27(12):1893-902.

4. Ferranini E. Insulin Resistance and Blood Pressure. U: Reaven G M, Laws A (Ured.) Insulin Resistance The Metabolic Syndrome X. Humana Press, Totowa, New Jersey 1999: 281-308.
5. Baron AD, Brechtel-Hook S, Johnson A et al. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. Hypertension 1993;21:129-35.
6. Santoro D, Natali A, Quinones-Galvan A et al. Mechanism of insulin resistance and possible pharmacological correction. Cardiovascular remodeling and its correction. 3rd International Symposium on Cilazapril, Munich 1991;6-7.
7. Coates PA, Ollerton RL, Luzio SD et al. Reduced sampling protocols in estimation of insulin sensitivity and glucose effectiveness using the minimal model in NIDDM. Diabetes, 1993;42:1636-41.
8. Micić D. Insulinska rezistencija. Medicinska knjiga, Beograd 1994.
9. An Updated Clinical Monograph: Ramace. Adis International, Chester 1994.
10. Sheu WH, Jong CY, Shieh SM et al. Hepatic insulin extraction and insulin clearance in patients with essential hypertension. Clin Exp Hypertens 1994;16(5):691-707.
11. Ohno Y, Suzuki H, Yamkawa H et al. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive o~sping of essential hypertensives :possible role of disturbed calcium metabolism. J Hypertens 1993;11(4):421-6.
12. Facchini F, Ida Chen YD, Clinkingbeard C et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and dyslipidemia in nonobese individuals with a family history of hypertension. Am J Hypertens 1992;5:694-9.
13. Lithell H. The effects of antihypertensive drug treatment on insulin resistance and lipid metabolism. Individualizing therapy for patients with hypertension and metabolic disorders. Melbourne 1994;16-7.
14. Stefikova K, Supstova V, Jakubovska et al. The prevalence of insulin resistance in essential hypertension. Cor Vasa 1993;35(2):71-4.
15. Salvati A, Brogi G, Di Legge V et al. The inter-relationship between insulin resistance and hypertension. Drugs 1993;46(2):149-59.
16. Tomiyama H, Kushio T, Abeta H et al. Kinins contribute to the improvement of insulin sensitivity during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor. Hypertension 1994;23:450-5.
17. Suzuki M, Ikebuchi M, Yokota C et al. Normalisation of insulin resistance in nonobese essential hypertension by cilazapril treatment. Clin and exper hypertens, 1995;17:1257-68.
18. Santoro D, Natali A, Palombo C et al. Effects of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on glucose tolerance and insulin sensitivity in essential hypertension. Hypertension 1992 20 (2): 181-191.
19. Cantucci A, Ferre C. Insulin resistance and essential hypertension: pathophysiology and therapeutic implications. J Hypertens 1992;10:9-15.

Рукопис је достављен Уредништву 15. VIII 2000. године

ВЕСТИ (Наставак са странице 118)

Уреднички посао обавља двадесетак лекара Института, укључујући и најмлађе колеге, који се за сада потписују као сарадници у редакцији. Озбиљност и одговорност које ови млади људи испољавају на послу уливају оптимизам и веру у дуги век ове едиције.

О рату између редакције и аутора да на време предају радове неће овога пута бити речи, јер је тај проблем опште познат и то не само у нашој средини. Ипак, морамо да истакнемо да неколико усмено саопштених радова из значајних области педијатрије, и поред упорних настојања, нисмо успели да објавимо.

У едицији „Проблеми у педијатрији“, укључујући и 21. књигу, до сада је објављено 559 радова на преко 7000 страница. Осим лекара Института, аутори радова су и бројни истакнути стручњаци других клиника, клиничко-болничких центара и института Медицинског факултета.

До скоро наша едиција није била званично категорисана, тако да је од стране појединаца, мада незванично, проглашавана зборником радова. Увек смо сматрали да „Проблеми у педијатрији“ припадају вишој стручно-научној категорији, имајући у виду пре свега, стручни ниво објављених радова, затим повезаност текста с литературом, сажетке радова на српском и енглеском језику, индекс појмова и рецензенте објављених радова - угледне професоре педијатрије. Одлуком Већа за последипломску наставу Медицинског факулте-

та у Београду од марта 2001. године едиција „Проблеми у педијатрији 2000“ је категорисана као књига намењена последипломском усавршавању лекара.

Поводом промоције 21. књиге „Проблеми у педијатрији“, која овом приликом излази у облику суплементске свеске часописа „Српски архив за целокупно лекарство“, посебно задовољство нам чини сазнање да је она нашла пут не само до клиничких и болничких библиотека, већ и до удаљених теренских установа и да је помогла многим нашим колегама у решавању бројних превентивних, епидемиолошких, дијагностичких и терапијских проблема.

Сарадња са издавачким кућама, Научном књигом и Медицинском књигом, а последњих седам година са Заводом за уџбенике и наставна средства, била је инзваредна. Уредници ових издавачких установа свесрдно су нам помогли у савлађивању многих тешкоћа на које смо наилазили у току издавања публикације.

На крају, није нескромно ако се каже да едиција „Проблеми у педијатрији“ већ годинама представља незаобилазно штиво за лекаре који се баве здравственом заштитом деце и омладине. Она свакако није достигла ниво „*Pediatric Clinics of North America*“, али је за наше лекаре била и остала један од главних извора информација о савременим достигнућима у педијатрији.

Боривој Марјановић

ПСЕУДОАРТРОЗЕ СКАФОИДНЕ КОСТИ УДРУЖЕНЕ С КОЛАПСОМ РУЧЈА: ФАКТОРИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА ИЗБОР ОПЕРАЦИОНОГ ПОСТУПКА

Драган МИРИЋ¹, Кенан СЕНОХРАДСКИ¹, Чедомир ВУЧЕТИЋ¹,
Зоран ЂОРЂЕВИЋ²

1. Институт за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије, Београд;

2. Институт за радиологију Војномедицинске академије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: У раду су анализирани резултати 40 хируршки лечених псеудоартроза скафоидне кости применом два операциона поступка. Код 18 (45 посто) болесника примењено је уметање трапезоидног кортексно-спонгиозног грефона с воларне стране, ради исправљања ангулационог деформитета скафоидне кости, док је код 22 (55 посто) болесника, такође с воларне стране, инсериран спонгиозни грефон, без тенденције исправљања деформитета. Евалуација резултата учињена је коришћењем објективне и субјективне скале бодовања. Просечно време постоперационог надгледања болесника било је 10,2 године. Корекција латералног интерскафоидног угла постигнута је код 23 (62 посто) болесника. Иако није добијена статистички значајна разлика у интензитету дегенерационих промена између групе код које је латерални интерскафоидни угао коригован и групе код које је заостао деформитет ($p > 0,05$), уочљиво је повећање интензитета дегенерационих промена с повећањем овог угла. Значајно је бољи резултат између ове две групе болесника у постигнутој јачини стиска шаке ($p < 0,05$) него у постигнутој покретљивости ручног зглоба ($p > 0,05$). Упоређујући резултате добијене објективним бодовањем ове две групе болесника, добијена је статистички значајна разлика ($p < 0,05$), док субјективним бодовањем није добијена статистичка значајност ($p > 0,05$). Мишљења смо да је код псеудоартроза скафоидне кости, које су удружене с колапсом ручја, оправдана примена хируршког метода инсерције трапезоидног кортексно-спонгиозног грефона с воларне стране, којом се реституише дужина и ангулациони деформитет скафоидне кости.

Кључне речи: псеудоартроза скафоидне кости, хируршко лечење, латерални интерскафоидни угао. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Преломи скафоидне кости су најчешће повреде ручја и представљају 60-70 посто учесталости свих повреда ручја [1]. Најчешће се дешавају код младих особа, а локализовани су најчешће на телу скафоидне кости, док је код деце ова врста прелома изузетно ретка. Упркос спроведеном третману, око 5 до 10 посто прелома скафоидне кости не зараста [2, 3]. У почетку су без клиничких симптома, али касније, већина, ако не и све псеудоартрозе, прогредирају толико да узрокују остеоартрозне промене, бол, као и смањење функционалности шаке.

Симптомске псеудоартрозе скафоидне кости се лече хируршки. Највећи број публикација фаворизује Руссов поступак предње спонгиопластике, код које се спонгиозни грефон јајастог облика упукује с воларне стране у претходно припремљен кавум, а остатак непопуњеног кавитета попуњава чиповима спонгиозне кости. Међутим, упркос сраслом прелому, ослабљена моторна снага шаке, бол и редуковани покрети могу да доведу до лоших функционалних резултата [2]. Овај поступак не може значајно да коригује осовински колапс ручја, јер код прелома праћених дислокацијом фрагмената или појавом коминуције воларног зида скафоидне кости, репозиција прелома ствара дефект клинастог облика с воларне стране, који захтева уметање грефона одгова-

рајућег облика. Инсерцирањем трапезоидног кортексно-спонгиозног грефона коригује се не само облик скафоидне кости, већ се реституише њена дужина, а истовремено се затежу олабављени лигаменти [4]. Уметање трапезоидног грефона с воларне стране скафоидне кости такође коригује дорзифлексију ос лунатума и спречава даљи колапс ручја.

У новије време се наглашава важност деформације и скраћења скафоидне кости као фактора који кинематику ручја чине дисфункционалном. Верује се да ће сваки деформитет нарушити архитектуру карпуса довољно да предиспонује развој дегенерационих промена и узрокује лоше функционе резултате [5, 6]. Скраћење скафоидне кости иницира одређени степен лаксацијетета интризичних лигамената ручја [4, 7], нарушавајући компликовану динамику карпуса [8], а туберкулум скафоидне кости се импактује насупротив стилоидног наставка радијуса, узрокујући болове и дегенерационе промене [9, 10].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је да се упоредном анализом евалуишу постоперациони анатомски и функционални резултати два хируршка метода, као и то да се нагласе фактори од значаја за избор операционог поступка.

МЕТОД РАДА

У раду је анализовано 40 хируршки лечених болесника због болне псеудартрозе скафоидне кости. Сви болесници су оперисани у Институту за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије у Београду, у периоду од 1977. до 1993. године. Мушког пола је било 37 (93 посто) болесника. Просечна старост болесника у време хируршке интервенције била је 27,1 година (од 16 до 55 година). Просечно време постоперационог надгледања болесника било је 10,2 године (од 6,9 до 22 године), а просечно време трајања псеудартрозе скафоидне кости 1,43 године (од 8 месеци до 15 година).

Од 14 (35 посто) болесника добијени су подаци да иницијално нису били лечени, односно да је прелом био превиђен. Остали су били лечени подлакатном имобилизацијом с имобилисаним палцем, у трајању просечно 12,2 недеље (од 5 до 28 недеља).

Бол је био изражен код свих испитаника. Од укупног броја болесника, њих три (8 посто), осим бола, жалили су се и на сметње услед смањене јачине стиска шаке, а један (3 посто), осим на бол, и на сметње због ограничене покретљивости. Просечна јачина стиска шаке повређеног ручја била је 60,7 посто од јачине стиска шаке неповређеног ручја, а просечни флексионо-екстензиони лук повређеног ручја 61,8 посто у односу на неповређено ручје.

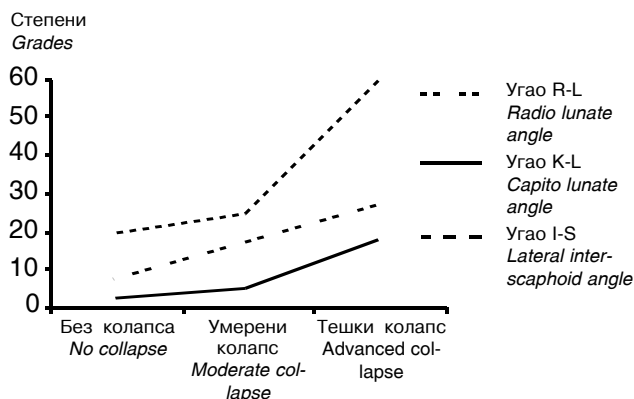
У односу на анатомску локализацију, прелом тела био је код 26 (65 посто), док прелом проксималног пола код 14 (35 посто) болесника.

Према методу лечења, болесници су подељени у две групе. Водећи рачуна о реституцији дужине скафоидне кости и исправљању ангулационог деформитета, прва група болесника, укупно 18 (45 посто), лечена је операционим методом по Фернандезу [11]. Због квалитета кортексног дела грефона, донорно место је била истострана криста илијачне кости. Другу групу чинили су болесници оперисани методом по Русу (*Russe*) [12], укупно њих 22 (55 посто). Спонгиозни грефон узиман је из дисталног дела радијуса. У оба метода коришћен је воларни приступ, а фиксација је постигнута с две паралелно пласиране Киришнорове игле. Постоперационо је апликована подлаткатна гипсана имобилизација с имобилисаним палцем. Анализован је, такође, утицај трајања имобилизације после хируршке операције на постигнуте функционе резултате.

