

ЧИНИОЦИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК ХЛАМИДИЈСКИХ ИНФЕКЦИЈА ГЕНИТАЛНИХ ОРГАНА КОД АДОЛЕСЦЕНТКИЊА

Катарина СЕДЛЕЦКИ¹, Атанасије МАРКОВИЋ², Миланка МАРКОВИЋ¹, Гордана РАЈИН¹
1. Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије “Др Вукан Чупић”, Београд; 2. Гинеколошко-акушерска клиника “Народни фронт”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Гениталне инфекције хламидијама посебно су честе код адолесценткиња. Испитивање учесталости хламидијског цервицитиса обавили смо у групи од 300 сексуално активних девојака, у доби од 19 година, које су се у периоду 1995-97. године јавиле на преглед у Саветовалиште за младе Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије у Београду. Методом директне имунофлуоресценције откривена је висока учесталост хламидијског цервицитиса од 30,3 посто. У циљу правовременог откривања и лечења инфицираних особа у овом раду истраживали смо чиниоце ризика за настанак хламидијског цервицитиса код адолесценткиња. Обележја која повећавају ризик за настанак ове инфекције (статистички метод линеарне регресије „*step-wise*“) код деветнаестогодишњих девојака су: ектопија цервикса, негативан однос партнера и/или девојке према примени кондома, друге инфекције гениталија, висока учесталост полних односа, сексуални односи у површним везама, односно с непознатом особом при првом сусрету, и старији први сексуални партнер. Ипак, коришћење групе наведених показатеља не омогућује поуздано идентификовање девојака с хламидијским цервицитисом. Резултати овог истраживања упућују да је неопходно спровести скрининг на хламидијске инфекције гениталија код свих сексуално активних адолесценткиња. Значају овог дијагностичког поступка доприноси и чињеница да нелечене хламидијске гениталне инфекције узрокују знатно и иреверзибилно оштећење функције репродукције.

Кључне речи: хламидијске инфекције гениталија, сексуално активне адолесценткиње, скрининг. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Хламидија трахоматис (*Chlamydia trachomatis*) је најчешћи бактеријски узročник обољења преносивих полним актом код особа оба пола. Код већине жена (70 посто) инфекције овим микроорганизмом су праћене незнатним симптомима, због чега остају недијагностиковане и годинама трају. Трајање или реинфекције другим сојевима хламидије трахоматис је чест узрок хроничне инфламације гениталних органа мале карлице, ектопијске трудноће и стерилитета услед оклузије јајовода, чиме је репродукциона функција знатно и неповратно оштећена [1].

Адолесценти су популација која је у посебном ризику од гениталних хламидијских инфекција, што је условљено одређеним биолошким и психолошким одликама младих људи. Учесталост ових обољења је већа код девојака (8-25 посто), него код младића (3-20 посто) [2-4].

Правовремено откривање и лечење од великог је значаја у превенцији касних последица хламидијских обољења. У огледима на мишевима је запажено да лечење хламидијске инфекције у раној фази болести спречава настанак инфертилитета, док терапија примењена у каснијој фази не може да спречи настанак секвела [5].

Једини начин за смањивање учесталости хламидијских гениталних инфекција у општој популацији сексуално активних особа јесте откривање свих инфицираних особа, укључујући и асимптомске носио-

це инфекције, применом скрининга у ризичним групама становништва, посебно припадница женског пола. До данас нису установљена мерила која би омогућила селективни скрининг на хламидијске инфекције гениталија [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврде биолошка, психолошка и социјална обележја која повећавају учесталост хламидијских обољења гениталија у популацији сексуално активних адолесценткиња.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обављено у групи од 300 сексуално активних девојака, узраста 19 година, које су у периоду 1995-1997. године посетиле Саветовалиште за младе Института за здравствену заштиту мајке и детета Србије у Београду.

Протокол испитивања је обухватао:

- Испуњавање анкетног упитника којим су обухваћена биолошка, психолошка и социјална обележја сексуално активних адолесценткиња. Посебна пажња је посвећена испитивању модела сексуалног понашања, здравствених навика, степена одговорности у понашању полова и ставова испитаница према мерама заштите од инфекција преносивих полним актом;

- Микробиолошки преглед: стандардна анализа секрета вагине по степену чистоће (II-VI група), налаз показатеља бактеријске вагинозе (бео, хомоген вагинални секрет, киселост секрета (pH) вагине преко 4,5 и ћелија

„clue“ у микроскопском препарату обојеном по Граму), бактериолошки и миколошки преглед секрета вагине, детекција узročника *Chlamydia trachomatis* методом директне имунофлуоресценције помоћу моноклонских антихламидијских антитела, и детекција клица *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Neisseria gonorrhoeae* одговарајућим микробиолошким методама;

- Колпоскопски преглед ради откривања ектопије цервиксног дела утеруса.

Резултати испитаних обележја статистички су анализирани применом линеарне регресије „step-wise“, у којој је зависно-променљива величина био хламидијски цервицитис. Степен линеарне везе мерен је коефицијентом вишеструке корелације (R^2). Мерило избора за опстанак променљиве величине у моделу био је алфа = 1,15. На основу овог мерила, листа обележја је редуктована „методом корака“, тако да су у моделу остали само они чиниоци који остварују удружени утицај на обољење. Обрада података обављена је статистичким пакетом (SAS).

РЕЗУЛТАТИ

Укупна учесталост хламидијског цервицитиса код испитаних девојака износи 30,3 посто.

Односи између појединачних показатеља модела

ТАБЕЛА 1. Корелација између модела понашања полова адолесценткиња и настанка хламидијског цервицитиса
TABLE 1. Correlation between sexual behavior model and presence of chlamydia trachomatis cervicitis in adolescent women

Обележја Characteristics	Девојке с хламидијским цервицитисом (%) Girls with Chlamydia trachomatis cervicitis (%)	Девојке без хламидијског цервицитиса (%) Girls without Chlamydia trachomatis cervicitis (%)	Статистичка значајност ($p < 0.05$) Statistical significance ($p < 0.05$)
Први полни однос < 17 година First sexual intercourse < 17 years of age	65.9	65.6	$p < 0.05$
Први сексуални партнер > 19 година Age of the first sexual partner > 19	83.5	75.6	$p > 0.05$
Укупан број партнера > 3 Number of partners > 3	25.3	20.1	$p > 0.05$
Укупан број партнера > 4 Number of partners > 4	16.5	10.5	$p > 0.05$
Површне сексуалне везе ^a Casual partners ^a	44.0	34.4	$p > 0.05$
Чести сексуални односи ^b High coital frequency ^b	83.5	72.2	$p < 0.05$

a) Површне, краткотрајне везе и/или с непознатим партнером при првом сусрету

a) Casual sexual relations and/or with unknown partner

b) Два пута недељно или чешће

b) Two or more times per week

понашања полова адолесценткиња и учесталости хламидијског цервицитиса приказани су у табели 1.

Корелација између показатеља степена одговорности у понашању полова адолесценткиња и учесталости хламидијског цервицитиса приказана је у табели 2.

Табела 3 садржи податке о односу адолесценткиња према здрављу, као и здравственим навикама, као могућим чиниоцима ризика за настанак хламидијског цервицитиса.

Учесталост појединачних патолошких налаза у оквиру клиничког прегледа у групи девојака с хла-

ТАБЕЛА 2. Врста примењене контрацепције као могући чинилац ризика за настанак хламидијског цервицитиса код адолесценткиња

TABLE 2. Correlation between contraceptive use and presence of chlamydia trachomatis cervicitis in adolescent women

Обележја Characteristics	Девојке с хламидијским цервицитисом (%) Girls with Chlamydia trachomatis cervicitis (%)	Девојке без хламидијског цервицитиса (%) Girls without Chlamydia trachomatis cervicitis (%)	Статистичка значајност ($p < 0.05$) Statistical significance ($p < 0.05$)
Кондом при првом полном односу Condom in the first sexual intercourse	28.6	28.2	$p > 0.05$
Први метод контрацепције First contraceptive method			
Coitus interruptus Withdrawal	65.9	62.2	$p > 0.05$
Кондом Condom	33.0	36.4	$p > 0.05$
Остали контрацептиви ^a Other contraceptives ^a	1.1	1.4	
Најдуже коришћена контрацепција Contraception used for the longest period of time			
Coitus interruptus Withdrawal	71.4	46.9	
Кондом Condom	17.6	41.6	$p < 0.01$
Остали контрацептиви ^a Other contraceptives ^a	11.0	11.5	
Тренутна контрацепција Current use of contraception			
Coitus interruptus Withdrawal	61.5	43.1	
Хормонска Oral contraceptives	13.2	18.2	
Остало ^b Other ^b	2.2	1.4	
Укупан број заштитних средстава <= 2 Number of ever used methods <= 2	70.3	59.8	$p > 0.05$

a) Спермициди, интраутерусни уложак, хормонска контрацепција

a) Spermicides, intrauterine devices, oral contraceptives

b) Спермициди, интраутерусни уложак

b) Spermicides, intrauterine devices

мидијским цервицитисом, односно без њега, приказана је у табели 4. Применом линеарне регресије „step-wise“ издвојена су обележја адолесценткиња која удружено повећавају ризик од настанка хламидијског цервицитиса (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

Учесталост хламидијских инфекција гениталија највиша је у популацији сексуално активних адолесценткиња у односу на све друге добне групе [2, 3]. У овом испитивању, које је обухватило адолесценткиње од 19 година, хламидијски цервицитис је дијагностикован код сваке треће девојке (30,3 посто). На основу резултата масовног скрининга утврђено је да преваленција ове инфекције код девојака, млађих од 20 година, у САД, скандинавским земљама и у Француској износи 15-20 посто [3, 6, 7]. Наведене чињенице указују на то да су адолесценткиње посебно осетљиве на настанак хламидијских обољења, што је условљено одређеним биолошким и психолошким чиниоцима.