Функциони и анатомски резултати лечења процењивани су по Кунијевом (*Cooney*) систему бодовања [13], који

ГРАФИКОН 1. Интезитет колапса ручја у односу на просечне интеркарпалне углове

GRAPH 1. Wrist collapse intensity regarding intercarpal average angles



обухвата две скале: објективну и субјективну (Табеле 1а и 1б). Скала објективног бодовања обухвата категорије које се традиционално користе за процену резултата остео-пластике скафоидне кости: тип зарастања, интезитет остеоартрозних промена, обим покретљивости ручног зглоба, те јачину стиска шаке. Скала субјективног бодовања заснива се на процени болесника о степену опоравка функције зглоба ручја, о модалитетима бола и ефектима смањене покретљивости, као и јачине стиска шаке. Такође, скала субјективног бодовања садржи и оцену задовољности болесника према резултатима хируршког лечења.

Анатомски резултати процењивани су на основу стандардних радиографија ручја у положају *РА*, профилу и полупрофилним снимцима. На профилним радиографијама зглоба ручја одређиван је латерални интерскафоидни угао, као и интезитет постоперационог колапса ручја на основу величина радио-лунатног и капито-лунатног угла. Ангулациони деформитет скафоидне кости сматран је израженим уколико је латерални интерскафоидни угао био једнак или већи од 46 степени. Без колапса ручја били су болесници код којих је радио-лунатни угао био мањи или једнак 10 степени, а капито-лунатни угао мањи или једнак 5 степени. Радио-лунатни угао од 11 до 25 степени, а капито-лунатни угао од 6 до 10 степени означавају су умереним колапсом, а тежак колапс подразумевао је радио-лунатни угао већи од 26 и капито-лунатни угао већи од 11 степени.

Од функционих резултата анализовали смо обим покретљивости зглоба ручја и јачину стиска шаке. Величина обима флексионо-екстензионог лука оперисаног ручја изражена је у процентима у односу на неоперисано ручје. Јачина стиска шаке оперисаног ручја такође је изражена у

ТАБЕЛА 1а. Скала објективног бодовања

TABLE 1a. Objective scale

Тип зарастања Type of union	
Несрастао прелом None	10p
Фиброзна псеудартроза Fibrous union	15 p
Парцијално коштано срастање Partial osseous union	20 p
Зарастао прелом Complete osseous union	25 p
Остеоартритис Osteoarthritis	
Генерализовани артритис ручја Complete	5 p
Напредовали артритис Advanced	10 p
Благи артритис Moderate	15 p
Рани артритис Early	20 p
Симетрична јачина стиска Equal to the other wrist	25 p
Без знакова артритиса None	0 p
Максимум могућих бодова Maximum possible score	100 p
Покретљивост (флексионо-екстензиони лук изражен у % у односу на неоперисану руку) Range of motion (flexion-extension arc-percentage of the arc of opposite hand)	
25-50%	10 p
51-75%	15 p
75-99%	20 p
Симетрична покретљивост Symmetrical to opposite hand	25 p
Јачина стиска шаке (изражена у % у односу на неоперисану руку) Grip strenght (percentage of uninvolved wrist)	
25-50%	10 p
51-75%	15 p
76-99%	20 p
Симетрична јачина стиска Equal to the other wrist	25 p
Максимум могућих бодова Maximum possible score	100 p

процентима у односу на јачину стиска шаке неоперисаног зглоба ручја.

РЕЗУЛТАТИ

Просечно време постоперационе имобилизације износило је 17,7 недеља (од 12 до 25 недеља). Код три болесника није срасло место остеопластике, и то код два (9 посто) оперисана Русевим методом и код једног (6 посто) Фернандезовом. Код сва три болесника су били знаци тешког колапса ручја пре хируршке интервенције, као и локализација прелома у нивоу проксималног пола. Ова три болесника су изузета из процене резултата лечења. Код једног од ова три болесника (оперисан поступком по Русеу) развила се фрагментација и колапс проксималног пола, те је настао последични развој генерализованог остеоартритиса ручја. Годину дана после хируршке операције урађена је артроредукција зглоба ручја.

Клиничку процену срастања места остеопластике чинили смо на основу палпационе безболности у пределу „анатомске бурмутице“, као и на основу безболности ручја приликом стрес-тестова. Радиографска оцена срастања места остеопластике била је налаз трабекула које прерастају преломну линију.

Код три (14 посто) болесника оперисаних Русевим методом, због интензивних болова и знакова дегенерационих промена радио-скафоидног компартмана и ушиљења стилоидног наставка радијуса, урађена је радијална стилоидектомија као друга интервенција.

Као остеофиксациони материјал користили смо две Киришерове игле, постављене дуж лонгитудиналне осовине скафоидне кости. Код пет (13 посто) болесника развила се реакција коже око игала, с црвенилом, али без знакова гнојног ексудата. Код свих пет, место остеопластике је срасло.

Статистички значајну повезаност показују постоперациони радио-лунатни и капито-лунатни углови с интензитетом колапса ручја ($p < 0,05$). Постоперационо, без колапса је било шест (30 посто) болесника оперисаних Русевим методом, док су знаци уме-

реног колапса карпуса били такође код шест, а знаци тешког колапса код осам (40 посто) болесника. По два (12 посто) болесника, оперисаних поступком по Фернандезу, била су у обе групе с колапсом ручја, а без колапса 13 (77 посто) болесника. Такође, добијена је статистички високозначајна корелација између ангулационог деформитета скафоидне кости и степена колапса ручја ($p < 0,01$) (Графикон 1).

Корекција латералног интерскафоидног угла постигнута је код 14 (82 посто) болесника оперисаних методом по Фернандезу, док у групи болесника оперисаних по Русевом поступку код девет (45 посто). Разлика је статистички значајна ($p < 0,05$).

Сви болесници у обе групе били су са знацима дегенерационих промена. Рани остеоартритис настао је код два (10 посто) болесника оперисаних Русевим методом, благи остеоартритис код шест (30 посто), а напредовали остеоартритис код 12 (60 по-

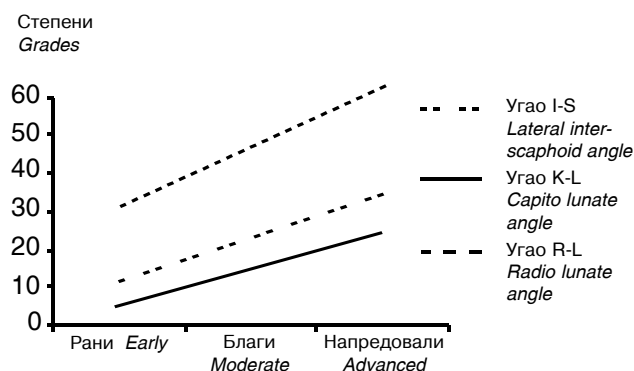
ТАБЕЛА 16. Скала субјективног бодовања

TABLE 1b. Subjective scale

Функција Function	
Ограничење свих активности Limitation of all activities	0 p
Немогућност да обавља било који посао Unable to return to any work	10 p
Немогућност да обавља претходни посао Unable to return to previous job	20 p
Способан да обавља претходни посао Able to return to previous job	30 p
Способан да обавља било који посао Resumed all activities	40 p
Бол Pain	
Потребни наркотици ради ублажавања бола Narcotic medication needed	0 p
Бол сваког дана Pain every day	6 p
Бол за време хватања или стиска шаке Pain during gripping or impact loading	10 p
Бол после тешког рада Ache after heavy work	16 p
Бол више од једном месечно Ache more than once a month	22 p
Бол једном месечно или мање Ache once a month or less	26 p
Без бола No pain	30 p
Покретљивост Range of motion	
Смањена покретљивост ограничава могућности Decrease limits performance	0 p
Смањена покретљивост не ограничава могућности Decrease does not limit performance	10 p
Јачина стиска шаке Grip strenght	
Смањена јачина ограничава могућности Decrease limits performance	0 p
Смањена јачина не ограничава могућности Decrease does not limit performance	10 p
Задовољност лечењем	
Лечење није довело до побољшања The operation improved not quality of life	0 p
Лечење је довело до побољшања The operation improved quality of life	10 p
Максимум могућих бодова Maximum possible score	100 p

ГРАФИКОН 2. Интензитет дегенерационих промена ручја у односу на интеркарпалне углове

GRAPH 2. Intensity of wrist artrosis regarding intercarpal average angles



сто). У групи болесника оперисаних поступком по Фернандезу, рани остеоартритис јавио се код осам (47 посто), благи код седам (42 посто), а напредовали остеоартритис код два (12 посто) болесника. Анализујући разлике у интезитету развијености дегенерационих промена показало се да нема статистички значајне разлике између два примењена хируршка поступка ($p > 0,05$). Такође, анализујући резултате латералног интерскафоидног угла, статистички не постоји значајна разлика у интезитету развијености дегенерационих промена између групе болесника којима је овај угао коригован и групе којој није коригован. Међутим, уочава се да је код интензивнијих дегенерационих промена латерални интерскафоидни угао већи. Код раног остеоартритиса просечан угао износио је 29,8 степени, код благог остеоартритиса 43 степена, а код напредовалог 57 степени (Графикон 2).

Бол се у постоперационом периоду најчешће јављао приликом физичког рада и то код шест (30 посто) болесника оперисаних Русевим методом и код четири (24 посто) оперисаних поступком по Фернандезу. Значајно је напоменути да је четири (20 посто) болесника, оперисаних Русевим методом, променило радно место због болова који су се јављали приликом физичке активности, а само један (6 посто) оперисан поступком по Фернандезу.

Постоперациона просечна јачина стиска шаке свих испитиваних болесника била је 75,2 посто од јачине стиска шаке неоперисаног ручја, у односу на 60,7 посто у преоперационом периоду. Знатно бољи проценат јачине стиска постигнут је у групи болесника хируршки оперисаних методом по Фернандезу (86,3 посто од јачине стиска шаке неоперисаног ручја), него у групи болесника оперисаних по методу Русеа (66 посто). Разлика је статистички значајна ($p < 0,05$) (Графикон 3).

Постоперациона покретљивост оперисаног ручја није се битно изменила. Просечна покретљивост повређеног ручја пре хируршке операције била је у односу на неоперисано ручје 61,8 посто, док је постоперациона покретљивост била 65,7 посто. Трајање постоперационе имобилизације није битно утицало на покретљивост ручја ($p > 0,05$).

Упоредјујући постигнуте објективно оцењене бодове групе болесника код којих је постоперационо латерални интерскафоидни угао био мањи или једнак 45 степени и групе болесника код којих је исти угао био преко 46 степени, добијена је статистички значајна разлика ($p < 0,05$), док код постигнутих субјективно процењених бодова, посматрајући групе болесника с коригованим и некоригованим латералним интерскафоидним углом, није добијена статистичка значајност ($p > 0,05$). Просечан збир објективно процењених бодова у групи болесника с коригованим латералним интерскафоидним углом био је 71,04 бода, а у групи болесника којима овај угао није коригован 63 бода. Просечни субјективно процењени бодови у групи болесника с коригованим интерскафоидним углом износили су 80,76 бодова, а

79,06 бодова у групи с повећаним интерскафоидним углом.

ДИСКУСИЈА

Постоје многи хируршки методи за дефинитивно решавање псеудоартрозе скафоидне кости, с процентом срастања константно високим, вишим од 80 посто [2]. Постигнути број срастања у нашој групи болесника после остеопластике псеудоартрозе скафоидне кости је 92,5 посто.

Постоперациона инциденција аваскуларне некрозе проксималног пола скафоидне кости настала је само код једног болесника и то на локализацији прелома у проксималној трећини. Воларни приступ скафоидној кости пружа више предности него радијални приступ. Олакшана је инсерција грџона с бољим увидом у проксимални пол и односе с ос луна-тум, а избегава се остеотомија стилоидног наставка радијуса.

Просечно време постоперационе имобилизације износило је 17,7 недеља, док трајање имобилизације није у корелацији с покретљивошћу ручја, као ни с анатомским резултатима. Знатно смањено трајање имобилизације омогућено је захваљујући примени компресивног остеосинтетског материјала, посебно специјално дизајниран Хербертов шраф, који знатно убрзава партиципацију радне активности. Осим очигледних предности које омогућава овај вид фиксације, помињу се тешкоће у апликовању вођице шрафа, затим интензивна дисекција меких ткива која може да компромитује крвоток скафоидне кости, као и интензивна компресија коју овај шраф узрокује, што може изазвати палмарну ангулацију и нарастање у непогодном положају скафоидне кости [14]. Остеосинтеза с две Кишнерове игле, постављене паралелно дуж лонгитудиналне осовине скафоидне кости, обезбеђује високи ниво срастања. Осим што се игле лако инсерирају, овај метод фиксације знатно поједностављује и смањује време трајања хируршке операције [15].

Остеотомија стилоидног наставка радијуса представља метод избора у отклањању бола услед развијених дегенерационих промена скафо-стилоидног компартмана. Код три (8 посто) наша болесника овај поступак је болесника потпуно ослободио од бола.

Нико од болесника у нашој групи болесника није био без знакова остеоартрозних промена.

Степен развијености дегенерационих промена показује да су артрозне промене најразвијеније у групи болесника с постоперационо некоригованим угловима и с колапсом ручја. Најчешћа локализација остеоартрозних промена била је у пределу радио-скафоидног, те скафотрапезијусног зглоба, практично код свих наших болесника. Утицај колапса ручја, као етиолошког фактора развоја дегенерационих промена, објашњава се тиме што лезије лигамената или лигаментни лаксацитет, услед лоше сраслог прелома или скраћености скафоидне кости, до-

NONUNION OF SCAPHOID BONE WITH CARPAL INSTABILITY: NEED OF CHOICE OF THE BEST OPERATIVE METHOD

D. MIRITSH¹, K. SENOHRADSKI¹, CH. VUCHETITSH¹, Z. DJORDJEVITSH²

1. Institute of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Radiology, Military Medical Academy, Belgrade

INTRODUCTION

The most common fracture involving the wrist is a fracture of the scaphoid bone [1], and only 5% to 10% of these fractures proceed to nonunion. Although not symptomatic initially, most (if not all) nonunions later produce a painful wrist with impaired function, clinically significant loss of motion, increased weakness and degenerative arthritis.

Nonunion of the scaphoid bone should be treated by open reduction and internal fixation. Many surgical procedures have been advocated to achieve union. Most widely used technique for the treatment of scaphoid nonunion was described by Russe [2], but this method may overcome the flexion deformity of the scaphoid and carpal deformities. The ununited scaphoid usually undergoes resorption of the fractures surfaces, principally over the anterolateral aspect of the fracture, so that the scaphoid becomes misshapen. The restoration of the exact length and form is enabled by insertion of a tight-fitting trapezoidal corticocancellous graft, a technique described by Fernandez [11].

AIM

We analysed the results of treatment of scaphoid nonunion utilized by two bone-grafting techniques and pointed out the need of choice of the best operative method.

METHODS

From 1977 to 1993, at the Institute of Orthopaedic Surgery and Traumatology in Belgrade, 40 patients were surgically treated for symptomatic nonunion of the scaphoid bone. The mean duration of follow-up was 10.2 years (range, from 6 to 22 years).

Eighteen (45%) patients were operated by Fernandez technique and 22 (55%) patients were operated using Russe's technique. Volar approach and Kirschner's wire fixation were performed in both operative methods.

We used two rating scales proposed by Cooney [13] to evaluate the results. Objective scale (Table 1a) included the radiographic appearance of the wrist, the range of motion and grip strength. Subjective scale (Table 1b) comprised function, pain perception of a decrease in performance because of limited motion or strength, and satisfaction. These scales were used to compare the objective and subjective results in patients who had postoperatively carpal collapse with the results in patients who had not such deformity.

RESULTS

The union rate was 92.5% in both methods. Russe's technique resulted in union in 20 (91%) of 22 cases with two ununited. Fernandez technique achieved union in 17 (94%) of 18 cases. Fracture union was determined by both clinical and roentgenographic examinations.

Correction of the lateral interscapoid angle was obtained in 14 (82%) patients operated by Fernandez technique and 9 (45%) patients operated by Russe's technique. Correction of dorsal tilt of the lunate were achieved in 6 (30%) patients operated by Russe's technique, and 13 (76.6%) patients operated by Fernandez technique. There was a highly significant correlation ($p < 0.01$) between increased deformity

of the scaphoid and extent of carpal collapse (Graph 1). Also, there was significant difference between two operative techniques regarding correction of lateral interscapoid angle ($p < 0.05$).

Arthrosis of the wrist was present in all patients. We could not demonstrate a significant difference ($p > 0.05$) between intensity of degenerative changes and increase of lateral interscapoid angle, but obviously, the large flexion deformity of the scaphoid the worse intensity of degenerative changes (Graph 2). The grip strength significantly increased after Fernandez technique ($p > 0.05$) (Graph 3), but wrist motion changed a little.

The average objective score was 71 points for the patients in whom the lateral interscapoid angle was 45 degrees or less, and 63 points for those in whom the angle was more than 45 degrees. This difference was significant ($p < 0.05$), but we could not demonstrate a significant difference between the two groups in terms of the average subjective score.

DISCUSSION

In our series, both procedures provided a high union rate [2]. In cases with severe scaphoid shortening and flexion deformity, Russe's procedure has proved to be insufficient to restore anatomic length and correction of carpal alignment [6,11,17].

Previous authors have reported that the progression in degenerative changes was slower in patients who had a lateral interscapoid angle less than 45 degrees [13]. Also, grip strength and range of motion increased in patients in whom flexion deformity of the scaphoid had been corrected [2, 4, 6, 16, 17]. Our study supports these findings, except results regarding the movement. We believe that this was due to postoperative scarring.

Discrepancy between the subjective and objective results may have been due to postoperative relief of pain obtained by increased carpal stability or decreased range of motion of the carpal joints due to postoperative scarring. If pain is relieved, patients readily adapt to the functional deficit of decreased range of motion.

We concluded that angulatory collapse of the scaphoid resulted in nonunion as well as malunion with secondary functional loss. Recognition and avoidance in acute fractures were important. When recognised late, volar wedge grafting appeared to be a satisfactory method of treatment.

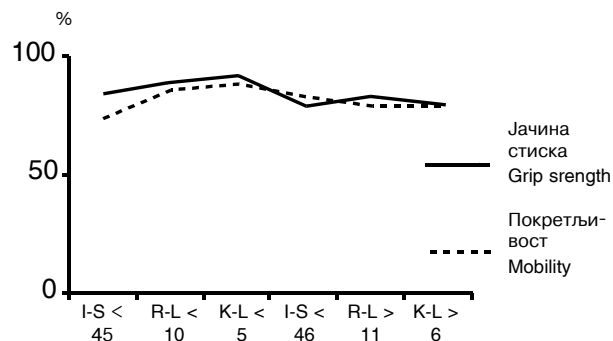
Key words: Pseudoarthrosis of the scaphoid, operative treatment, lateral interscapoid angle. (SRP ARH CELOK LEK).

DRAGAN M. MIRIĆ

Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Višegradska 26
Tel.: + 381/ 11/361 7777, lokal 3517
E-mail: midra@eunet.yu

ГРАФИКОН 3. Процентуалне величине јачине стиска шаке и покретљивости оперисаног ручја у односу на интеркарпални колапс ручја и латерални интерскафоидни угао

GRAPH 3. Percent of grip strenght and range of wrist flexion-extension of the contralateral side



води до инконгруентности артикулационих површина, што неизбежно нарушава компликовану динамику карпуса, индукујући појаву дегенерационих промена у проксималном или дисталном полу скафоидне кости, а често и на оба пола. Такође, наши резултати сугеришу и то да је прогресија развоја дегенерационих промена спорија код болесника с коригованим интеркарпалним угловима. Ране остеоартрозне промене настале су код десет (27 посто) болесника, с просечним временом надгледања осам година, и заступљености колапса ручја код четири (11 посто) болесника. Благе остеоартрозне промене настале су код 13 (35 посто) болесника, с просечним временом надгледања такође осам година, и с колапсом ручја код шест (46 посто) болесника. Напредовале дегенерационе промене настале су код 14 (38 посто) болесника, с просечним временом надгледања девет година, и заступљеношћу колапса ручја код 11 (79 посто) болесника.

Тегобе болесника (бол, перцепција, умањене перформансе јачине стиска шаке и ограничена покретљивост, те задовољност хируршким лечењем) показују статистички високозначајну повезаност с латералним интерскафоидним углом. Модалитети

бола су у нашој групи испитаника такође у статистички високозначајној повезаности с интензитетом дегенерационих промена ($p < 0,01$). С обзиром на локализацију појаве остеоартрозе у радиоскафоидном зглобу, практично код свих наших болесника, чини се сасвим оправдана стилоидектомија радијуса у отклањању бола. Смањена покретљивост ручја и ослабљена снага стиска шаке нису се у нашој групи болесника истицали као круцијални фактор у ограничавању свакодневног физичког рада.

Иако изврстан број аутора истиче у својим радовима да исправљање флексионог деформитета скафоидне кости утиче ка повећању покретљивости ручја [2, 4, 6, 16, 17], у нашој групи болесника нисмо могли да потврдимо такве резултате. Опсег покретљивости није битно повећан код болесника с исправљеним латералним интерскафоидним углом, а разлог за то налазимо у утицају постоперационог ожиљка.

Противречности у постигнутим резултатима субјективног и објективног бодовања могле би се објаснити смањеним болом после хируршке интервенције, што се вероватно постиже већом стабилношћу ручја или смањеном покретљивошћу услед утицаја постоперационог ожиљка. Уколико се бол смањи после хируршке операције, болесници се брзо адаптирају на функционо смањену покретљивост ручја. Само код десет посто болесника у нашој групи испитаника, смањена покретљивост је ограничавала радне активности у мањој мери.

ЗАКЉУЧАК

Имајући у виду чињеницу да је интензитет дегенерационих промена био најразвијенији у групи болесника с флексионим деформитетом скафоидне кости, као и то да је бол у директној зависности од остеоартрознах промена, мишљења смо да је код псеудоартроза скафоидне кости, удружених с колапсом ручја, оправдана примена хируршког операционог захвата у коме се инсеријом кортексно-спонгиозног грефона с воларне стране реституишу дужина и ангулациони деформитет скафоидне кости.

Рукопис је достављен Уредништву 20. VIII 2000. године

МЕШОВИТА СИСТЕМСКА БОЛЕСТ ВЕЗИВНОГ ТКИВА - ШАРПОВ СИНДРОМ

Јелена ДРАГИЧЕВИЋ¹, Василије ДРЕЦУН¹, Драган МИТРОВИЋ²,
Ђорђе ЈЕВТОВИЋ³, Мирјана БУКИЛИЦА¹, Отилија ВУЦЕЉА¹

1. Клиничко-болнички центар "Бежанијска коса", Београд;

2. Клиника за реуматологију и имунологију Војномедицинске академије, Београд;

3. Институт за инфективне и тропске болести, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Шарпов синдром је системска болест везивног ткива која је дефинисана специфичним антителом на рибонуклеопротеин. Кључни дијагностички критеријум је позитиван титар антинуклеарних антитела у мрљастом облику. Болест је примарно локализована на зглобовима, мишићима и кожи, али нема опште прихваћених дијагностичких мерила. Постоје амерички, мексички и јапански дијагностички критеријуми. У раду је представљен 18-годишњи мушкарац који испуњава Шарпове дијагностичке критеријуме. Болест се код овог болесника испољила на плеури и перикарду. Истичемо значај имунолошких тестова у етиолошкој дијагностици плеурних и перикардних инфламацијских ефузија код младих болесника, као и терапијске дилеме у лечењу ове болести. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Шарп (*Sharp*) је први пут описао мешовиту системску болест везивног ткива 1972. године као посебан клинички синдром [1].

Овај синдром одликују разноврсни симптоми и знаци болести, с елеметима за системски еритемски лупус, системску склерозу и миозитис.

Шарпов синдром је једини облик комбиноване системске болести везивног ткива који је дефинисан специфичним антителом усмереним ка рибонуклеопротеину [2].

У раду је приказан болесник који према клиничким појавама и имуносеролошким показатељима испуњава скоро сва мерила за Шарпов синдром, а разматрани су етиопатогенетски механизми, значај специфичних антитела усмерених ка рибонуклеопротеину и терапијски приступ особама оболелим од Шарповог синдрома.

Приказ болесника

Болесник, 18-годишњи мушкарац, ученик, примљен је у Клиничко-болнички центар "Бежанијска коса" у Одељење пулмологије због сувог кашља, високе температуре тела (до 40 степени), малаксалости, болова у проксималним мишићима насталим две седмице пре пријема у болницу, а пред сам пријем јавили су се пробаци у левој половини грудног коша. Амбулантно је лечен антибиотским лековима ширког спектра. Раније је био здрав; у породици није било сличних, нити других болести значајних за хередитет. У школском разреду влада епидемија инфективне мононуклеозе.

Физикалним прегледом откривена је фебрилност, знаци излива у плеури у доње две-трећине, лево; убрзан рад срца, фреквенције 100/min и веома тихи тонови; крвни притисак 120/80 mmHg. Десетог дана хоспитализације, обострано се на врату палпирају ситни лимфни чворови, док је остали соматски клинички налаз био нормалан. У лабораторијским анализама: позитивни неспецифични показатељи акутне фазе запаљења (SE 66 mm/h; фибриноген 7,0 g/L; неспецифичне промене беланчевина крви, га-

ма-глобулин 0,27 g/L; тромбоцитоза $579 \times 10^9/L$, која се одржавала у више наредних испитивања; леукоцити $7,3 \times 10^9/L$; еритроцити $4,14 \times 10^{12}/L$; пролазно повишени нивои трансаминаза и у серуму: AST 49-21 U/L, ALT 111-28 U/L. Остали биохемијски параметри крви и урина били су у границама референтних концентрација.