Посматрајући модел понашања полова у овом истраживању утврђено је да повећана вероватноћа за настанак хламидијског цервицитиса постоји у случајевима када је први сексуални партнер старији од

ТАБЕЛА 3. Корелација између здравствених навика адолесценткиња и настанка хламидијског цервицитиса

TABLE 3. Correlation between health care behaviors and chlamydial genital infection in adolescent women

Обележја Characteristics	Девојке с хламидијским цервицитисом (%) Girls with Chlamydia trachomatis cervicitis (%)	Девојке без хламидијског цервицитиса (%) Girls without Chlamydia trachomatis cervicitis (%)	Статистичка значајност ($p < 0.05$) Statistical significance ($p < 0.05$)
Појачан вагинални секрет Vaginal discharge	25.3	20.6	$p > 0.05$
Искуство с трудноћом Experience with pregnancy	16.5	15.8	$p > 0.05$
Искуство с полнопреним инфекцијом Experience with sexually transmitted diseases	7.9	7.7	$p > 0.05$
Коришћење дроге Drug abuse	23.1	23.0	$p > 0.05$
Негативан став партнера према заштити Negative partner's attitude toward condom use	57.1	35.9	$p < 0.001$
Негативан став девојке према заштити Negative girl's attitude toward condom use	54.9	32.1	$p < 0.001$

девојке, затим када је девојка стекла сексуална искуства у површним везама, односно када су полни односи чести. Познато је да чешћа промена сексуалних партнера повећава ризик од гонореје, сифилиса, хламидијске инфекције и осталих бактеријских и вирусних болести преносивих полним актом [6]. Ризик од настанка инфекција преносивих полним актом повећан је, такође, и код особа с високом учеста-

ТАБЕЛА 4. Учесталост патолошких налаза у оквиру клиничког прегледа адолесценткиња

TABLE 4. Frequency of pathological clinical findings among adolescent women

Врста испитивања Clinical finding	Девојке с хламидијским цервицитисом (%) Girls with Chlamydia trachomatis cervicitis (%)	Девојке без хламидијског цервицитиса (%) Girls without Chlamydia trachomatis cervicitis (%)
Вагинални секрет по степенима чистоће Microscopic examination of vaginal fluid	52.7	40.2
Бактеријска вагиноза Bacterial vaginosis	35.2	18.7
Микробиолошки преглед вагиналног секрета Vaginal fluid selected cultures	24.2	18.7
<i>Mycoplasma hominis</i>	2.8	3.3
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	13.2	10.0
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.0	0.0
Ектопија цервикса Cervical ectopy	60.4	15.8

ТАБЕЛА 5. Скуп обележја који су значајни у предвиђању хламидијског цервицитиса код адолесценткиња (статистичка анализа линеарне регресије зависно променљивих величина)

TABLE 5. Characteristics adolescent women that are significantly associated with the manifestation of infection (linear regression analysis of interdependent variables)

Обележја Characteristics	Парцијални R^2 Partial R^2	Укупни R^2 Total R^2
Ектопија цервикса Cervical ectopy	0.2032	0.203
Негативан однос партнера према кондому Negative partner's attitude toward condom use	0.0256	0.2288
Удружене гениталне инфекције Associated genital infections	0.0122	0.2410
Негативан однос девојке према кондому Negative girl's attitude toward condom use	0.0104	0.2513
"Чести" полни односи ^a High coital frequency ^a	0.0066	0.2579
Сексуалне везе ^b Casual partners ^b	0.4064	0.2643
Први партнер старија особа Older age of first sexual partner	0.0058	0.2701

а) Површне, краткотрајне везе и/или с непознатим партнером при првом сусрету

а) Casual sexual relations and/or with unknown partner

б) Два пута недељно или чешће

б) Two or more times per week

лошћу полних односа. У студији из САД, којом је обухваћено 414 адолесцената, ова врста инфекција је знатно чешће откривена код особа с већим бројем, односно 29 и више полних контаката, него код особа с пет и мање сексуалних односа током претходна три месеца.

Анализом коришћења контрацепције у нашем испитивању утврђено је да се већина адолесценткиња, независно од хламидијског цервицитиса, у полном општењу понашала без довољног степена одговорности. Учесталост примене кондома током првог полног односа је ниска, као и касније, током адолесценције. Заштиту, ипак, чешће користе девојке без хламидијске гениталне инфекције. Када је реч о контрацепцији, која је најдуже примењивана током адолесценције, уочене разлике статистички су значајне ($p < 0,01$).

У САД 40 посто младића адолесцентног узраста кондом користи „стално“ или „скоро стално“ [9]. Да преко половине испитаника не користи кондом при сваком полном односу потврђују резултати већине студија [6]. И, мада се сматра да повремени примена кондома пружа ипак некаку заштиту: помоћу математичких модела демонстрирано је да управо спорадично коришћење кондома, у срединама где је ризик за настанак инфекције висок, повећава вероватноћу за настанак полнопреносиве инфекције [10].

Познато је да злоупотреба дроге повећава ризик од настанка инфекција преносивих полним актом. У студији којом је обухваћено 222 корисника кокаина адолесцентног узраста у САД, њих 41 посто је у прошлости боловало од неке инфекције ове врсте [11]. У нашој групи испитаница из Београда свака четврта девојка (23,1 посто, односно 23,0 посто) повремено или стално користи дрогу, па се може претпоставити да је ризик за настанак инфекција преносивих полним актом у овој популацији висок.

Међу биолошким чиниоцима, осетљивост за настанак хламидијске инфекције повећава ектопија цервикса. Ова врста физиолошке промене цервиксног дела утеруса много се чешће запажа код адолесценткиња, него код особа старије животне доби. У нашем испитивању ектопија је била четири пута чешћа код девојака с хламидијским цервицитисом (60,4 посто), него код адолесценткиња без ове инфекције (15,8 посто). И у другим студијама је утврђено да ектопија представља значајан чинилац ризика за настанак хламидијског цервицитиса [8, 12]. Ова појава се објашњава чињеницом да је, у случају ектопије, већа површина цервикалног слузи незаштићеног цилиндричног епитела изложена непосредном деловању инокулума инфективног материјала [3, 8].

У овом раду је учесталост удружених гениталних инфекција знатно виша код девојака с хламидијским цервицитисом у поређењу с особама без овог обољења. Запажање о честој истовременој појави више обољења преносивих полним актом налази се и у другим студијама, а може да се објасни сличном епидемиологијом свих инфекција које се преносе

полним путем [13, 14].

У нашем раду запажено је да ризик за настанак хламидијског цервицитиса значајно повећава коришћење кондома, као и негативан однос адолесценткиње и партнера према примени кондома.

У испитивању младића адолесцентног узраста, који су били затвореници у центру за младе у САД, Шафер (Shaffer) и сарадници [13] су потврдили да негативан став према употреби кондома значајно повећава учесталост обољења преносивих полним актом. Анализујући ставове и понашање 925 становника Филадельфије, Герингер и сарадници [15] су запазили да особе с негативним ставом према коришћењу кондома много ређе редовно користе овај метод контрацепције.

Познато је да је хламидијска генитална инфекција асимптомског облика откривена код око 70 посто женских особа, као и да може да траје годинама. Једини начин да се оствари сузбијање хламидијских инфекција је, стога, спровођење скрининга код ризичних група становништва. У Шведској је, на овај начин, учесталост хламидијских инфекција код болесница на клиникама за младе за само пет година (1984-89. године) снижена од 20 посто на 5 посто [16].

Запажено је, међутим, да велики проблем представља одређивање дијагностичких мерила која би омогућила селективни скрининг адолесценткиња с повишеним ризиком за настанак хламидијске инфекције. У студији из Балтимора, којом је обухваћено 3202 сексуално активних адолесценткиња, преваленција хламидијског цервицитиса износила је 29,1 посто. Није, међутим, било могуће издвојити параметре који би указали на подгрупу девојака за које је ризик од настанка хламидијске гениталне инфекције посебно висок [17].

У оквиру овог испитивања, такође, није издвојен скуп обележја уз помоћ кога би се предвидео налаз хламидијског цервицитиса у већем делу инфициране популације. За неуспех у избору особа за скрининг на хламидију трахоматис највероватније објашњење је у високој учесталости овог обољења код адолесценткиња.

Налази више студија „cost-benefit“ су показали да је цена спровођења скрининга на хламидију трахоматис у укупној популацији адолесцената двоструко нижа од цене лечења инфламационих обољења органа мале карлице чији је узрочник ова бактерија, и шест пута нижа од износа збрињавања касних сексуалних хламидијских болести гениталија. Имајући у виду високу преваленцију ових обољења код младих људи који нису реализовали репродукциону функцију, већина аутора сматра да је скрининг на хламидију трахоматис потребан код свих сексуално активних особа женског пола млађих од 20 година [3, 6, 7, 9].

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата овог испитивања може се закључити да је учесталост хламидијског цервицитиса

CHLAMYDIA TRACHOMATIS GENITAL INFECTIONS IN ADOLESCENT FEMALES

K. SEDLECKY¹, A. MARKOVITSH², M. MARKOVITSH¹, G. RAJIN¹

1. Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Institute of Serbia, Belgrade; 2. University Department of Obstetrics and Gynaecology, Belgrade

INTRODUCTION

Chlamydia trachomatis (Ct) infections are the most common bacterial sexually transmitted diseases (STDs). The highest age-specific rates for chlamydia are found in adolescents. Female adolescents are more susceptible to STDs than older women because their cervical anatomic development is incomplete and especially sensitive to infection by certain sexually transmitted pathogens, and for some other features that characterize sexual behavior and health care behavior of the young people.

The aim of this study was to identify risk factors and risk indicators statistically associated with the presence of Ct genital infection in adolescent females.

METHOD

The study group comprised 300 sexually active 19 years old girls who were attending the Mother and Child Health Care Institute of Serbia in the period from 1995 to 1997. The participants of this study were interviewed about their sexual behavior, health care behavior and their responsibility level in sexual relationships. Physical examination included microbiological and colposcopic findings. Vaginal and cervical microbiological examinations included the analysis of collected specimens for microscopic and culture analyses. Ct infection of the cervix was identified by direct immunofluorescence staining of smears using monoclonal antibodies. Colposcopic findings were divided in two groups: cervical ectopy and other findings. Data were statistically analyzed using step-wise linear regression.

RESULTS

The prevalence of Ct genital infection in the study group was 30.3%. Characteristics in adolescent girls with this infection were mostly as follows: first sexual intercourse was before the age of 17, first sexual partner was older, a great number of sexual partners, (more than 3 - 25.3% vs 20.1%; more than 4 - 16.5% vs 10.5%), sexual intercourse during casual contact (44.0% vs 34.4%) and high coital frequency (83.5% vs 72.7%). Among these characteristics, only the coital frequency was significantly associated with the probability of chlamydial genital infection ($p < 0.05$).