Из спутума је изолован *Haemophilus parainfluenzae* директном микроскопијом, а касније и налаз у култури по Левенштајну и Јенсену клице *Mycobacterium tuberculosis* био је негативан. Нађен је позитиван титар антитела на аденовирус (1/32, 1/16), респираторни синцицијални вирус (1/32, 1/16), вирус инфлуенце В (1/64), а нису нађена неутралишућа антитела на вирус *Coxsacki B1-B5* (1:16); реакција Паул-Бунел-Давидсон, као и антитела на вирус Епштајн-Бар, такође је била негативна. Нађене су повишене концентрације антитела IgG (24,48 g/L) и добијени позитивни налази криоглобулина и преципитирајућих циркулишућих имунских комплекса (720 mg/L), специфичних антитела на рибонуклеазу ($> 100 U/ml$) и флуоресцентни тест ANA с високим титром мрљастих антитела (1:5120), као и повећан ниво антитела против dsDNA (132 IU/ml). У плеурном пунктату налаз хипокомплементације C4 (0,10 g/L); резултати осталих серолошких тестова били су нормални. Електрокардиограм при пријему у болницу: синусни ритам фреквенције 100/min, нормограм, негативан талас T у D₃, aVF и свим прекордијалним одводима, бифазичан талас T у D₂, са сниженим амплитудама зупца R у свим прекордијалним одводима. При отпуста болесника из болнице: синусни ритам фреквенције 78/min, аплатисан талас T у D₃, aVF, инкомплетан блок десне гране (Слике 1 и 2). На снимку (РА) плућа видљив плеурни излив, лево, до предњег окрајка четвртог ребра, а при отпуста из болнице само у левом костофреничном синусу; на контролном прегледу је без плеурног излива (Слике 3 и 4).

У два наврата је учињена торакоцентеза и евакуисано 650 и 500 ml серохеморагичног ексудата у којем цитолошким прегледом нису виђене малигне ћелије, већ лимфоцити, мало гранулоцитних леукоцита; нивои комплемента C4 снижени и позитиван налаз мрљастих антитела ANA. Патохистолошки налаз биопсије паријеталне плеуре: *Pleuritis fibrinosa in stadio organisatione*. Одмах при пријему болесника у болницу урађен је преглед срца ултразвуком и иза задњег и латералног зида запажен је перикард-

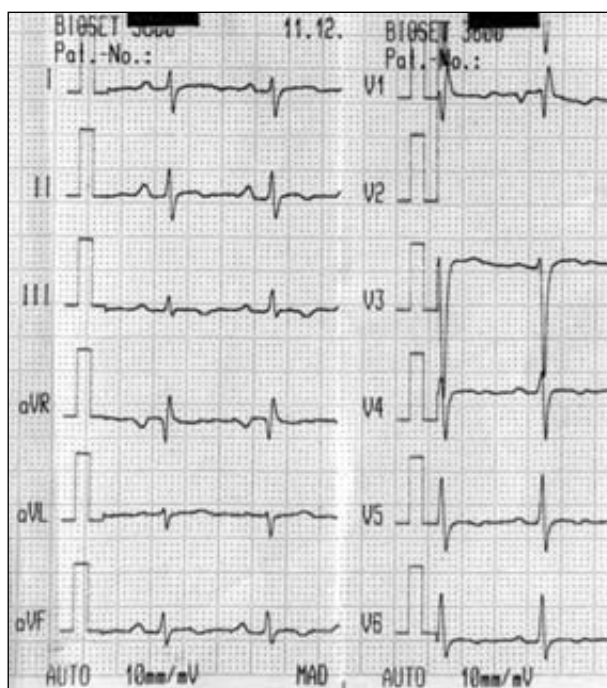
ни излив у систоли око 0,5 cm (Слика 5). Контролни преглед после шест дана показује да постоји минимално раздвајање листића перикардијума и формирање адхезија. Хистопатолошка анализа лимфног чвора на врату искључила је постојање туберкулозног, саркоидног или неопластичног процеса, већ да је реч само о секвелама неспецифичног лимфаденитиса. Резултати теста VDRL и теста на HIV били су неактивни. Резултати офталмолошке пробе за синдром *sicca* су негативни.

Болесник је лечен нестероидним антиинфламацијским лековима, перорално: преднисон, 30 mg дневно, са седмичним смањењем дозе за 2,5 mg (до 10 mg дневно, када је постигнуто значајно смањење свих сероимунолошких и запаљенских параметара), и антималаријским леком (хидроксихлорокин, 200 mg дневно). Под сталним је лекарским надзором и увидом у резултате лечења шестог месеца после почетка болести закључено је да болест постепено улази у ремисију, која још није потпуна.

ДИСКУСИЈА

Разматрајући почетак и ток болести (продужена висока фебрилност, полисерозитис, миозитис на почетку болести, хипокомплементемија C4 у плеурном пунктату и веома висок титар антитела ANA, мрљастог облика) закључено је да највише има параметара за Шарпов синдром, а накнадно добијени резултати позитивних антитела на рибонуклеопротеин и повећаног титра анти-*dsDNA*, као и повољан одговор на кортикостероидну терапију, потврдили су нашу сумњу да је реч о Шарповом синдрому.

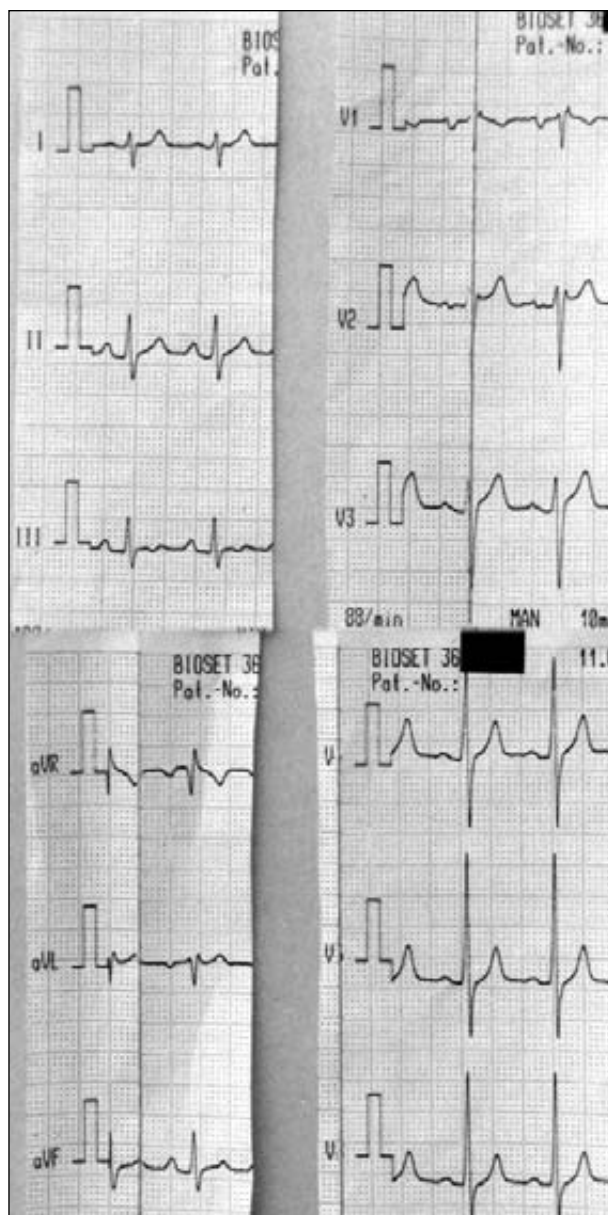
Кључни критеријум за дијагностику мешовите системске болести везивног ткива јесте позитиван флуоресцентни тест ANA с високим мрљастим титром антитела (титар од 1:1000 и већи од 1:10 000): код нашег болесника је био на почетку болести



СЛИКА 1. ЕКГ при пријему болесника у болницу
FIGURE 1. ECG at the time of admission to hospital

1:5120, а за дијагностику су значајна и специфична антитела на рибонуклеопротеин, која су такође била позитивна код нашег болесника [3, 4]. Мешовита болест везивног ткива као клинички ентитет још увек је контроверзна. У свету не постоје уједначена мерила за дијагностику мешовите системске болести везивног ткива: постоје амерички, мексички и јапански дијагностички критеријуми [5]. Шарпови (амерички) критеријуми су се показали као најпоузданији за дијагностику мешовите системске болести везивног ткива, мада се све више користе и Аларкон-Сеговинијеви (мексички), који су код нашег болесника били испуњени [6].

Још је нејасно да ли је мешовита системска болест везивног ткива посебна болест или подгрупа болести системског еритемског лупуса (SLE) и системске склерозе (SS) или синдром у коме се прекла-



СЛИКА 2. ЕКГ шест месеци после почетка болести
FIGURE 2. ECG 6 months after the onset of the disease



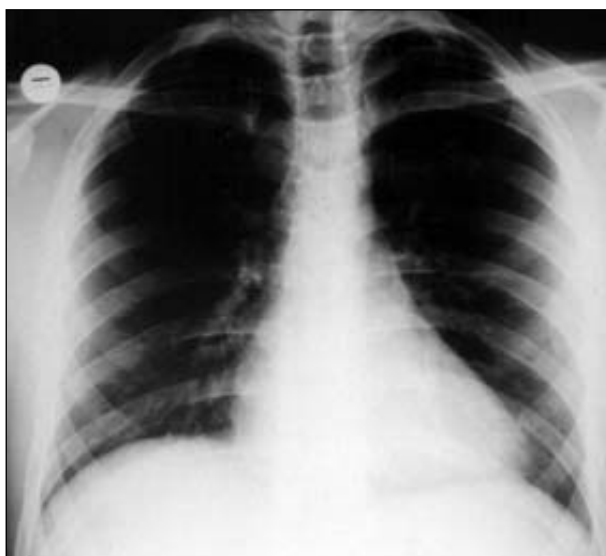
СЛИКА 3. Рендгенски снимак у положају ПА плућа при пријему болесника у болницу

FIGURE 3. Lung X-ray (PA) at admission

пају манифестације SLE и SS, или је облик недиферентоване болести везивног ткива.

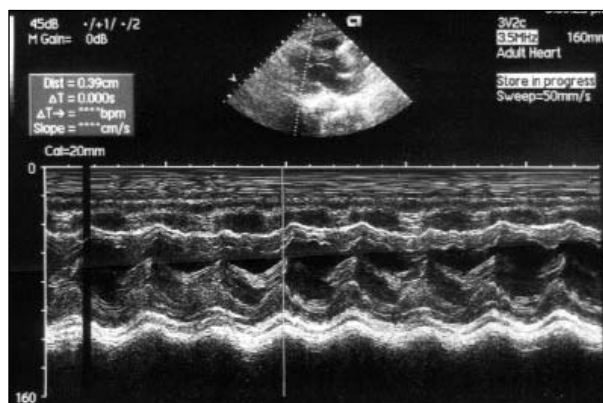
Болесници који испуњавају Шарпове критеријуме ретко прелазе у други облик системске болести везивног ткива и имају одређену имуногенетску основу (HLA-DR4).

Први описи ове болести истицали су релативно добру прогнозу и одличан одговор на терапију кортикостероидним лековима. Повољан одговор на терапију кортикостероидним средствима забележен је и код нашег болесника. Спољашњи чиниоци који започињу имунолошки одговор нису познати, али се, као и у другим системским болестима везивног ткива, наглашава улога вируса у настанку антитела против специфичних рибонуклеопротеина [7]. Код нашег болесника може се претпоставити да је виру-



СЛИКА 4. Рендгенски снимак плућа у положају ПА шест месеци после почетка болести

FIGURE 4. Lung X-ray (PA) of lung 6 monts after the onset of the disease



СЛИКА 5. Снимак срца ултразвуком

FIGURE 5. Heart ultrasonography

сна инфекција покренула имунолошки одговор.

Шарпов синдром је инфламацијска болест везивног ткива која се првенствено огледа променама на зглобовима, мишићима и кожи. Плеура је чешће захваћена, а перикард код 30 посто болесника [8]. Код нашег болесника потврђена је захваћеност плеуре и перикарда. Лечење перикардитиса заснива се на кортикостероидној терапији, што је примењено и код нашег болесника, а понекад су довољни нестероидни антиинфламациони лекови, док већи излив захтева примену кортикостероидних лекова и дренажу перикарда.