Statistical findings about the use of contraceptives among the adolescents indicated that the level of safe sexual practice was low in the majority of girls, despite the presence of chlamydial genital infection. Nevertheless, the girls without Ct genital infection more frequently reported the condom as the method of contraception used for the longest adolescence period (41.6%) in comparison with the adolescent females infected by Ct (17.6%). This difference was statistically significantly associated with the possible manifestation of Ct genital infection ($p < 0.05$). Healthy adolescent females

used condom more frequently at the last intercourse (37.3%) than girls with Ct genital infection (18.2%). Adolescent females often experienced only 0-2 methods of contraception (70.3% of girls infected with Ct and 59.8% of healthy girls).

Health care behavior was poor in the examined girls. The suspicion of getting a STD was the reason for their first gynaecological examination in 25.3% of adolescent women with Ct genital infection and in 20.6% of healthy girls. Unwanted pregnancy during adolescence reported 16.5% of girls with Ct cervicitis and 15.8% of healthy girls. The existence of STD previous to examination was noted in 7.9% of infected girls and 7.7% of healthy subjects. Drug abuse reported 23.1% of studied adolescent females with Ct genital infection and 23.0% without it.

A large proportion of both the adolescent females and their partners had negative attitudes toward the condom use (54.9% of infected girls and 57.1% of their partners; 32.1% of healthy girls and 35.9% of their partners). The difference between the attitudes toward the condom use among infected and healthy adolescent women and their partners was statistically significant ($p < 0.001$).

Clinical findings of cervical ectopy were more frequent in girls infected with Ct (60.4%) in comparison to healthy girls (15.8%). These differences were also statistically significant ($p < 0.001$).

Associated genital infections (vaginal and/or cervical) were more frequent in adolescent women with Ct cervicitis (56.0%) than in healthy girls (36.8%). The observed differences were statistically significant ($p < 0.01$).

CONCLUSION

Predictors of Ct genital infection in adolescent women, according to the step-wise linear regression analysis, were as follows: the presence of cervical ectopy, negative attitudes of adolescent girls and their partners toward the condom use; associated genital infections; frequent coitus; experience in casual sexual relations and older age of the first sexual partner. However, the possibility that this criterion provides imprecise identification of uninfected adolescent women and separation of only Ct infected women, is limited. Therefore, screening of the presence of Ct genital infections in all sexually active adolescent women is necessary.

Key words: Chlamydia trachomatis genital infections, adolescent women, screening for STDs. (SRP ARH CELOK LEK).

KATARINA SEDLECKI

11 070 Beograd, Bulevar Avnoja 115/4
Tel.: 011/145-142

код сексуално активних адолесценткиња, узраста 19 година, у Београду висока. Најзначајнији чиниоци ризика за настанак ове инфекције су: ектопија цервикса утеруса, негативан однос партнера према при-

мени кондома, друге гениталне инфекције чији узрочник није хламидија трахоматис, негативан став девојке према коришћењу кондома, висока учесталост полних односа, искуство са сексуалним

односима у површним везама односно приликом првог сусрета с непознатом особом, и први сексуални партнер који је старији од испитанице. Скуп ових седам параметара, међутим, није сувише детерминистички у избору адолесценткиња за скрининг на хламидију трахоматис. Потребно је, стога, да се ова врста скрининга примени код свих сексуално активних адолесценткиња.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paavonen J. Complications and sequelae of PID. In: Handsfield HH (ed). Pelvic Inflammatory Disease - Epidemiology, Etiology, Management, Complications. HP Publishing, New York 1990;27-32.
2. Shafer MA, Beck A, Irwin JR et al. Microbiology of the lower genital tract of postmenarchal adolescent girls: differences by sexual activity, contraception and presence of nonspecific vaginitis. J Pediatr 1985;107:974-81.
3. Adimora AA, Hamilton H, Holmes KK, Sparling PF. Sexually transmitted diseases. Companion handbook. McGraw-Hill, New York 1994.
4. Vesić S. Chlamydia trachomatis i specifični humoralni imuni odgovor u dijagnostici urethritisa nongonorrhoea. Magistarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1987.
5. Swenson CE, Sung ML, Schachter J. The effect of tetracycline treatment on chlamydia salpingitis and subsequent fertility in the mouse. Sex Transm Dis 1986;13:40-4.
6. Cates WJr, Wasserheit JN. Genital chlamydial infections: epidemiology and reproductive sequelae. Am J Obstet Gynecol 1991;164:1771-81.
7. Suchet JH, Sluzhinska A, Serfaty D. Chlamydia trachomatis screening in family planning centers: a review of cost/benefit evaluations in different countries. Eur J Contracept Reprod Health Care 1996;1:301-9.
8. 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.
9. Pendergrast RA, DuRant RH, Gaillard GL. Attitudinal and behavioral correlates of condom use in urban adolescent males. J Adolesc Health 1992;13:133-9.
10. Fineberg HV. Education to prevent AIDS: prospects and obstacles. Science 1988;239:592-6.
11. Fullilove RE, Fullilove MT, Bowser BP, Gross SA. Risk of sexually transmitted disease among black adolescent crack users in Oakland and San Francisco, California. JAMA 1990;263:851-5.
12. Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. Clin Microbiol Rev 1997;10:160-84.
13. Shafer MA, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease in adolescent females. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and sequelae. Pediatr Clin North Am 1989;36:513-32.
14. Bjekić M. Procena faktora rizika za ponovno obolevanje od veneričnih bolesti - korelacija sa sociopatološkim pojavama i karakteristikama ličnosti. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1998.
15. Geringer WM, Marks S, Allen WJ et al. Knowledge, attitudes and behavior related to condom use and STDs in a high risk population. The Journal of Sex Research 1993;30:75-83.
16. Persson E. The sexual behavior of young people. Br J Obstet Gynecol 1993;100:1074-6.
17. Burstein GR, Gaydos CA, Diener-West M et al. Incident Chlamydia trachomatis infections among inner-city adolescent females. JAMA 1998;280:564-5.

Рукопис је достављен Уредништву 9. V 2000. године

ПИСМА УРЕДНИШТВУ

Уважени господине Главни уредниче,
Дана 21. јула 2001. добио сам управо изашлу свеску СРПСКОГ АРХИВА, бр. 1-2 за јануар и фебруар т.г. и на стр. 33 угледао недатиран факсимил дописа који ми је у име Извршног одбора упутио Проф Др Зоран Роловић, (према потпису би се могло нетачно закључити да је он председник Етичког комитета СЛД, што никако није могао бити) и у коме се тражи да поднесем оставку на место председника Друштва. Не улазећи у коментарисање произвољне оцне да сам “укаљао стручни и морални лик СЛД” (разлоге своје неопозиве оставке дао сам у самом тексту оставке; а даље коментаре у писму упућеном АРХИВУ, који још увек није штампан), желим да изразим изненађење фуснотом у којој се каже да ми је поменути текст упућен и саопштен телефоном, а да је моја писана оставка стигла два дана касније. Наглашавам да текст поруке нисам добио, нити ми је икада саопштен телефоном.

Посебно подвлачим да моја неопозива оставка, у периоду када ми је мандат већ одавно истекао, а упркос мом инсистирању није било могуће организовати Изборну скупштину, никако није условљена захтевима тадашњег Извршног одбора именованог од “освајача” СЛД. Њихове квалификације не сматрам мериторним, нити заснованим на реалним чињеницама. Каснија догађања су показала нелегитимност деловања те групе, која је агресивним и недемократским поступцима узурпирала управу СЛД, што је на крају довело до њиховог искључења из управних тела Друштва. Отуда не бих могао да уважим ни етичке позиције с којих полази др Роловић, дозвољавајући себи непримерене квалификације мог рада и приписујући моју одлуку о неопозивој оставци интервенцији неформалне групе коју потписује.

У Београду. 31. јула 2001
Проф, Др Владимир Р. Пауновић

УЛТРАСТРУКТУРА МЕЗОТЕЛНИХ ЋЕЛИЈА ПЕРИТОНЕУМА

Миљана М. ОБРАДОВИЋ¹, Биљана Б. СТОЈИМИРОВИЋ², Душан П. ТРПИНАЦ¹, Драго Д. МИЛУТИНОВИЋ², Драган И. ОБРАДОВИЋ³, Видосава Б. НЕШИЋ²

1. Институт за хистологију и ембриологију Медицинског факултета Универзитета, Београд; 2. Институт за нефрологију и урологију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за клиничку фармакологију, фармакологију и токсикологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Доскора се о структури перитонеума знало веома мало. Увођењем перитонеумске дијализе пре тридесетак година постало је неопходно боље проучити структуру и функцију перитонеума. Циљ нашег истраживања је да се испита морфологија мезотелних ћелија перитонеума код здравих особа. Биопсије перитонеума учињене су код 20 здравих добровољаца, донора бубрега за трансплантацију. Исечци ткива добијени су током хируршког захвата узимања бубрега. Узорци су стандардно припремљени за посматрање светлосним микроскопом и трансмисионим електронским микроскопом. Код здравих особа, једнослојни мезотел с коцкастим и љуспастим ћелијама показао је нешто суптилније одлике структуре на полутанким исечцима, бојеним толуидин-плавим, док је ултраструктура проучавана трансмисионим електронским микроскопом на танким исечцима. Ћелије мезотела се преклапају као црепови на крову, везани су дезмозомима, тесним везама и мноштвом интердигитација. На апикалној површини виде се бројни микровили, појединачна киноцилија и ламелна тела. Нуклеуси су еухроматични, а у цитоплазми се запажа много рибозома, митохондрија, цистерне гранулизованог ендоплазматског ретикулума и Голџијев апарат, ламелна тела и липидне инклузије. Мноштво пиноцитозних везикула на свим деловима мембране, као и у цитоплазми мезотелних ћелија, указује на ендоцитозу, егзоцитозу и трансцитозу у току процеса секреције и реапсорпције серозне течности у дупљи перитонеума. Међућелијске везе на латералним мембранама онемогућавају парацелулни транспорт. На интензивни метаболизам указују бројне митохондрије, као и еухроматин и нуклеолуси у нуклеусу.

Кључне речи: мезотел, перитонеум, ултраструктура. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Поред плеуре и перикарда, перитонеум се убраја у структуре које су назване серозним опнама или серозама још у давном периоду, када се веровало да течност која се налази у њиховим шупљинама настаје пасивним истицањем из крвних судова. Ова течност је изгледом слична крвном серуму, па од тога и потиче назив сероза. Међутим, данас се са сигурношћу зна да највећи део серозне течности настаје активним лучењем [1].

Перитонеум ембриолошки потиче од латералног мезодерма [2]. Анатомски се дели на паријетални и висцерални лист. Паријетални лист облаже унутрашњу површину зидова абдомена, а висцерални органе у абдомену. Дупликатуре висцералног листа перитонеума, које настају његовим преласком с једног органа на други, чине мезентеријум, оментум минус и оментум мајус. Ове дупликатуре повезују органе међусобно, или их везују за задњи трбушни зид [3].

Површина перитонеума код одрасле особе приближна је површини коже и износи $1,7-2,0m^2$ [4, 5]. Од укупне површине перитонеума 90 посто чини висцерални перитонеум, а паријеталном припада око 10 посто [3]. Предео дупље перитонеума између дијафрагме и јетре, који облажу два листа перитонеума, назива се супфренични простор. Он има посебну важност због близине дијафрагме и специфичног

начина лимфне дренаже [6, 7].

Перитонеум је код мушкараца непрекидан и потпуно ограничава затворени простор перитонеума, док код жена постоји прекид у пределу отвора јајовода. У физиолошким условима, отвор јајовода у трбушну дупљу је затворен, па зато нема директног додира између спољне средине и простора перитонеума. Међутим, у извесним патолошким стањима, овакви анатомски односи омогућавају комуникацију између лумена материце и трбушне дупље, а тиме и могућност асцендентне инфекције. Између листова се налази виртуелна шупљина перитонеума (*cavum peritonei*). Код здравих особа у њој се налази до 100 ml интраперитонеумске течности [5]. Међутим, шупљина перитонеума се може знатно повећати и прилагодити чак и двадесет пута већој запремини течности, а да при томе не изазива посебне нелагодности болеснику [5]. То се дешава током перитонеумске дијализе.

Физиолошка улога перитонеума у организму човека обухвата омогућавање слободних покрета органа у трбушној дупљи, секреторну способност и пермеабилност [8]. Постоје подаци и о мигрању имунолошки активних ћелија (макрофагних ћелија, лимфоцита, неутрофилних гранулоцита и мастоцита) из крвних судова у дупљу перитонеума [8], као одговор на инфламационе стимулусе. Механизми ове реакције укључују везивање за адхезионе молекуле, на пример ICAM-1, који су локализовани пре-

тежно на мембрани микровила мезотелних ћелија перитонеума [8].

Клинички значај перитонеума је велики, с обзиром да је често захваћен различитим патолошким процесима, што је од непроцењиве важности за перитонеумску дијализу [3, 9] и за апликацију лекова током терапије карцинома оваријума [10]. Међутим, иако је клинички веома значајан, хистолошка грађа перитонеума је релативно мало истраживана и посвећено јој је неколико реченица у уџбеницима хистологије [11, 12]. Детаљнији описи структуре перитонеума могу се наћи првенствено у специјализованим монографијама [3, 5, 13].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог истраживања је да се детаљно испита морфологија мезотела перитонеума код здравих особа да би се утврдила повезаност морфологије и функције перитонеума.

МЕТОД РАДА

1) Болесници

Хистолошке особине перитонеума проучаване су код 20 здравих особа (12 мушкараца, 8 жена), старости од 45 до 54 године. Сви испитаници су били донори бубрега за трансплантацију. Испитивани су у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду, у периоду од 1997. до 1999. године.

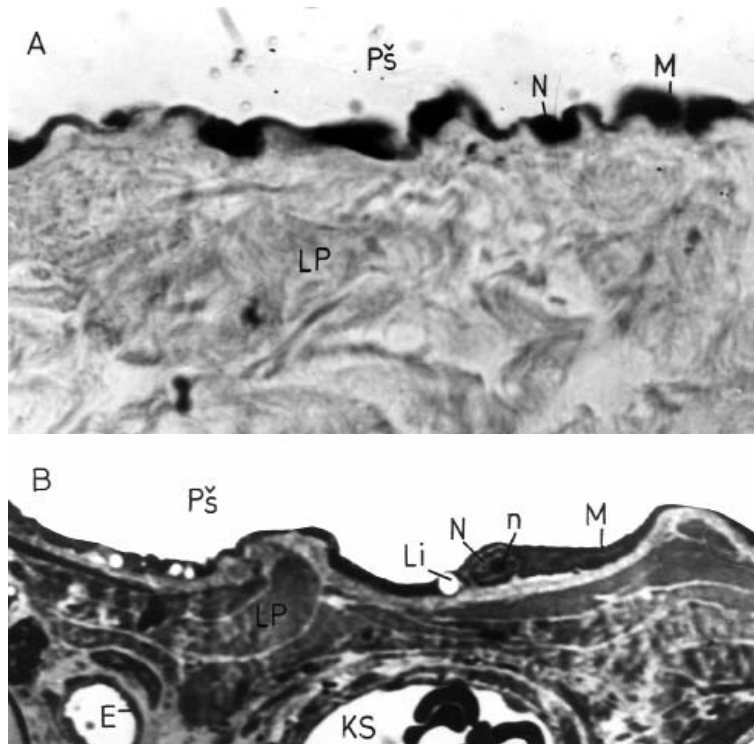
2) Методи

Биопсије перитонеума су учињене код здравих особа, донора бубрега, којима је током хируршке интервенције, која се спроводи ради узимања бубрега за трансплантацију, нужно отварања шупљина перитонеума.

Пошто су ћелије мезотела веома осетљиве, неопходно је прецизно спровести утврђени поступак за припрему узорака, да би се избегло оштећење ткива [14]. Исеци су узимани непосредно после отварања дупље перитонеума. Одмах су стављани у бочице с фиксативним средствима, која су припремана према потребама даље обраде ткива за проучавање светлосном микроскопијом и бојени методом хематоксилин-еозин [15], односно трансмисионом електронском микроскопијом [14]. Полутанки исеци бојени су толуидинским плавим, а танки контрастирани уранил-ацетатом и олово-цитратом [16]. Танки исеци анализирани су у Институту за патологију и судску медицину Војномедицинске академије у Београду.

РЕЗУЛТАТИ

Хистолошке одлике перитонеума посматране су методама светлосне микроскопије (Слика 1) и трансмисионе електронске микроскопије (Слика 2). Највећа пажња посвећена је мезотелу, јер је то први слој који чини мембрану перитонеума и који активно учествује у транспорту кроз ову мембрану у оба смера.



СЛИКА 1. Перитонеум здраве особе

A) SM, H-E, под имерзијом; B) SM, полутанки исецак, TB, под имерзијом
Pš = перитонеумска шупљина; M = мезотел; LP = ламина проприја; KS = крвни суд; N = нуклеус; n = нуклеолус; Li = липидна инклузија; E = ендотел

FIGURE 1. Peritoneum of healthy person

A) Mesothelial cells (H-E, under immersion); B) Mesothelial cells (TB, semi-thin section, under immersion)

Pš = peritoneal cavity; M = mesothelium; LP = lamina propria; KS = blood vessel; N = nucleus; n = nucleolus; Li = lipid inclusion; E = endothelium

Ћелије мезотела код наших испитаника варирале су од ниских (љускастих), какве се најчешће описују у свим књигама у којима се спомиње цитологија перитонеума (Слика 1), до високих, коцкастих, какве су налажене у регионима дијафрагме и пелвиса паријеталног перитонеума. Суседне мезотелне ћелије се граниче тако што се преклапају као црепови на крову (Слика 2A).

Плазмалема мезотелних ћелија показује типичну трослојну структуру. Апикална површина мезотелних ћелија је варирала од равне до површине с мноштвом микровила (Слика 2). Такође, на ћелијама могла се запазити појединачна киноцилија. Између микровила виделе су се посебне лоптасте или овалне творевине, вишеслојне мембранске структуре - ламеларна тела (Слике 2B, C). Настајање мноштва везикула (Слика 2), које су се чак повезивале у трансцитозне канале, било је обележје не само мембрране апикалне површине, већ и осталих површина мезотелних ћелија. Латералне површине, којима се ћелије мезотела додирују међусобно, код наших испитаника показале су, како заједничке одлике ћелија епитела тако и неке своје посебне одлике. Као и код других епитела, и код овог су добро препознатљиви спојеви ћелија, типа тесне везе (*tight junction*), као и мноштво дезмосома (Слика 2A). На

местима међусобних бочних спојева, ћелије мезотела показују мноштво свагинација, које се уклапају у инвагинације наспрамне ћелије, тако да је граница између ових ћелија веома извијугана, а на пресеку се, у међућелијском простору, често уочавају попречни пресеци неправилних свагинација. Базалне површине мезотелних ћелија у контакту су с базалном ламином, која и представља производ њихове синтетске активности (Слика 2A).

Цитоскелет мезотелних ћелија који, поред актинских филамената, углавном граде интермедијарни филаменти (виментински и тонофиламенти), јасно се уочава на фотомикрографијама наших узорка (Слика 2A).