Шарп је тврдио да повољан ток болести настаје код 60 посто оболелих особа с мешовитом системском болести везивног ткива, а код 36 посто су чести рецидиви болести. Михелс (Michels) [9] налази ремисију болести код 27 посто особа, губитак функције зглобова код 29 посто, код 47 посто захваћеност бубрега, рестриктивну болест плућа код 54 посто и поремећај мотилитета једњака код 29 посто болесника. Захватање централног нервног система је ретко, али је неуропатија нерва тригеминуса честа. Најчешћи су кардиоваскуларни поремећаји: кардиомиопатије, миоперикардитис и плућна хипертензија, а дугорочни проблеми су Рајноов феномен и промене на кожи као код склеродреме (код 86 посто болесника) [9]. Висока је учесталост лимфаденопатије у публикованим радовима (и до 70 посто), а откривена је и код нашег болесника, као и поликлоно повишен гама-глобулин [10]. Обољење висцералних органа је најчешћи узрок морталитета и то прогресивна плућна хипертензија и секундарно оштећење срца; ређи узроци смрти су миокардитис, реноваскуларна хипертензија и церебрална хеморагија.

Широко варирајући исходи болести особа оболелих од мешовите системске болести везивног ткива могу навести на сумњу да је реч о јединственом и посебном реуматолошком поремећају, док различите клиничке налазе код болесника с мешовитом системском болести везивног ткива делимично можемо објаснити стварањем различитих аутоантитела, уз ограничен аутоимунски одговор [11, 12]. Препод-

SYSTEMIC MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE - SHARP'S SYNDROME
(Report of a Case)J. DRAGICHEVITSH¹, V. DRECUN¹, D. MITROVITSH², DJ. JEFTOVITSH³, M. BUKILICA¹, O. VUCELJA¹

1. Bežanijska Kosa, Medical Centre, Belgrade; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Military Medical Academy, Belgrade; 3. Institute of Infectious and Tropical Diseases, Belgrade

Sharp's syndrome is a systemic mixed connective tissue disease that is defined with specific ribonucleoprotein antibody (U,RNP). The key diagnostic criterion is positive antinuclear antibodies in stain form. The disease is primarily localized on joints, muscles and skin; however, there are not widely used diagnostic criteria. There are USA, Mexican and Japanese diagnostic criteria. A 18-year-old male who fulfilled Sharp's diagnostic criteria is presented in the paper. In this patient the disease was manifested in pleura and pericardium. We wish to point out the importance of immunologic approach to the aetiology of pleural and pericardial inflammatory effu-

sions in young patients, as well as the therapeutical dilemmas in the treatment of the disease.

Key words: Sharp's syndrome. (SRP ARH CELOK LEK).

JELENA DRAGIČEVIĆ

Kliničko-bolnički centar "Bežanijska kosa"

11 070 Beograd

Tel.: 601-322; 3010-777; faks: 699-937; 606-520

руке за лечење мешовите системске болести везивног ткива још нису утврђене због недостатака довољно контролисаних студија. а увидом у савремене ставове из литературе, терапију треба усмерити ка водећим синдромима и доминантним симптомима. Код болесника, чије обољење захтева дуготрајно лечење кортикостероидним средствима, треба размотрити коришћење антимаљаријских лекова, метотрексата, азатиоприна, циклоспорина, с циљем смањења дозе и нежељених ефеката кортикостероидне терапије.

Приказом овог болесника желели смо да истакнемо важност имунолошких испитивања у етиолошкој дијагностици Шарповог синдрома, удруженог с плеуритисом и перикардитисом код младих болесника, мада у диференцијално-дијагностичком разматрању на почетку болести долази у обзир и системски еритемски лупус (полисерозитис, позитивни резултати ANA, dsDNA и хипокомплементемија C4 у пунктату плеуре). Међутим, пролазни миозитис, лимфаденопатија, висок титар антитела ANA и доказ специфичних антитела на рибонуклеазу у одмаклој фази болести после дужег лечења кортикостероидним лековима, ипак с највише елемената указује да је реч о Шарповом синдрому.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bennet RM. Mixed connective tissue disease and other overlap syndromes. In: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. Saunders, Philadelphia 1997;1065-75.
2. Shen N, Chen S, Yang H. Mixed connective tissue disease. Clin Med J 1998;111:214-7.
3. Mitrović D, Popović M, Andjelković Z, Stefanović D i sar. Overlap - preklapajući sindromi u autoimunskim bolestima. Alerg Klin Imunol, Beograd 1996;3(1):47-8.
4. Sharp GC, Singesen BH. Mixed connective tissue disease. In: Macarty DJ (ed). Arthritis and allied conditions. Philadelphia 1989;1080-90.
5. Black C, Iseberg DA. Mixed connective tissue disease good-bay to all that. Br J Rheumatol 1992;31:695.
6. Chen S, Shen N, Yang H. Is mixed connective tissue disease a distinct rheumatic disease. Chung Hua Nei Ko Tsa Chih 1996;35(10):694-7.
7. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DH. Oxford Textbook of Rheumatology. Oxford University Press 1993;794-821.
8. Richard P, Sabouret P, Vayre, Desrame J, Ollivier JP. Pleuropericardite compliquée d'une tamponnade révélatrice d'une connectivité mixte. Regression sous anti-inflammatoires non stéroïdiens. A propos d'un cas. Ann Cardiol Angeiol Paris 1996;45(9):513-5.
9. Michels H. Cours of mixed connective tissue disease in children. Ann Med 1997;29(5):359-64.
10. Torre GI, Paramo SM, Torre SG. Mixed connective tissue disease. A clinico-serological study of 17 cases. Mol Biol Rep 1996;23(3-4):153-7.
11. George J, Gilburd B, Levy Y, Afec A, Damianovich M, Ghirardello A et al. Autoantibody dominance pattern following idiopathic manipulation of naive mice by immunization with anti-U,RNP antibodies. Pathobiology 1997;65(4):204-9.
12. Mier R, Ansell B, Hall MA, Hasson N, Levinson J, Lovell D et al. Long term follow-up of children with mixed connective tissue disease. Lupus 1996;5(3):221-6.

Рукопис је достављен Уредништву 6. VI 2000. године

БАРТЕРОВ СИНДРОМ; НОВА ПОДЕЛА, СТАРА ТЕРАПИЈА

Амира ПЕЦО-АНТИЋ¹, Стеван ДУДИЋ², Оливера МАРСЕНИЋ¹, Горан ЖИВИЋ¹

1. Дечја клиника Медицинског факултета, Београд, 2. Институт за неонатологију, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Осим приказа два болесника с Бартеровим (*Barter*) синдромом, у чланку су изнесена најновија сазнања о етипатогенези Бартеровог синдрома и могућностима лечења. Бартеров синдром припада групи хипокалијемичких каналопатија бубрега, које настају као последица молекуларног, наследног поремећаја рада јонских канала у тубулима бубрега. Ови канали су смештени у липидном слоју мембрана ћелија, где представљају водене просторе кроз које се обавља транспорт јона. Према врсти генетског поремећаја и клиничкој слици, Бартеров синдром се дели на неонатусни, класични облик и Гителманов синдром. Неонатусни Бартеров синдром се јавља код новорођенчета. Одликује се полиуријом фетуса, превременим рођењем, епизодама тешке дехидратације после рођења, застојем у расту, хиперкалциуријом и раном појавом нефрокалцинозе. Последица је мутације гена који је одговоран за активност котранспорта натријум-калијум-хлора у тубулима бубрега или мутације другог гена који управља каналом калијума зависним од *ATP (ROMK)*. Класични облик Бартеровог синдрома јавља се код млађег детета с полиуријом, хипокалијемичким, застојем у расту. Последица је дефекта гена за канал хлора (*ClC-Kb*) на дисталном тубулу бубрега. Гителманов синдром се јавља у касном детињству или адолесценцији. Настаје као последица мутације гена одговорних за котранспорт натријум-хлора на дисталном тубулу. Болесници с Гителмановим синдромом повремено показују слабост мишића или тетанију, хипокалијемичку и хипомагнезијемичку. Мада је познавање етипатогенезе Бартеровог синдрома много напредовало у току последњих неколико година, могућности лечења нису се знатно измениле. Оне се заснивају на примени лекова инхибитора простагландина, диуретских лекова који штеде калијум и супституционој терапији.

Кључне речи: Бартеров синдром, Гителманов синдром, хипокалијемичка алокалоза. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Бартер (*Barter*) и сарадници [1] су 1962. године описали два болесника с хипокалијемичком метаболичком алкалозом, хипералдостеронизмом, нормалним притиском крви, смањеним вазопресорним одговором на ангиотензин-два у интравенској инфузији, и хиперплазијом ћелија јукстагломерулског апарата бубрега. Од тада се слични поремећаји код одраслих особа и деце описују у литератури под називом Бартеров синдром [2]. Основни патофизиолошки поремећај код овог синдрома одиграва се у тубулима бубрега, где је поремећена реансорпција јона хлора, што повлачи за собом и појачану екскрецију натријума, калцијума и калијума урином. Екскреција калијума урином се одвија највећим делом под дејством система ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS), који је код овог синдрома активисан секундарно, као последица хипонатремијске дехидратације. Хиперпродукција простагландина је, слично активисању система RAAS, секундарна појава, док је недостатак Там-Хорсфаловог протеина, с гледишта патогенезе Бартеровог синдрома, још увек нејасан [3]. Од правога Бартеровог синдрома треба разликовати тзв. лажни Бартеров синдром („псеудо - Бартер“) кога одликује хипохлоремичка услед губитка јона хлора екстрареналним путем, као што се дешава код булимије и цикличног повраћања, код хлоридне дијареје, претеране употребе лаксативних лекова, и код цистичне фиброзе или

код губитка хлора путем бубрега услед примене диуретских средстава [4, 5].

Из групе правога, тзв. „класичног“ Бартеровог синдрома, 1966. године је издвојена варијанта с хипомагнезијемичким и хипокалциуријом и названа Гителманов синдром, по Гителману [6], који ју је први описао код три одрасла болесника с епизодама слабости мишића, тетаније, хипокалијемичке и хипомагнезијемичке. Осамдесетих година прошлога века издваја се и друга, неонатусна варијанта Бартеровог синдрома [7, 8], чији први клинички описи потичу од 1971. године [9]. Овај тип Бартеровог синдрома се одликује полиуријом фетуса, која изазива полихидрамнион и превремено рађање детета, а после рођења, развојем нефрокалцинозе, изостенурије, перзистентне хиперкалциурије и губитаком соли урином, док хипокалијемичка алкалоза није посебно тешка. Штавише, у раном периоду неонатуса, уместо хипокалијемичке може се наћи хиперкалијемичка, због чега се ово стање може погрешно дијагностиковати као псеудохипоалдостеронизам.

Данас се, на основу резултата научних испитивања, посебно у области молекуларне биологије, Бартеров синдром дели на три различита генетска и клиничка ентитета: (1) Бартеров синдром неонатуса, (2) класични Бартеров синдром, и (3) Гителманов синдром [10].

Циљ нашег рада јесте да, уз приказ наша два болесника, изнесемо савремена сазнања о Бартеровом синдрому.

Приказ болесника

Први болесник, девојчица, која је у четвртном месецу живота упућена из Института за неонатологију у Београду ради испитивања нефрокалцинозе. Рођена је превремено због полихидрамниона, у 32. недељи гестације, с масом тела 1550 грама и дужином тела 43 центиметара. Индекс Апгар је у првој и петој минути оцењен седмицом. У току лечења на Институту за неонатологију у Београду, болесница је испољила тешку дехидратацију која се одликовала максималним падом масе тела (21 посто) у другој недељи живота, хипонатремијом с најнижим концентрацијама натријума у серуму (114 mmol/L), хипохлоремијом и хиперкалијемијом, због чега је постављена сумња на псеудохипоалдостеронизам, те је спроведено лечење флоринесфом, повећаним уносом натријума и краткотрајном применом хидрокортизона. Преглед бубрега ултразвуком у првој недељи живота показао је нормалан налаз, а поновљеним прегледом у другом месецу откривена је нефрокалциноза међуле, која се у току даљих контролних прегледа одржавала. Дете потиче од здравих, младих родитеља, који негирају крвно сродство. Претходне три трудноће истих родитеља (све три са женском децом) такође су се компликовале тешким полихидрамнионом и превременим порођајем: првим је рођено мртво дете, старо 30 гестационих недеља, другим је рођено у 28. гестационој недељи и умрло је после 11 дана, а трећим порођајем, рођено у 29. недељи гестације, живело је само три дана.