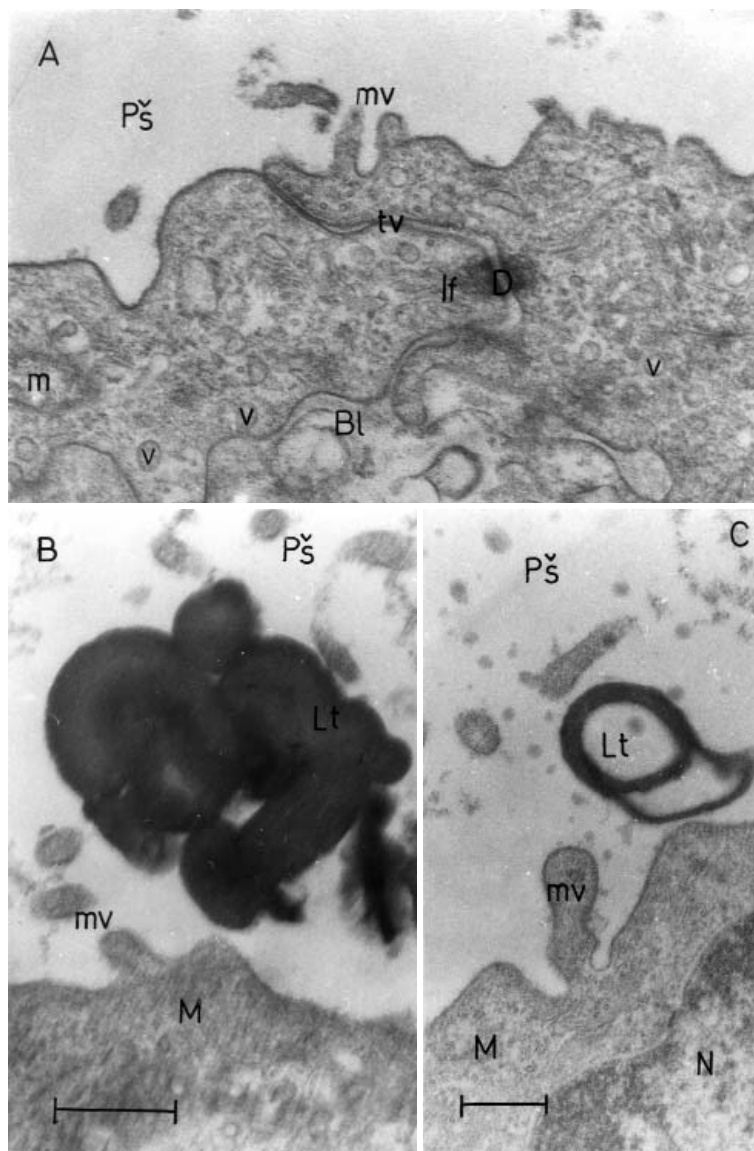
Нуклеуси ових ћелија су различитих облика и величине и прате облик ћелије или изазивају проширење ћелије, уколико је реч о ниским љуспастим ћелијама (Слика 1). Еухроматин доминира, док се узани појас хетерохроматина налази само уз нуклеарну ламину (Слика 2C). Нуклеолуси су најчешће веома изражени (Слика 1B).

Рибозоми постоје, како слободни у цитоплазми, тако и на мембранама грануларног ендоплазматског ретикулума. Такође, могу се запазити и митохондрије (Слика 2A). Диктиозоми Голџијевог комплекса чест су налаз у ћелијама мезотела. Осим цистерни и везикула, на фотомикрографијама се уочава и појава гранула, с (електронски) густим садржајем, од којих ће неке дати ламелна тела, специфични продукт ових ћелија. Ламелна тела могу се видети у цитоплазми мезотелних ћелија, на апикалној површини (Слике 2B, C), на базалном делу ћелије и у простору између суседних мезотелних ћелија, као и у самом везивном ткиву.

Код наших испитаника чест налаз у мезотелним ћелијама биле су липидне инклузије (Слика 1B). Оне су биле често великих димензија, па су чак утицале на положај и облик нуклеуса.

ДИСКУСИЈА

Ово испитивање имало је циљ да покаже детаљну ултраструктуру мезотелних ћелија перитонеума код здравих особа. Како је организација ултраструктуре нормалног перитонеума недовољно испитивана, посебно смо обратили пажњу на сваки део овог ткива, а нарочито на цитолошке одлике мезотелних ћелија, које су веома активан део овог ткива, како у физиолошким тако и у патолошким условима, у оквиру уреничног серозитиса у хроничној ин-



СЛИКА 2. Перитонеум здраве особе

A) Мезотел перитонеума, TEM (бар - 300nm); B) Ламелна тела, TEM (бар - 300nm)

Pš = перитонеумска шупљина; M = мезотел; LP = ламина проприја; N = нуклеус; Bl = базална ламина; mv = микровили; m = митохондрија; v = везикула; D = дезмосом; lf = интермедијарни филаменти; tv = тесна веза; Lt = ламелно тело

FIGURE 2. Peritoneum of healthy person

A) Mesothelial cells of peritoneum, TEM (bar - 300nm); B) Lamellar bodies, TEM (bar - 300nm)

Pš = peritoneal cavity; M = mesothelium; LP = lamina propria; N = nucleus; mv = microvilli; Bl = basal lamina; m = mitochondria; v = vesicle; D = desmosome; lf = intermediate filaments; tv = tight junction; Lt = lamellar body

суфицијенцији бубрега или перитонеумској дијализи, када на њих делује раствор за дијализу. Наше истраживање показује да мезотел није само неспецифични љуспасти епител који покрива везивно ткиво перитонеума, већ представља специјализовани епител који својом организацијом ултраструктуре онемогућава појаву трења [1, 13, 14] између два листа перитонеума (висцералног и паријеталног). Ово обухвата специјализовану апикалну мембрану с

ULTRASTRUCTURE OF PERITONEAL MESOTHELIAL CELLS

M. M. OBRADOVITSH¹, B. B. STOJIMIROVITSH², D. P. TRPINAC¹, D. D. MILUTINOVITSH², D. I. OBRA-DOVITSH³, V. B. NESHITSH²

1. Institute of Histology and Embryology, University School of Medicine, Belgrade; 2. Institute of Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Clinical Pharmacology, Pharmacology and Toxicology, University School of Medicine, Belgrade

The introduction of peritoneal dialysis (PD) as a respectable modality of renal replacement therapy some three decades ago, suddenly drew attention of many authors to peritoneal membrane as insufficiently investigated structure. In order to explain the pathological changes in peritoneum due to renal diseases, it became necessary to explore the normal peritoneal structure. The aim of this study was to examine the morphology of peritoneal lining cells in healthy persons.

Biopsies of the peritoneum were performed on 20 volunteer kidney donors. Tissue samples were taken during renal transplantation. Special care was taken in getting appropriate samples without artificial damage because of the extreme fragility of the peritoneal tissue. The preparing procedure was standard for routine HE staining and for plastic embedded semifine and fine sections studies. Semifine sections were made on ultramicrotome, stained with Toluidin blue and studied by light microscope, while fine sections were made by ultramicrotome and studied by transmission electron microscope.

One layer of cuboidal or flattened lining cells present over the lamina propria connective tissue presented mesothelium. The cells were overlapped like tiles on the roof. Lateral parts of their interdigitated membranes were interconnected with

different types of cell junctions: unpermeable, adhesion and communication junctions; inhibiting intercellular transport. Cell surface was often covered with great number of microvilli and lamellar bodies. A single kinocilia was also often present on apical cell surface. Nuclei were euchromatic with well developed nucleoli. Cytoplasm was filled with a great number of ribosomes, mitochondria, cisterns of rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, lamellar bodies and lipid inclusions. Numerous pinocytic vesicles on all parts of the membrane as well as in the cytoplasm indicating active endocytosis, exocytosis and transcytosis in the process of secretion and reabsorption of serous liquid in peritoneal cavity, were visible.

Euchromatic nuclei with prominent nucleoli and numerous mitochondria indicate cells of great metabolic activity.

Key words: Mesothelium, peritoneum, ultrastructure. (SRP ARH CELOK LEK).

MILJANA M. OBRADOVIĆ

11 070 Beograd, Dr Ivana Ribara 100/19

Tel.: 1765-454; faks: 3615-772

мноштвом микровила, између којих се налазе специфичне структуре, ламелна тела [1, 14], која у почетном стадијуму функционишу као „котрљајући лежачи“, а између ламела садрже сурфактант, који се у следећем стадијуму полако ослобађа и „подмазује“ апикалну површину мезотела. Ламелна тела се синтетишу у мезотелним ћелијама и то подразумева појаву органа, као што су гранулисани ендоплазматски ретикулум, Голџијев апарат и микровезикуларна тела за која се сматра да су претходници структуре ламелних тела [13]. Мноштво пиноцитозних везикула на свим деловима мембране мезотелних ћелија, као и у цитоплазми ових ћелија, указује на ендоцитозу, екзоцитозу и трансцитозу у току процеса секреције и реасорпције серозне течности која се налази између висцералног и паријеталног листа перитонеума. Међућелијске везе на латералним мембранама онемогућавају неконтролисани парацелулни транспорт [14]. На интензиван метаболизам указују многобројне митохондрије и претежно сукроматин и нуклеолуси у нуклеусу, док се хетерохроматин налази само уз нуклеусну мембрану [13, 14].

Појава крвних и лимфних судова непосредно испод базалне мембране мезотела и оваква организација ултрасруктуре ткива перитонеума омогућили

су и одвијање процеса перитонеумске дијализе, који донекле успешно замењује инсуфицијентне бубреге [5-7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Dobbie JW. Stufactant protein A and lamellar bodies: A homologous secretory function of peritoneum, synovium, and lung. *Perit Dial Int* 1996;16:574-81.
2. Trpinac D. *Embriologija*. Kuća štampe, Beograd, 1999;30.
3. Stojimirović B. Morfološke osobine peritoneuma i njegove promene tokom lečenja peritoneumskom dijalizom. U: Nešić V, Stojimirović B (eds). *Peritoneumska dijaliza*. Nispređ, Beograd 1997;1-22.
4. Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. *Am J Med Sci* 1988;295:453-8.
5. Khanna R, Nolph KD. Peritoneal morphology and microcirculation. In: Gokal R (ed). *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1986;14-37.
6. Li JC, Yu SM. Study on the ultrastructure of the peritoneal stomata in humans. *Acta Anat* 1991;141:26-30.
7. Tsilibary EC, Wissig SL. Absorption from the peritoneal cavity: SEM study of the mesothelium covering the peritoneal surface of the muscular portion of the diaphragm. *Am J Anat* 1977;149:127-33.
8. Katsunori S. Abdominal peritoneum as a defense organ: Analysis of ICAM-1 expression in the LPS-stimulated rat. *Clin Ant* 1999;12:20-6.
9. Gofin E, Combet S, Jamar F et al. Expression of aquaporin-1 in a long-term peritoneal dialysis patient with impaired transcellular water transport. *Am J Kidn Dis* 1999;33(2):383-8.
10. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(7):480-7.
11. Trpinac D. *Histologija*. Kuća štampe, Beograd 2000;73-4.
12. Bergman RA, Afifi AK, Heidger PM (eds). *Histology*. Saunders, Philadelphia 1996;202.

13. Tipinac D, Stojimirović B, Jovanović T. Morfološke osobine peritoneuma. U: Nešić V, Stojimirović B (ured.). Kvalitet peritoneumske dijalize. Medicinski fakultet Univerziteta - Nispred, Beograd 1998;7-40.
14. Obradović M. Histološke karakteristike peritoneuma tokom lečenja peritoneumskom dijalizom. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd 1999.

15. Stojimirović B, Obradović M, Trpinac D, Milutinović D, Nesić V. Peritoneal lining cell changes in end stage kidney disease. Facta Universitatis 2000;7(1):97-101.
16. Hayat MA. Basic techniques for transmission electron microscopy. Academic Press, New York 1986.

Рукопис је достављен Уредништву 3. X 2000. године

ВЕСТИ

ПРЕДСТАВЉЕНА ПУБЛИКАЦИЈА „ОСНОВЕ ЗА РЕФОРМУ СИСТЕМА ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ“

Аутори: проф. др Снежана Симић, проф. др Весна Бјеговић, др Предраг Јелача, др Рајко Косановић, проф. др Јелена Ерић-Маринковић, Драган Младеновић

У протеклом периоду после Другог светског рата здравствени систем у Републици Србији је, у сагласности с текућим друштвеним променама, изграђивао своје специфичне облике структуре организације, а зависно од свеукупних економских могућности детерминисао оквире здравствене заштите грађана. Питање реформе здравственог система у Републици Србији поново се актуелизовало у периоду после престанка економских санкција Савета безбедности Уједињених нација, које су оставиле тешке последице на здравствено стање становништва и када се здравствена служба суочила с проблемом повећане потребе за здравственом заштитом нагло нарасле популације, као и недовољним средствима за његово решавање. Посебно, промена власти у 2000. години условила је да се реформа система здравствене заштите мора саобразити кореним променама у економији и друштву уопште. Имајући све наведене околности у виду, приступање изради предлога реформе представљало је тежак, незахвалан задатак, за чије је прихватање „требало имати храбрости“.

Резултат споменутог задатка представља публикација „Основе за реформу система здравствене заштите у Републици Србији“, групе аутора истакнутих посленика из области социјалне медицине, на челу с проф. др Снежаном Симић. Ова значајна публикација је представљена јавности у београдском центру „Медија“.

Према речима проф. Снежане Симић „Реформе у сфери социјалне политике врло су деликатан и болан

процес, који доносиоци одлуке често одлажу, стављајући га на сам крај својих програма и активности, углавном због страха од социјалних потреса и немира“.

Милан Николић, директор Центра за проучавање алтернатива, невладине институције која се бави истраживањем и анализом значаја проблема југословенског друштва (под чијим се окриљем појавила публикација), сматра да ће у постојећим условима здравствено осигурање корисницима на основу њиховог избора пружати „различите модалитете“.

Проф. др Божидар Рајчевић, један од рецензената књиге, истиче да се књига појавила „у право време, а Министарство здравља има књигу водилу која није затворена и која пружа полазиште за наумљене реформе“.

Доктор Предраг Јелача, један од аутора публикације, указао је на хиперпродукцију кадрова у здравству: „Имамо око 120 хиљада запослених у здравству; њихове зараде не може да издржи садашње целокупно здравствено осигурање, а при томе немамо лекова, здравствени службеници су лоше плаћени... Значи, упис на медицинске, стоматолошке и фармацеутски факултет неопходно је строго регулисати“.

Доктор Драган Челиковић, заменик републичког министра здравља, истакао је да „неће бити никаквих проблема да се сугестије из наведене публикације нађу у нацрту закона о здравственој заштити, чија је израда у завршној фази“.

С. Л.

ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА НАСТАНАК РАКА МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ

Владан РАДОСАВЉЕВИЋ, Славенка ЈАНКОВИЋ,

Љиљана МАРКОВИЋ-ДЕНИЋ

Институт за епидемиологију Медицинског факултета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ рада био је испитивање фактора ризика за настанак рака мокраћне бешике, с посебним освртом на значај исхране. Спроведена је анамнестичка студија која је обухватила 130 новооболелих особа с раком мокраћне бешике (дијагноза "стара" до две године) и исти број особа у контролној групи, одговарајућих по узрасту, полу и месту боравка. Статистички значајна разлика међу испитиваним групама добијена је за осам обележа. Оболеле особе су у већем броју биле бивши и садашњи пушачи цигарета, а у контролној групи непушачи ($RR = 3,15$). Оболеле особе су чешће конзумирале животињску маст ($RR = 2,10$) и туршију ($RR = 21,28$). Виши образовни ниво ($RR = 0,51$), чешће уринирање током дана ($RR = 0,21$), употреба зеља ($RR = 0,10$), трешања ($RR = 0,03$) и мандарина у исхрани ($RR = 0,02$) деловало је протективно.

Кључне речи: рак мокраћне бешике, фактори ризика, анамнестичка студија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Мада постоје бројни радови о могућим етиолошким факторима за настанак рака мокраћне бешике, резултати су често контрадикторни, па је и њихов утицај недовољно познат [1-3]. Из групе нутритивних агенаса најчешће се спомињу масти [1] и пржена храна [4], док су пушење цигарета [5] и употреба кафе [6] најзначајнији фактори ризика из области навика.

Циљ рада био је испитивање утицаја исхране, навика (пушење дувана, употреба кафе, алкохола и сл.), ранијих обољења и наслеђа на појаву рака мокраћне бешике.

МЕТОД РАДА

Анамнестичка студија која је обухватила 130 болесника с патохистолошки потврђеном дијагнозом рака мокраћне бешике спроведена је у Клиничком центру Србије у Београду и у Клиничко-болничком центру у Крагујевцу, у периоду од јуна 1997. до марта 1999. године. У обзир су узимани само новооболеле особе с овом дијагнозом, "старом" до две године. Контролну групу чиниле су особе које нису боловале од малигног обољења уринарног тракта нити било од ког другог обољења које би могло довести до дуготрајне промене начина исхране, а које су лечене у истим медицинским клиничким центрима. Особе из контролне групе одговарале су оболелим особама по полу, узрасту (плус-минус две године) и месту боравка (град-село). Циљаним епидемиолошким упитником анкетисани су сви испитаници и прикупљени су подаци о социодемографским одликама, ранијим обољењима, навикама, исхрани и личној и породичној анамнези. Сви упитници су шифровани; састављена је база података и извршена компјутерска обрада података одговарајућим епидемиолошким и статистичким методима. Урађена је мултиваријантна логистичка регресија, у коју су укључена сва статистички значајна обележја на основу претходне анализе (МакНемаров тест хи-квадрат, те-тест и униваријантна логистичка регресија).

РЕЗУЛТАТИ

Табела 1 представља завршни модел мултиваријантне логистичке регресије. Статистички значајна разлика међу испитиваним групама добијена је за

осам обележја. Особе оболеле од рака мокраћне бешике били су нижег образовног нивоа. Број уринирања током дана био је у просеку мањи код оболелих особа. Оболеле особе су у већем броју биле бивши и садашњи пушачи цигарета, а особе из контролне групе непушачи. Оболеле особе су чешће конзумирале животињску маст и туршију. Особе из контролне групе чешће су у исхрани употребљавале зеље, трешње и мандарине.

ДИСКУСИЈА

Наше истраживање је показало да је образовни ниво у обрнутој вези с појавом рака мокраћне бешике. Резултати су у сагласности с подацима других аутора, који су нашли да је инциденција карцинома мокраћне бешике била у негативној корелацији с образовањем [5, 6].

Уринирање током дана било је статистички сигнификантно чешће код особа из контролне групе. Учестало уринирање смањује контакт урина с уротелом, а тиме и могућност његовог оштећења и малигне алтерације [7].

У нашој студији оболеле особе су у већем броју биле бивши и садашњи пушачи дувана, а у контролној групи непушачи. Мултиваријантна логистичка регресија (Табела 1) указује на пушење цигарета као један од важних фактора ризика за појаву болести. Дувански дим може изазвати оштећења хромозома ткива мокраћне бешике и довести до појаве рака на тим местима [8]. Олет-Хелстром (Oellett-Hellstrom) и Ренч (Rench) [9] извештавају о повећаном ризику настанка рака мокраћне бешике у категоријама бивших и садашњих пушача цигарета. Престанак пушења дувана доводи до смањења ризика за настанак рака мокраћне бешике, али никада до нивоа ризика за непушаче дувана [10,11].

Резултати наше студије (Табела 1) су показали да исхрана богата животињским мастима и холестеро-

ТАБЕЛА 1. Фактори ризика за настанак рака мокраћне бешике - кондиционална логистичка регресиона анализа
 TABLE 1. Risk factors of bladder cancer - conditional logistic regression analysis

Обележје Variable	Коефицијент Coefficient	Стандардна грешка Standard error	Величина п p-value	Релативни ризик Relative risk	Границе поверења 95% 95% confidence limit
Школска спрема Education	-0.662	0.303	0.029	0.51	0.28-0.93
Дневна учесталост уринарања Daily frequency of urination	-1.565	0.362	<0.001	0.21	0.10-0.42
Пушачки статус Smoking	1.149	0.495	0.020	3.15	1.20-8.32
Унос животињске масти* Consumption of animal fat*	0.745	0.308	0.016	2.10	1.15-3.85
Унос зеља* Consumption of greens*	-2.270	0.648	0.001	0.10	0.03-0.37
Унос трешања* Consumption of cherries*	-1.213	0.434	0.005	0.03	0.13-0.70
Унос мандарина (да-не) Consumption of tangerines (yes-no)	-3.831	1.160	0.001	0.02	0.00-0.21
Унос туршије* Consumption of pickled foods*	3.058	0.800	<0.001	21.28	4.44-102.11
Константа Constante	-4.589	3.453			

*) учесталост (1-7 пута недељно); *) frequency (1-7 weekly)

лом доприноси појави рака мокраћне бешике, што је у складу с налазом других аутора [1, 3, 12].

Наши резултати указују да учестало конзумирање туршије представља фактор ризика за појаву карцинома мокраћне бешике, о чему у литератури нисмо нашли податке, док исхрана богата поврћем (зеље) и воћем (трешње, мандарине) смањује ризик за настанак овог малигнома.

Већи број публикованих студија указује на смањење ризик оболевања у случају повећаног уноса лиснатог зеленог поврћа код особа оба пола [3, 13-16].

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата наше студије може се закључити да пушење цигарета, употреба животињске масти и туршије представљају факторе ризика за настанак рака мокраћне бешике, док виши образовни ниво и исхрана богата поврћем (зеље) и воћем (трешњама и мандаринама) делују протективно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Etiology, pathogenesis and epidemiology of urothelial tumors. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1993;77:147-56.

2. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GM. A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer. *Ann Epidemiol* 1993;3(3):211-6.
3. Hebert JR, Miller DR. A cross-national investigation of diet and bladder cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A(6):778-84.
4. Nakata S, Sato J, Ohtake N, Imai K, Yamanaka H. Epidemiological study of risk factors for bladder cancer. *Hinyokika Kyo* 1995;41(12):969-77.
5. Yeole BB, Jussawalla DJ. Descriptive epidemiological assessment of urinary bladder and kidney cancers in Greater Bombay. *Indian J Med Res* 1997;106:517-23.
6. Petrović B. Epidemiološka studija raka mokraćne bešike. *Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Niš* 1996.
7. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999;340(18):1390-7.
8. Burgaz S, Iscan A, Buyukbingol ZK, Bozkurt A, Karakaya AE. Evaluation of micronuclei in exfoliated urothelial cells and urinary thioether excretion of smokers. *Mutat Res* 1995;335(2):163-9.
9. Ouellet-Hellstrom R, Rensch JD. Bladder cancer incidence in arylamine workers. *J Occup Environ Med* 1996;38(12):1239-47.
10. Augustine A, Hebert JR, Kabat GC, Wynder EL. Bladder cancer in relation to cigarette smoking. *Cancer Res* 1988;48(51):4405-8.
11. Burch JD, Rohn TE, Howe GR, Risch HA, Hill GB, Steele R et al. Risk of bladder cancer by source and type of tobacco exposure: a case-control study. *JNCI* 1989;79(6):1269-79.
12. Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR. Dietary factors and the incidence of cancer of the urinary bladder. *Am J Epidemiol* 1988;127:1179-91.
13. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, D'Avanzo B, Parazzini F. Vegetable and fruit consumption and cancer risk. *Int J Cancer* 1991;48:350-4.
14. Nomura AMY, Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Dietary factors in cancer of the lower urinary tract. *Int J Cancer* 1991;48:199-205.
15. De Stefani E., Correa P, Fierro L, Fonham E, Chen V, Yavala D. Black tobacco, mate and bladder cancer. A case-control study from Uruguay. *Cancer* 1991;67:536-40.
16. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Bladder cancer in a low risk population: results from the Adventist health study. *Am J Epidemiol* 1991;133:230-9.

Рукопис је достављен Уредништву 15 VIII 2000. године

RISK FACTORS OF BLADDER CANCER

V. RADOSAVLJEVITSH, S. JANKOVITSH, LJ. MAROVITSH-DENITSH

Institute of Epidemiology, University School of Medicine, Belgrade

A matched case control study was conducted in order to assess possible relationships between some habits and risk of bladder cancer. The study included 130 newly diagnosed bladder cancer patients and the same number of controls matched with respect to sex, age (± 2 years) and type of residence (rural - urban). According to multivariate logistic regression analysis, risk factors of bladder cancer were smoking habits (OR = 3.15), consumption of animal fats (RR = 2.10) and pickled food (RR = 21.28). Higher level of education (RR = 0.51), frequent urination (RR = 0.21), consumption of greens (RR = 0.10), cherry (RR = 0.03) and tangerines (RR = 0.02) had a protective effect.

sumption of greens (RR = 0.10), cherry (RR = 0.03) and tangerines (RR = 0.02) had a protective effect.

Key words: Bladder cancer, risk factors, case-control study. (SRP ARH CELOK LEK).

VLADAN RADOSAVLJEVIĆ

Institut za epidemiologiju

Medicinski fakultet

11 000 Beograd, Višegradska 26

ВЕСТИ

ДЕСЕТИ КОНГРЕС МЕДИЦИНЕ РАДА ЈУГОСЛАВИЈЕ

с међународним учешћем

Врњачка Бања 30.V - 1.VI.2001. године

По традицији да се сваке четврте године одржи Југословенски конгрес медицине рада (почев од 1962. године) организован је и овај, десети конгрес. У његовом раду је суделовало 220 учесника из Србије и Црне Горе, као и из иностранства. Својим рефератима у раду Конгреса учешће су узели и представници медицине рада из Чешке, Пољске, Мађарске Белгије, Македоније, Шведске, Јапана, као и представник Светске здравствене организације. Одржано је 17 уводних и главних излагања, а у секцији постера приказано је 175 реферата, о којима су по групној тематици одржане дискусије у пленарном саставу. Нарочиту пажњу је привукло излагање представника СЗО, проф. Баранског, о значају и задацима медицине рада, с посебним освртом на организацију и начин заштите здравља радника. С обзиром на нове технологије и ризике професије по здра-

вље, савремене услове рада, као и нова професиона обољења и болести у вези с радом, истакнут је принцип заштите здравља целокупне запослене популације, а не само директно „производних“ радника. Радне секције су биле организоване по темама из домена хигијене и физиологије рада, професионих болести (токсиколошких, пулмолошких и осталих), обољења у вези с радом, радиолошке заштите, оцењивања радне способности, информатике и организације. Између осталих, Конгрес су поздравили представници СЗО, републичких министарстава за здравље и рад и председник С. О. Врњачка бања. После завршеног Конгреса одржана је Скупштина Југословенског удружења медицине рада на којој је изабрано ново руководство с проф. Миланом Павловићем на челу.

С. Додић

АОРТО-ЕНТЕРИЧНЕ ФИСТУЛЕ

Лазар Б. ДАВИДОВИЋ¹, Душан М. СПАСИЋ², Слободан И. ЛОТИНА¹,
Душан М. КОСТИЋ¹, Илијас С. ЧИНАРА¹, Слободан Д. ЦВЕТКОВИЋ¹,
Предраг М. ЂОРИЋ

1. Институт за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Ургентни центар
Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Аутори приказују девет болесника с аорто-ентеричним фистулама (четири с примарним и пет са секундарним). Све примарне аорто-ентеричне фистуле биле су последица руптуре анеуризме абдоминалне аорте. Секундарне фистуле су се јављале у периоду од једне до седам година после примарне хируршке интервенције на абдоминалној аорти. Код седам болесника откривена је комуникација аорте с дуоденумом, код једног с трансверзалним и код једног са сигмоидним колоном. Код осам болесника (89 посто) јавила се мелена, код једног ректорагија (11 посто), а код два (22 посто) хематемеза и мелена. Сви болесници с примарном фистулом жалили су се на болове у леђима и код свих је дијагностикован хеморагијски шок при пријему у болницу. Код свих болесника са секундарном фистулом температура тела била је повишена, септичног типа, број леукоцита повећан и убрзана седиментација крви. Код два болесника фистула је била пре хируршке операције дефинитивно доказана гастрографијом и колоноскопијом, док је код два сумња на фистулу постављена на основу налаза прегледом дуплекс-ултрасонографијом. Код свих осталих болесника дијагноза је постављена интраоперационо, при чему је код два болесника експлорација абдомена учињена у другој болничкој установи, после чега је болесник преведен у наш институт. После ресекције анеуризме абдоминалне аорте у случају примарних фистула, реваскуларизација ногу је учињена екстраанатомским аксиллобифеморалним бајпасом код једног болесника, а код три имплантацијом бифуркационе аорто-бифеморалне протезе "ин ситу". Код два болесника фистула на дуоденуму је затворена непосредно двослојном сутуром, док је код два то учињено тек после ексцизије фистуле. Код једног од њих, урађена је и гастро-ентеро-анастомоза и ентено-ентеро-анастомоза. У свим случајевима са секундарном фистулом најпре је у целости екстирписана васкуларна протеза, а потом је слепо затварана абдоминална аорта и обмотавана живим режњем оментума. Лезија на дуоденуму је збринута ексцизијом фистуле и двослојном сутуром дефекта код два болесника, док је код једног после парцијалне дуоденектомије учињен поступак по Руу. Код два болесника, код којих је фистула "ангажовала" колон, учињена је колостома. Реваскуларизација екстремитета је извршена екстраанатомским аксиллобифеморалним бајпасом код три болесника, а код једног је учињен бајпас с асцендентне аорте на феморалну артерију, ретроперитонеално. У једном случају због смртног исхода на операционом столу, реваскуларизација уопште није рађена. Код седам (78 посто) болесника наступио је смртни исход у првих 15 постоперационих дана. Узроци су били: инфаркт миокарда, код једног, рекурентна дуоденална фистула, код три, синдром мултиплог попуштања органа, код три болесника. Два болесника (22 посто) су преживела. Један од њих се надгледа већ 15 година, а други седам година. Аутори, такође, анализирају податке из литературе о етиологији, патогенези, клиничкој слици, дијагностици и третману аорто-ентеричних фистула.

Кључне речи: аорто-ентеричне фистуле. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Аорто-ентеричне фистуле представљају комуникацију између аорте и неког сегмента тракта гастроинтестинума. Постоје примарни и секундарни облици. Примарне аорто-ентеричне фистуле далеко најчешће, настају као последица руптуре анеуризме абдоминалне аорте у неки сегмент тракта гастроинтестинума, док су секундарне последица компликација после операционих захвата на абдоминалној аорти. Према неким подацима, једна примарна аорто-ентерична фистула се јавља сваких десет година код 12 до 16 милиона становника [1], односно инциденција примарних аорто-ентеричних фистула се креће од 0,1 до 0,8 посто, а секундарних од 0,4 до 2,4 посто [2- 4]. Без обзира на усавршавање дијагности-

ке, операционе технике и реанимације болесника, аорто-ентеричне фистуле су оптерећене великим морталитетом. Радови из 1998. године наводе да се морталитет код секундарних аорто-ентеричних фистула креће од 14 посто до чак 70 посто [5]. Због тога су аорто-ентеричне фистуле од огромног медицинског значаја.

Циљ овог рада је приказ девет нових болесника.

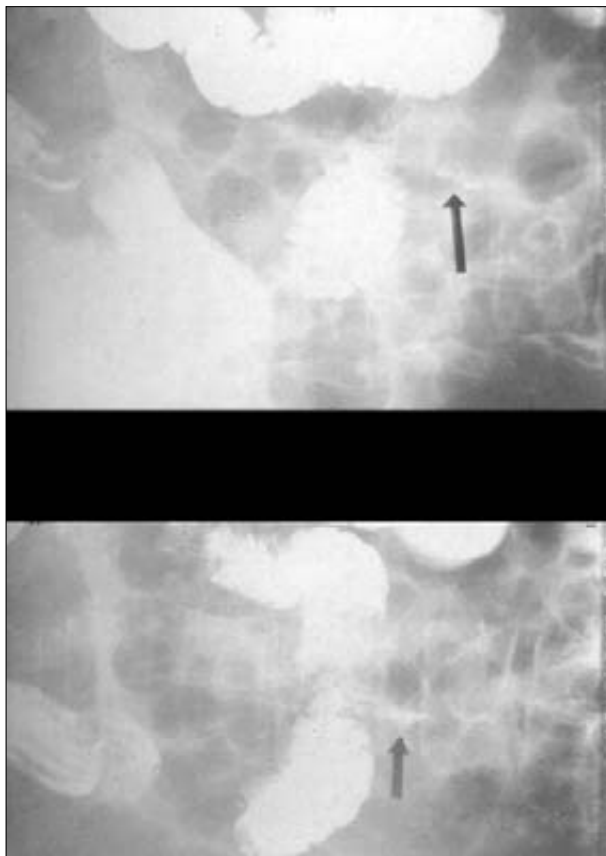
МЕТОД РАДА

У периоду од почетка 1966. до краја 1999. године, на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду, хируршки је лечено девет болесника с аорто-ентеричном фистулом. Они су приказани у табела-

ма 1 и 2.