На основу типичне личне анамнезе (прематурус, полихидрамнион, хипонатремијска дехидратација с хиперкалијемијом, нефрокалциноза) и породичне анамнезе (полихидрамнион с претходним превременим рађањем деце истих родитеља) постављена је сумња на Бартеров синдром неонатуса. Следећа клиничка запажања и резултати лабораторијских испитивања су показали велику склоност ка хипонатремијској дехидратацији, без повећаних екстракреналних губитака, слабијем напредовању у дужини тела (брзина раста 10 cm за првих шест месеци) и маси тела (просечно 300 до 400 грама месечно), појави полиурије са смањеном способношћу концентрације урина ($86\text{--}200 \text{ mmol/kg H}_2\text{O}$), уз негативну гликозурију и цистинурију, повећану калциурију ($\text{Ca/креатинин урина} = 0,87$), уз нормалне концентрације бикарбоната, калцијума и магне-

ТАБЕЛА 1: Генетска основа Бартеровог синдрома
TABLE 1: Genetic basis of Bartter's Syndrome

Синдром	Тип наслеђа	Локализација гена	Симбол гена	Генски продукт
Неонатусни Бартеров синдром (тип-један)	AR	15q15-2	SLC12A1	Котранспорт Na-K-2Cl
Неонатусни Бартеров синдром (тип-два)	AR	15q24-25	KCNJ1	Канал калијума ROMK
„Класични“ Бартеров синдром (тип-три)	AR	1q36	CLCNKB	Канал хлора CIC-Kb
Гителманов синдром	AR	16q13	SLC12A3	Котранспорт Na-Cl

AR = аутозомно - рецесиван тип наслеђа

зијума у серуму и лако сниженог нивоа имунореактивног паратхормона у крви (10 ng/L ; нормално 11-54). Глобална функција бубрега била је очувана, али је протеинурија била благо појачана. Плазмаренинска активност (мерена ангиотензином и радиоимуноесејом у Клиници за нуклеарну медицину у Љубљани) била је знатно увећана ($19,1 \text{ nmol/h}$; нормално 1,15-4,16). Ниво алдостерона у плазми (мерен у Заводу за специјализовану лабораторијску дијагностику у Нишу), у четвртном месецу живота, био је повишен ($22,5 \text{ ng/dl}$; нормално 1-16), као и у десетом месецу живота (мерен на Клиници за нуклеарну медицину у Љубљани) ($0,86 \text{ nmol/L}$, нормално 0,028-0,44).

У осмом месецу живота, осим дијететских мера (повећан унос течности и соли), уведена је терапија ибупрофеном (бруфен), у дози 30 mg/kg масе тела, дневно, уз додаток калијум-цитрата и натријум-цитрата. Непосредно дејство се огледало у поправљању стања електролита у крви, мада се калциурија није нормализовала. Психомоторни развој детета је све време био нормалан, као и притисак крви.

Други болесник, дечак, који је у узрасту од девет година први пут испитиван и лечен у Дечјој клиници у Београду. Упућен из Републике Српске због болова у мишићима ногу, полиурије, никтурије и полидипсије. Ове тегобе су се јављале у току респирационих инфекција; појавиле су се у

ТАБЕЛА 2: Клиничке и биохемијске одлике Бартеровог синдрома

TABLE 2: Clinical and biochemical characteristics of Bartter's syndrome

	Неонатусни Бартеров синдром	Први болесник	„Класични“ Бартеров синдром	Други болесник	Гителманов синдром
Клинички почетак - узраст	Новорођенче	Новорођенче	2-6 год.	4 год.	Касније
Полихидрамнион/превремено рођење	Да	Да	Није правило	Не	Не
Полидипсија/полиурија	Да	Да	Да	Да	Не
Губитак соли	Да	Да	Да	Да	Не
Застој у расту	Да	Да	Да	Да	Не
Дехидратација	Да	Да	Да	Да	Не
Мишићна слабост/тетанија	Не	Не	Повремено	Повремено	Да
Метаболичка алкалоза	Да, може каснити	Да	Да	Да	Да
Хипокалијемија	Да, може каснити	Да, каснила	Да	Да	Да
Хипомагнијемија	Не	Не	Не	Не	Да
Уринарна екскреција NaCl	Јако висока	Висока	Висока	Висока	Нормална или висока
Уринарна екскреција Ca	Јако висока	Јако висока	Висока или нормална	Нормална	Ниска
Способност концентрације урина	Смањена	Смањена	Смањена	Смањена	Нормална
Хиперренински хипералдостеронизам	Да	Да	Да	Да	Да
Повећани простагландини	Да	Нису испитани	Да	Нису испитани	Не
Хипертрофија јукстагломерулског апарата	Да	Није испитана	Да	Није испитана	Ретко

четвртој години живота. Последње две године редовно су мерене концентрације калијума у крви, које су увек биле снижене (од 1,7 до 2,3 mmol/L). Дете потиче из треће, нормалне трудноће. Рођено је на време, природним путем, с дужином тела 54 cm и масом тела 3700 g. Породична анамнеза без значаја за основно обољење. У физикалном налазу, при пријему у болницу, уочљиви су: слаба психо-физичка развијеност детета (висина тела 122 cm односно мање од три перцентила, маса тела 21,5 kg), слабо развијени мишићи, лице троугластог облика с наглашеним челом и крупним очима; дискретна хипотрофија леве стране тела и сколиоза кичме торакса; притисак крви нормалан (110/75 mm Hg), без едема, сувих видљивих слузница. У току лабораторијских испитивања потврђена је тешка хипокалијемичја (1,86 mmol/L), блага хипохлоремичја (84-95 mmol/L), нормални нивои осталих електролита у серуму (натријум, калцијум и магнезијум), повећан губитак калијума урином (фракциона екскреција 22-55 посто; нормално $9,6 \pm 3,2$ посто), метаболичка алкалоза, нормална глобална функција бубрега, протеинурија и калциурија и смањена способност концентрације урина. Ниво алдостерона у крви (мерен у Заводу за специјализовану лабораторијску дијагностику у Нишу) јасно је био повећан (74,0; нормалан опсег 1-16), као и плазмаренинска активност (25 ng/ml/h; нормално 0,2-2,8) (измерена у Ендокринолошкој лабораторији Клиничке болнице „Сестре милосрднице“ у Загребу). Прегледом бубрега ултразвуком откривене су цисте у десном бубрегу, а интравенском пијелографијом потврђени знаци хипокалијемичке нефропатије. На основу хроничне хипокалијемичке, повећане калциурије, хипокалијемичке нефропатије и миопатије, хипералдостеронизма, хиперренинизма, уз нормалан притисак крви и слабијег психофизичког развоја, постављена је дијагноза класичног Бартеровог синдрома и почета терапија ибупрофеном, спиронолактоном, с додатком калијума. У току наредна два месеца болесник је добио у тежини тела два килограма, без епизода болних грчева у ногама, али су нивои калијума у серуму и даље били ниски и кретали се од 2,5 до 3 mmol/L.

ДИСКУСИЈА

Учесталост Бартеровог синдрома није велика, судећи по подацима у литератури, а односе се на појединачне случајеве оболевања или на мале групе болесника [1-3, 7-10]. Међутим, учесталост је сигурно знатно већа од познате, јер се на Бартеров синдром ретко мисли, те остаје препознат. То потврђују и наши болесници: болесница с неонатусним Бартеровим синдромом имала је три сестре које су умрле без постављене дијагнозе болести, а код другог болесника је дијагноза болести каснила пет година.

Загонетка патофизиологије Бартеровог синдрома је доживела своје коначно разрешење тек последњих година, када су откривене мутације гена које изазивају поремећај транспорта електролита у дисталним нефронима бубрега [10]. На основу ових сазнања, Бартеров синдром неонатуса дели се на најмање две подгрупе: прву или тзв. генетски тип-један Бартеровог синдрома (Табела 1), коју одликује ненормалност гена што одређује активност транспорта *Na-K-2Cl* у дебелом узлазном краку Хенлеове петље; и другу, неонатусни тип, тзв. генетски тип-два Бартеровог синдрома, који настаје као последица мутације гена *ROMK*, одговорног за враћа-

ње реасорбованог калијума из ћелија дебелог узлазног крака Хенлеове петље у лумен тубула, иначе важног за обављање котранспорта *Na-K-2Cl*. Класичан Бартеров синдром (генетски тип-три Бартеровог синдрома) настаје услед ненормалности гена, који управља протесинима што одређују активност канала хлора на базолатералној мембрани ћелија дисталних тубула и највећим делом одговорних за реасорпцију јона хлора. Гителманов синдром настаје због смањене реасорпције *NaCl* у дисталним савијеним тубулима, изазване поремећајем котранспорта *NaCl*, осетљивог на тијазид. Сви побројани генетски дефекти имају за последицу смањену реасорпцију *NaCl*, услед чега се развијају други, секундарни поремећаји, од којих су неки у прошлости тумачени као полазна основа за настанак Бартеровог синдрома. Тако је сам Бартер [1] сматрао да је кључан дефицит у вазопресорном одговору на ангиотензин-два. Данас се сматра да је то секундарна појава, која настаје као последица хиперсекреције вазодилатационих простагландина (последица хиперактивности *RAAS*) и појачаног дејства азотног оксида. Такође, хиперпродукција атријумског натриуретског фактора више се не сматра примарним већ секундарним поремећајем, условљеним повећаним концентрацијама простагландина, што се може нормализовати дејством индометацина. Поремећај метаболизма простагландина дуго је сматран примарним узроком Бартеровог синдрома. Данас је, међутим, јасно да је реч само о епифеномену хроничне хипокалијемичке и експресног стварања ангиотензина-два.

Према клиничким и лабораторијским налазима, наши болесници се „уклапају“ у клиничку слику неонатусног, односно класичног Бартеровог синдрома. Упоредне главне клиничке одлике наших болесника и три главна облика Бартеровог синдрома представљени су у табели 2.

Дијагноза пре рођења детета с неонатусним Бартеровим синдромом раније се заснивала на налазу високе концентрације јона хлора у амнионској течности, док је у новије време могућа ранија и прецизнија дијагностика анализом *DNA* из трофобласта [10-12].

Лечење Бартеровог синдрома још увек се заснива на примени лекова инхибитора синтезе простагландина, мада се код класичног облика често додају и соли калијума и диуретска средства која штеде калијум. Код Гителмановог синдрома примењују се соли магнезијума (најбоље *MgCl*). Употреба инхибитора простагландина се не препоручује у пренатусном и раном неонатусном периоду [13, 14]. Повољно дејство инхибитора простагландина се не темељи на поправљању основног поремећаја транспорта у тубулима бубрега, него на неутрализацији секундарног дејства прекомерне количине вазодилатационих простагландина. Уопште узев, ова терапија омогућава добар психофизички развој оболелих малих болесника. Међутим, она не смањује хиперкалциурију, нити опасност од хроничне тубуло-

BARTTER'S SYNDROME, NEW CLASSIFICATION, OLD THERAPY

A. PECO-ANTITSH¹, S. DUDITSH², O. MARSENITSH¹, G. ZHIVITSH¹

1. University Children's Hospital, Belgrade; 2. Institute of Neonatology, Belgrade

We report on two cases of Bartter's syndrome, together with the review of current literature on the aetiology, development and treatment of Bartter's syndrome. Bartter's syndrome belongs to a group of hypokalaemic renal channelopathies, which are caused by a molecular hereditary disorder of ion channels in renal tubules. These channels are located in the lipid layer of cell membranes where they exist as water channels through which ion transport is performed. Based on the type of genetic disorder and clinical presentation, Bartter's syndrome is classified as neonatal, classical and Gitelman's syndrome. Neonatal form is found in newborns and is characterized by foetal polyuria, premature birth, postnatal episodes of severe dehydration, growth retardation, hypercalciuria and early nephrocalcinosis. It is the result of mutation of a gene responsible for renal tubular Na-K-2Cl co-transport or another gene which controls the ATP-dependant potassium channel (ROMK). Classic form is found in young children with polyuria, hypokalaemia and growth retardation. This type is caused by a defect of a gene for chloride channel (ClC-Kb) in the distal tubule. Gitelman's syndrome is found in late childhood or adolescence. It is caused by muta-

tion in the gene for Na-Cl co-transport in the distal tubule. Children with Gitelman's syndrome occasionally have muscle weakness or tetany, hypokalaemia and hypomagnesaemia. Even though there have been advances in understanding the aetiology and pathogenesis of Bartter's syndrome in the recent years, the possibilities and strategies for its management remained almost the same. Treatment is based on prostaglandin inhibitors, potassium sparing diuretics and substitution therapy.

Key words: Bartter's Syndrome, Gitelman's Syndrome, hypocalcaemic alkalosis. (SRP ARH CELOK LEK).

AMIRA PECO-ANTIĆ

Univerzitetska Dečja klinika

Hemodijaliza

11 000 Beograd, UI. Tiršova 10

Tel.: 011/688-558

E-mail: amipecob@EUnet.yu

интерстицијумске нефропатије[10], већ напротив, сама по себи може да убрза њен развој [15]. Даљи напредак науке понудиће боља терапијска решења, бар у далекој будућности, попут генске терапије Бартеровог синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartter PC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med* 1962;33:811-28.
2. Clive DM. Bartter's syndrome: the unsolved puzzle. *Am J Kidney Dis* 1985;25:813-23.
3. McCredie DA. Variants of Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996;10:419-21.
4. Mersin SS, Rimelli GP, Laux-End R, Bianchetti MG. Urinary chloride excretion distinguishes between renal and extrarenal metabolic alkalosis. *Eur J Pediatr* 1995;154:979-82.
5. D'Avanzo M, Santinelli R, Tolone C et al. Concealed administration of furosemide simulating Bartter syndrome in a 4,5-year-old boy. *Pediatr Nephrol* 1995;9:749-50.
6. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966;79:221-3.
7. Rodriguez Pereira R, Hasaart T. Hydranion and observations in Bartter's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:477-8.
8. Ohlsson A, Sieck U, Cumming W, Akhtar M, Serenius F. A variant of Bartter's syndrome. Bartter's syndrome associated with hydranion, prematurity, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:868-74.
9. Fanconi A, Schachenmann G, Nuessli R, Prader A. Chronic hypokalemia with growth retardation, normotensive hyperrenin-hyperaldosteronism (Bartter's syndrome) and hypercalciuria. Report of two cases with emphasis on natural history and on catch-up growth during treatment. *Helv Paediatr Acta* 1998;6:144-63.
10. Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998;12:315-27.
11. Proesmans W, Massa G, Vanderberghe K, Assache AV. Prenatal diagnosis in Bartter syndrome. *Lancet* 1987;1:394.
12. Konard M, Kockerling A, Leonhardt A, Karoly L, Seyberth HW. Pre- and postnatal diagnosis of hyperprostaglandin E syndrome following molecular diagnosis from amniocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:90.
13. Kaplan BS, Resiano I, Raual DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to nesteroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol* 1994;8:700-4.
14. Marlow N, Chiswick ML. Neonatal Bartter's syndrome, indometacin and necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Scand* 1982;1:1031-2.
15. Schachter AD, Arbus GS, Alexander RJ, Balfe JW. Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated nephrotoxicity in Bartter syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998;12:775-7.

Рукопис је достављен Уреднишћу 16. VIII 2000. године

ТЕРАПИЈА ЛЕЈОМИОМА АГОНИСТИМА ГОНАДОЛИБЕРИНА

Жарко ПУЗИГАЋА¹, Гордана ПРЕЛЕВИЋ², Атанасије МАРКОВИЋ³

1. Клиника за хуману репродукцију Института за здравствену заштиту мајке и детета "Др Вукан Чупић" Србије, Београд; 2. Ендокринолошко одељење Универзитетског лондонског колеџа Медицинског факултета, Лондон (УК)*; 3. Гинеколошко-акушерска клиника "Народни фронт", Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Изнета су досадашња искуства и сазнања о дејству реверзибилног хипогонадизма изазваног агонистима гонадолиберина (агонисти *GnRH*) на лејомиоме утеруса. Примена ових лекова агониста код неких болесница с лејомиомом утеруса је алтернатива операционом третману ових бенигних тумора.

Кључне речи: лејомиоми, лекови агонисти *GnRH*. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Откривање и лечење лејомиома су значајна ставка у трошковима здравствене заштите, која обухвата болничке трошкове за миомектомију или хистеректомију, при чему је ова друга хируршка интервенција најчешћа већа хируршка интервенција која се чини код жена [1]. Сматра се да су лејомиоми најчешћи разлог за хистеректомију. У развијеним земљама 20-40 посто свих хистеректомија се учини због лејомиома [2], а укупни трошкови учињених хистеректомија у САД су процењени на милијарду и 700 милиона долара годишње [3]. Приближно код 25-50 посто болесница које се подвргавају хистеректомији настаће компликације [4, 5]. Мада ће већина ових компликација бити благе, могу се појавити крвавење, инфекције, сепса и повреде уринарног тракта. Комитет за гинекологију Америчког колеџа проценио је, на основу узрока смрти у вези с хистеректомијама од преко 600 у току године, на 500 000 хируршких операција [3].

С друге стране, чињеница да хипоестрогенизам код ових болесница може да заустави раст лејомиома и да изазове његову регресију, представљала је алтернативу у лечењу лејомиома. Стога је код болесница с лејомиомом утеруса до сада било учињено више покушаја изазивања артифицијелног реверзибилног хипоестрогенизма. Применом лекова антиестрогена, као што су на пример кломифен и тамоксифен, код болесница је постигнут одређен антиестрогени ефекат, али без адекватне супресије стероидогенезе јајника. Такође, лекови инхибитори стероидне ароматазе, на пример, аминоглутемид, блокирају ароматизацију прогестерона (андростенедион) у естрогене. Међутим, овај ефекат који је значајан на нивоу надбубрежних жлезда, прилично је умерен на нивоу јајника [6, 7].

У данашње време једини доступан метод инхибиције функције јајника је примена синтетских прогестгена, изведених из 19-нортестостерона [7]. У односу на стимулишући ефекат хормона естрогена,

прогестерон има супротне ефекте на развој и раст лејомиома. Међутим, изненађује чињеница да наспрот великом броју прогестина и 19-норстероида, који су клиничарима доступни последњих 20 година, није било значајнијих покушаја лечења лејомиома новим снажним прогестинима. Кутино (*Coutinho*) и сарадници [8, 9] предложили су коришћење гестринона (синтетски дериват етинил-нор-тестостерона). Они су установили да овај 19-нор-стероид, с антиестрогеним и антипрогестеронским својствима, доводи до знатног смањења величине лејомиома.

С обзиром да аналози гонадолиберина (*GnRH*) с антагонистичким деловањем још увек нису широко доступни у пракси, док агонисти гонадолиберина данас несумњиво играју главну улогу у изазивању реверзибилног хипогонадизма и код жена и код мушкараца [10, 11].

Хемијска структура агониста гонадолиберина

Убрзо пошто су Шали (*Schally*) и Гилемин (*Guillemin*), раних седамдесетих година прошлог века, дефинисали хемијску структуру гонадолиберина, било је могуће да се поједине аминокиселине у пептидном ланцу природних молекула гонадолиберина замене другим аминокиселинама или комплексним молекулима и на тај начин створе бројни лекови аналози гонадолиберина. Према свом акутном деловању на секрецију и ослобађање гонадотропина (ЛХ или лутеинизујући хормон и ФСХ или фоликулостимулишући хормон) у жлезди хипофизе, они се деле на агонисте гонадолиберина (појачавају лучење и ослобађање ЛХ и ФСХ и антагонисте гонадолиберина (блокирају лучење и ослобађање ЛХ и ФСХ). Хемијске модификације које су учињене у циљу стварања аналога гонадолиберина с агонистичким деловањем, по правилу веома су једноставне у односу на велику већину екстензивно модификованих верзија аналога гонадолиберина с израженим антагонистичким деловањем.

Код већине агониста гонадолиберина, аминокисели-

*) Department of Endocrinology, University College London, Medical School, London U.K.

селина глицин, на позицији 6 у пептидном ланцу нативног молекула гонадолиберина, замењена је неком од де-аминокиселина (де-аланин, де-серин, де-триптофан, де-леуцин), док је глицин, на позицији 10 у ланцу, замењен стил-амидном групом. Због недостатка одговарајућих протеолитичких ензима у организму, деградација де-аминокиселинских аналога је успорена, тако да они дуже остају везани за рецепторе гонадолиберина у мембрани ћелија жлезде хипофизе, што појачава њихову снагу и трајање деловања у односу на природни гонадолиберин. Сматра се да је бусерелину ($D\text{-SER } t(BU)^6\text{-EA}^{10}\text{-GnRH}$), заменом глицина на позицији 6 у ланцу десерином и уклањањем терминалног глицин-амида односно његовом заменом етиламидном групом, повећало снагу (мерено у смислу способности да изазове овулацију код на одговарајући начин припремљених женки пацова) у односу на природни гонадолиберин за осамдесет до сто пута [12, 13]. Код нафарелина ($D\text{-NAL}(2)^6\text{-GnRH}$) ова снага је већа од двеста пута у односу на природни гонадолиберин [13].

Механизам дејства и двоструко-дозни ефекат агониста гонадолиберина

Главни принцип који је у основи деловања агониста гонадолиберина је да се агонисти везују на изузетно стабилан начин с рецепторима гонадолиберина на мембрани ћелија жлезде хипофизе и на тај начин доводе до акутног повећања секреције гонадотропина. Међутим, значајна специфичност у физиолошком активисању рецептора гонадолиберина је да они функционишу само уколико после првобитне стимулације брзо наступи њихова деградација, која представља стимуланс за синтезу нових рецептора гонадолиберина. На овај начин, у мембрани ћелија жлезде хипофизе постиже се и одржава нормална концентрација рецептора гонадолиберина. Међутим, при везивању агониста гонадолиберина с рецепторима гонадолиберина, због постојаности и стабилности везе, не долази до брзе деградације рецептора и изостаје стимуланс за стварање нових рецептора. Последица је губитак рецептора гонадолиберина на мембрани ћелија, односно регулација рецептора наниже (регулација „down“) и смањена могућност одговора жлезде хипофизе. Настало стање се назива десензитизација жлезде хипофизе и оно је реверзибилно. После прекида примене агониста гонадолиберина успоставља се нормална активност жлезде хипофизе. Десензитизација жлезде хипофизе, настала током дуготрајне примене агониста гонадолиберина, разлог је да после фазе стимулације касније наступа фаза инхибиције секреције гонадотропина и инхибиција функције жлезда гонада (нивои естрадиола и тестостерона у плазми могу пасти на ниво код кастрата). Ова антифертилна дејства агониста гонадолиберина била су раније предвиђена за дејство антагониста гонадолиберина.

Нова сазнања о условима за физиолошко активисање рецептора гонадолиберина у мембрани ћелија жлезде хипофизе омогућила су да се боље разуме и схвати сама пулзатилност у лечењу ендогеног гонадолиберина, што је изгледа неопходно да би се избегла спонтана десензитизација жлезде хипофизе [15]. Мада механизам који лежи у основи епизодичног ослобађања гонадолиберина није потпуно разјашњен, разлог пулзатилности у секрецији гонадолиберина може се објаснити и чињеницом да су нервни системи инхерентно епизодични, а гонадолиберин несумњиво игра улогу проводника између хипоталамуса и жлезде хипофизе и да ово превођење сигнала из нервног у ендокрини систем условљава пре пулзатилност него континуисано преношење сигнала. Овај приступ у схватању значаја пулзатилности у секрецији природног гонадолиберина омогућио је да се установи двоструко-дозни ефекат агониста гонадолиберина, а исто тако и егзогеног гонадолиберина. Мале дозе агониста гонадолиберина примењене на пулзатилан начин, који имитира природни ритам и концентрацију ендогеног (хипоталамусног) гонадолиберина, делује стимулативно на жлезду хипофизу, док високе (супрафизиолошке) дозе или континуисана примена мањих доза агониста гонадолиберина, после почетне стимулације, доводе до инхибиције жлезде хипофизе због њене десензитизације.

Из ових запажања може се закључити да се агонисти гонадолиберина могу користити у клиничкој пракси и за стимулацију и за инхибицију жлезда хипофизе и гонада. За разлику од стимулације жлезде хипофизе агонистима гонадолиберина, што је за сада нашло ограничену клиничку примену, инхибиција жлезда хипофизе и гонада омогућила је широку примену агониста гонадолиберина у третирању бројних гинеколошких обољења и стања зависних од полних стероидних хормона. Лекови агонисти гонадолиберина су на располагању од 1972. године [16] и од великог броја до сада синтетисаних, хемијска структура неколико најпознатијих агониста гонадолиберина је приказана у табели 1.

Значај лекова агониста гонадолиберина у терапији лејомиома

Хипотезу да хипоестрогенизам изазван агонистима гонадолиберина код болесница с лејомиомом утеруса треба да заустави раст тумора и изазове његову регресију, први пут су испитали Филицори и сарадници [17] код младе жене с дијагностикованим лејомиомом утеруса. Свакодневна супкутана примена агонисте гонадолиберина код ове болеснице изазвала је изразиту регресију тумора и зауставила продужено крвавање из утеруса [18]. Регресију лејомиома после примене агониста гонадолиберина доказали су и други истраживачи [18-21]. Хаг (Hague) и сарадници [22] су успешно третирали бусерелином веома редак облик лејомиома с метастазом у плућима.

Смањење запремине утеруса и лејомиома може

се очекивати код преко 80 посто болесница. На крају шестомесечне терапије агонистом гонадолиберина запремина лејомиома код болеснице се смањује за приближно половину првобитне величине, а максимално смањење се може очекивати у првим месецима терапије. Само смањење величине лејомиома и запремине утеруса варијабилно је и не постоји ни један клинички, хормонски или ултрасонографски показатељ на основу кога би се предвидело како ће болесница реаговати на крају терапије агонистом гонадолиберина. Просечно смањење запремине лејомиома током терапије је веће него просечно смањење запремине утеруса. Међутим, после обуставе терапије запремина лејомиома се брже повећава него повећање запремине утеруса [23]. Ово различито реаговање запремине утеруса и лејомиома у утерусу на терапију агонистима гонадолиберина и изазвани хипоестрогенизам код болесница, може се објаснити (1) већим концентрацијама рецептора естрогених хормона у ћелијама лејомиома него на ћелијама нормалног миометријума истог утеруса [24, 25] и (2) нижом стопом конверзије естрадиола у мање потентан естроген, естрон, у ткиву лејомиома него у нормалном миометријуму [26]. Доказано нешто слабије реаговање када су лејомиоми већи, може бити и очекивано, с обзиром да су неки од ових тумора врло често састављени од фиброзног ткива које је мање реактивно на хормоне, и услед ирверзибилних дегенерационих промена [23].

Мада је у неким хистолошким студијама уочена редукција броја ћелија тумора у лејомиому болесница третираних агонистима [27], показани поновни раст лејомиома после обуставе терапије агонистима гонадолиберина и њихово враћање на првобитну величину иду у прилог закључку да се током терапије агонистима гонадолиберина не дешавају процеси ресорпције ћелија тумора, већ да је дејство лечења вероватно само у смањењу волумена [28].

Упркос почетном ентузијазму и вери да овакав третман може да замени хируршке интервенције код болесница, с обзиром да се лејомиом враћа на првобитну величину после престанка терапије агонистима гонадолиберина, они се не могу користити као дефинитивна терапија лејомиома. Изузетак су болеснице пред природном менопаузом и болеснице с проблемом инфертилитета, чија је неплодност у вези с лејомиомом (корнуални лејомиоми). Примена агониста гонадолиберина ради смањења корнуалних лејомиома, мада привремено, може да буде довољно да се обнови пролазност туба и да доведе до концепције [29]. Код инфертилних болесница с лејомиомом које желе трудноћу, примена агониста је третман избора, с обзиром да би мијомектомија могла да буде праћена настанком адхезија [30].

Беркли (*Berkeley*) [31] и Батрам (*Buttram*) [32] наводе да је мијомектомија повезана са сигнификантним ризиком од интраоперационог губитка крви, који захтева трансфузију (код 18 посто болесница), као и с постоперационим фебрилним морбидитетом (28 посто болесница) и формирањем адхезија. У

ТАБЕЛА 1. Структура, генерички називи и произвођачи агониста гонадолиберина који се најчешће користе у клиничкој пракси (истакнуте су замене аминокиселина на позицијама 6 и 10 у структури молекула природног гонадолиберина)

Супституција аминокиселине		Генеричко име	Произвођач
Позиција 6	Позиција 10		
D-Ser (tBU)	NEt	Buserelin	Hoechst
D-Ser (tBU)	Aza-Gly	Goserelin	ICI
D-Trp	NS	Tryptorelin	DeBiopharm, Lederle, Ferring
D-Trp	NEt	-	Salk Institut
D-Leu	NEt	Leuprorelin, Leuprolid	TAP, Abbott
D-Naphthyl-Ala (2)	NS	Nafarelin	Syntex
D-His (Bzl)	NEt	Histerelin	Ortho, Population, Council

Скраћенице: *NEt* = резидуа етиламид; *NS* = нема замене код природне секвенције гонадолиберина

прогнози успеха мијомектомије, осим локализације тумора (корнуални лејомиоми), битна је и величина лејомиома. Када је тумор мањи, шанса да хируршка интервенција успе је већа. У овом контексту, коришћење агониста гонадолиберина може да представља додатак за преоперациону редукцију величине лејомиома, смањење губитка крви на минимум и повећање изгледа за каснију фертилност болеснице. Потенцијални недостатак преоперационе примене агониста гонадолиберина је у томе што поједини смањени лејомиоми могу интраоперационо да остану неопажени, што доводи до појаве рецидива лејомиома (у просеку износи 4-30 посто). Неплодност болеснице која је у вези с лејомиомом у утерусу и лечење ових болесница представља све значајнији проблем, с обзиром на то да се лејомиоми типично појављују у каснијем репродукционом периоду, а у данашње време све је израженије касније рађање деце. Учесталост инфертилитета повезаног с лејомиомом износи 27 посто [32].

Дуготрајно коришћење лекова агониста гонадолиберина је ограничено због добро познатих дејстава пролонгисаног хипоестрогенизма [39]. Ово укључује сигнификантну редукцију густине и минералног садржаја костију, као и повећани ризик од остеопорозе. Због тога су предложени пратећи третмани уз лекове агонисте гонадолиберина, с нагласком на спречавању губитка кости, као и поновног раста лејомиома. Фридман (*Friedman*) [34] је постигао добре резултате користећи комбинацију агониста гонадолиберина и естрогенско-прогестеронске терапију у току 24 месеца, после почетка терапије с агонистима гонадолиберина. Истраживања су показала инверзну корелацију садржаја естрогених рецептора у ткиву миометријума и лејомиома с нивоом прогестерона у крви болесница, што указује на могуће заштитно дејство комбинованих оралних контрацептивних средстава [35-37]. Покушаји да се против нежељених дејстава агониста гонадолиберина делује додавањем медроксипрогестерон-ацетата,

показали су се неуспешним с обзиром да се код болесница у комбинованој терапији није сигнификантно смањило лејомиом [38].

Хируршка интервенција је друга могућност која следи почетна дејства лекова агониста гонадолиберина. Више аутора је јасно истакло да је хируршка интервенција трајала краће, а интраоперациони губитак крви био мањи, као и потреба за трансфузијом крви непосредно после терапије агонистима гонадолиберинима [39, 40].

Појавом депо-препарата с једномесечном применом уклоњене су неугодности у вези са свакодневном применом лекова агониста гонадолиберина [41].

ЛИТЕРАТУРА

- Healy DL. The use of LHRH analogues in the treatment of uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol* 1989;3(2):33-49.
- Esterday LJ, Gadiel D. Hysterectomy in N.S.W. Office of Health Care Finance. Sydney 1982.
- Esterday CL, Grimes DA, Rigga JA. Hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol* 1983;62:203-12.
- Thompson JD, Barch HW. Indication for hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:1245-58.
- Dicker RC, Greenspan JR, Strauss LT. Complications of abdominal and vaginal hysterectomy among women of reproductive age in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1983;144:841-8.
- Santen RJ, Samojlik e, Wells SA. Resistance of the ovary to blockade of aromatization with aminoglutethamide. *J Clin endocrinol Metab* 1980;51:473-7.
- Neves-e-Castro M, Correia MF. Use of luteinizing hormone releasing hormone analogs in non-neoplastic gynecologic conditions. *Seminars in Reproductive endocrinology* 1987;5:411-9.
- Coutinho EM, Azadian Boulanger G, Goncalves MT. Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antestrogen, antiprogesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:761-7.
- Coutinho EM, Goncalves MT. Long-term treatment of leiomyomas with gestrinone. *Fertil Steril* 1989;51:939-46.
- Puzigača Ž, Prelević G, Balint-Perić J. Effect of gonadolibarina agonist (Buserelin) on uterine fibroids. *Second Congress of the International Society of Gynecological Endocrinology* 1990;4:112.
- Beljić T, Puzigača Ž, Balint-Perić J, Prelević G. Pituitary-ovarian suppression induced by Buserelin in women with polycystic ovary syndrome. 9th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Thessaloniki, June 1993; Abstract p.52.
- Jacobs HS. Clinical use of LHRH analogues. *Gynecol Endocrinol* 1989;3:1-4.
- Nestor Jr JJ, Ho TL, Tahiramani R, McRae GI, Vickery BH. Long-acting LHRH agonists and antagonists. In: Labrie F, Belanger A, Dupont A (eds). *LHRH and its Analogues*. Elsevier Science, Amsterdam 1984;24-35.
- Filicori M, Flamingi C. Gonadolibarina agonists and antagonists: Current Clinical Status. *Drugs* 1988;35:63-82.
- Clayton RN. Gonadotrophin releasing hormone: From physiology to pharmacology. *Clinical Endocrinol* 1987;49:863-9.
- Fujino M, Kabavashi S, Obayashi M. Structure-activity relationship in the C-terminal part of luteinizing-hormone releasing hormone (LHRH). *Biochem Biophys Res Comm* 1972;49:863-9.
- Filicori M, Hall DA, Loughlin JS, Rivier J, Vale W. A conservative approach to the management of uterine leiomyoma: pituitary desensitization by an LHRH analogue. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:726-7.
- Healy DL, Fraser HM, Lawson SL. Shrinkage of a uterine fibroid after subcutaneous infusion of a LHRH agonist. *Brit Med J* 1984;289:1267-8.
- Maheux R, Demay A, Turcot-Lemay L. Dose-related inhibition of acute luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment for uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:361-4.
- Kessel B, Liu J, Mortola J, Berga S, Zen SS. Treatment of uterine fibroids with agonist of gonadotrophin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1988;49:538-41.
- Puzigača Ž, Prelević G, Sretenović Z, Savić M. Redukcija zapremine mioma i uterusu tokom terapije buserelinom: Ultrasonografska evaluacija. *Ultrazvuk* 1999;5:37-43.
- Hague WM, Abdulwahid NA, Jacobs HS, Craft I. Use of LH-RH analogue to obtain reversible castration in a patient with benign metastising leiomyoma. *Brit J Obstet Gynecol* 1986;93:455-60.
- Puzigača Ž, Prelević G, Sretenović Z. Differential reduction in the volume of leiomyoma and uterus during buserelin treatment. *Gynecological endocrinology* 1994;8:39-43.
- Wilson eA, Zang P, Rees ED. Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and normal uterine tissues. *Obstet Gynaecol* 1980;55:20-4.
- Soules MR, McCarty KS. Leiomyomata: steroid receptor content. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:6-11.
- Pollow K, Sinnecker G, Boguoi E, Pollow B. In vitro conversion of estradiol-17-beta into estrone in normal human myometrium and leiomyomas. *J Clin Chem Clin Biochem* 1978;16:483-7.
- Upadhyaya NB, Doody MC, Googe PB. Histopathological changes in leiomyomata treated with leuprolide acetate. *Fertil Steril* 1990;54:811-4.
- Polland R, Frassen AMHW, Willemsen WNP, Corbey RS. Uterine leiomyoma and agonist treatment: a preliminary report. *Gonadotrophin Down-Regulation in Gynaecological Practice* 1986;313-20.
- Gardner RL, Shaw RW. Cornual fibroids: a conservative approach to restoring tubal patency using a gonadotrophin-releasing hormone agonist (goserelin) with successful pregnancy. *Fertil Steril* 1989;52:332-4.
- van Leusden HAIM. Rapid reduction of uterine myomas after short-term treatment with microencapsulated D-Trpb-LHRH. *Lancet* 1986;2:1213.
- Berkeley AS. Reproductive uterine surgery. *Semin Reprod Endocrinol* 1984;2:138-46.
- Buttram VC, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology and management. *Fertil Steril* 1991;36:433-45.
- Puzigača Ž, Prelević G, Sretenović Z. Incidenca i tip klimakteričkih simptoma tokom pseudo-menopauze izazvane buserelinom u perimenopauzalnih bolesnica sa lejomiomom uterusu. *Jugoslav Ginekol Perinatol* 1993;33:3-6.
- Friedman AJ. Treatment of leiomyomata uteri with short-term leuprolide followed by leuprolide plus estrogen-progestin hormone replacement therapy for 2 years: a pilot study. *Fertil Steril* 1989;51:526-8.
- Soules MR, McCarty KS. Leiomyomata: steroid receptor content. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:6-11.
- Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J* 1986;293:359-62.
- West CP, Lumsden MA, Lawson S, Williamson J, Baird DT. Shrinkage of uterine fibroids during therapy with goserelin (Zoladex): a luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered as a monthly subcutaneous depot. *Fertil Steril* 1987;48:45-51.
- Friedman AJ, Barbieri RL, Doubilet PM, Fine C, Schiff I. A randomized, double-blind trial of gonadotropin releasing-hormone agonist (leuprolide) with or without medroxyprogesterone acetate in the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 1988;49:404-9.
- Lumsden MA, West CP, Baird DT. Goserelin therapy before surgery for uterine fibroids. *Lancet* 1987;1:36-7.
- Golan A. The role of gonadolibarina analogues in the treatment of uterine fibroids. *Fering Literature Service - Gynaecology* 1991;1:1.
- Thomas EJ, Jenkins J, Lenton e, Cooke JD. Endocrine effects of goserelin, a new depot luteinizing hormone releasing hormone agonist. *British Medical Journal* 1986;293:1407-8.

ŽARKO PUZIGAČA

Klinika za humanu reprodukciju

Instituta za zdravstvenu zaštitu

majke i deteta Srbije

11 080 Beograd, Radoja Dakića 8

Tel.: 011-603-022