У свим случајевима је реч о особама мушког пола, просечне старости 62,66 година (од 51 до 70). Код четири болесника је била примарна аорто-ентерична фистула, а код пет секундарна. Све примарне аорто-ентеричне фистуле су настале као последица руптуре анеуризме абдоминалне аорте. Секундарне фистуле су се јављале у периоду од годину дана до седам година после примарне хируршке операције абдоминалне аорте у којима је коришћен дакронски графт. Код седам болесника је нађена комуникација с дуоденумом, код једног с трансверзалним и код једног са сигмоидним колоном (обе секундарне фистуле). Код осам болесника (78 посто) постојала је мелена, код једног (11 посто) ректорагија, а код два (22 посто) хематемеза и мелена. Сви болесници с примарном аорто-ентеричном фистулом жалили су се на бол у леђима и код свих је потврђен хеморагијски шок при пријему у болницу. Код свих болесника са секундарном аорто-ентеричном фистулом била је повишена температура тела септичког типа, број леукоцита повећан и убрзана седиментација крви. Код два болесника је аорто-ентерична фистула дефинитивно преоперационо доказана гастрографски односно колоноскопски (Слика 1).

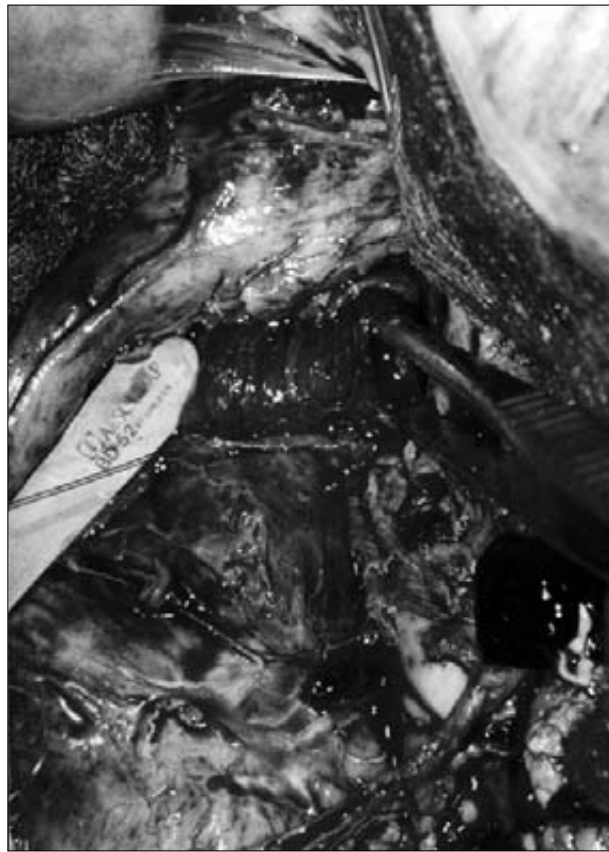
Били су то болесници са секундарном аорто-ентеричном фистулом. Код два је сумња на примарну аорто-ентеричну фистулу постављена на основу резултата прегледа дуплекс-ултрасонографијом. У свим осталим случајевима дијагноза је постављена тек интраоперационо. При томе, индикација за хитну хируршку интервенцију код примарних аорто-ентеричних фистула била је руптура анеуризме



СЛИКА 1. Гастродуоденграфија болесника која показује екстрвазацију контраста услед секундарне аорто-ентеричне фистуле.

FIGURE 1. Gastroduodenography of one patient with secondary aorto-enteric fistula shows contrast extravasation.

абдоминалне аорте, а код оних, са секундарном аорто-ентеричном фистулом тракта гастроинтестинума, кривљење које није престајало на уобичајене неоперационе поступке. Код болесника та експлорација је примарно извођена у другој болничкој установи, а после интраоперационог налаза болесник је преведен у наш институт (Слика 2).



СЛИКА 2. Интраоперациони налаз код болесника с примарном аорто-ентеричном фистулом услед руптуре анеуризме абдоминалне аорте. Види се сонда пласирана из вреће анеуризме у отвор на дуоденуму.

FIGURE 2. Intraoperative picture of primary aorto-enteric fistula caused by abdominal aortic aneurysm rupture. A probe is placed from the aneurysmal sac through a tunnel of the duodenum.

После ресекције анеуризме абдоминалне аорте у случају примарне аорто-ентеричне фистуле реваскуларизација ногу је извршена екстраанатомским аксилобифеморалним бајпасом код једног болесника, а код три имплантацијом “ин ситу” нове бифуркационе аорто-бифеморалне протезе, која је потом обмотана “живим” режњем оментума. Фистула је затворена директном двослојном сутуром код два болесника. Код два болесника је, тек после ексцизије фистуле, дефект на дуоденуму затваран у два слоја. Код једног од њих, урађена је и “растеређујућа” гастро-ентеро-анастомоза и ентено-ентеро-анастомоза по Брауну.

У свим случајевима са секундарном аорто-ентеричном фистулом најпре је у целости екстирписана васкуларна протеза, а потом је слепо затварана абдоминална аорта и обмотавана “живим” режњем оментума. Код два болесника лезија на дуоденуму је збринута ексцизијом фистуле и сутуром дефекта у два слоја, док је код једног урађена парцијална ресекција дуоденума и додено-јејуностомија по Руу. У случајевима где је фистула “ангажовала” трансверзални односно сигмоидни колон, учињена је колосто-

ма. Реваскуларизација екстремитета је извршена екстраантомским аксило-бифеморалним бајпасом код три болесника, бајпасом с асцендентне аорте на феморалну артерију код једног болесника, док код једног, услед смртог исхода на операционом столу, реваскуларизација уопште није учињена.

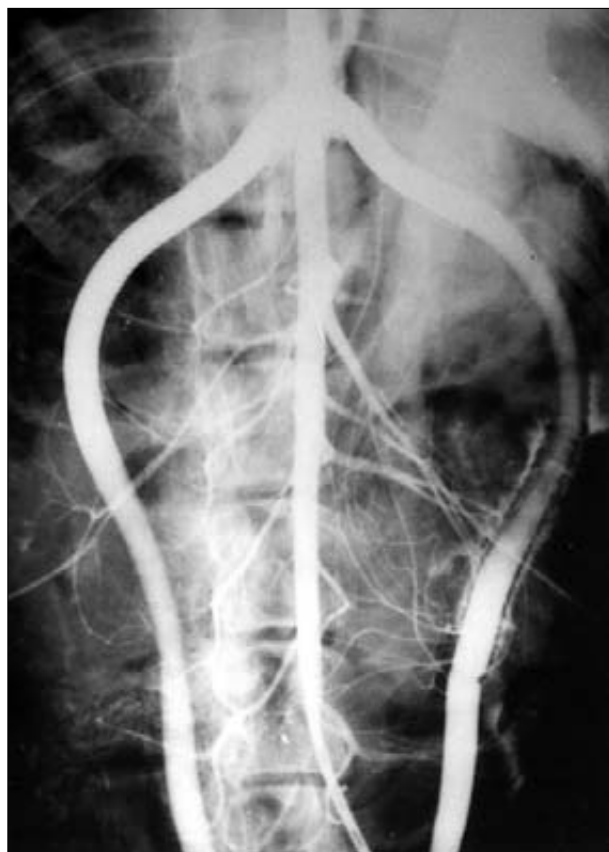
РЕЗУЛТАТИ

Код седам (78 посто) болесника наступио је смртни исход у првих 15 постоперационих дана.

Један смртни исход је настао на операционом столу услед масивног инфаркта миокарда. Код преосталих болесника непосредни узроци смрти су били синдром мултипног попуштања органа (код три) и рецидивантна дуоденална фистула (код три болесника). Два (22 посто) болесника (оба са секундарном аорто-ентеричном фистулом) су преживела. Један од њих се надгледа већ 15 година: аксилобифеморални бајпас, којим је учињена реваскуларизација ногу, је проточан. Болесник с бајпасом с асцендентне аорте на феморалну артерију није се, после седам година од хируршке интервенције, више јављао на контролне прегледе. У време последњег прегледа бајпас је био проточан (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Сер Астли Купер (*Astley Cooper*) [6] је први, 1829. године, описао аорто-ентеричну фистулу. Реч је о примарној аорто-ентеричној фистули насталој услед руптуре анеуризме абдоминалне аорте у дуоденум. О истом проблему писали су Шамел (*Chamel*) и Далма (*Dalmas*) 1833. године [7]. Развој хирургије абдоминалне аорте од средине прошлог века довео је до појаве секундарних аорто-ентеричних фистула. Прву, која је настала шест месеци после имплантације хомографта, описао је Брок (*Brock*) [8] 1953. године. Први успешни третман примарне аорто-ентеричне фистуле сутуром дуоденума и анеуризмографијом описао је Хаберер [9] 1957. године. Први случај секундарне аорто-ентеричне фистуле настале после имплантације синтетске протезе од најлона публиковао је Клајтор (*Claytor*) [10] 1956. године, а прва успешна репарација, која је извршена 1959. године, састојала се у сутури дуоденума и ресутури проксималне анастомозе [11]. Невин и срадници [12] су први, 1960. године, секундарну аорто-ентеричну фистулу, насталу после имплантације хомографта, успешно третирали екстирпацијом истог графта, и имплантацијом *in situ* новог тefлонског графта. Мек Лин (*MacLean*) и Куве (*Couves*) [13] су исти поступак поновили 1961. године, али су користили дакронски графт. Овај се поступак, међутим, није показао тако успешним код других аутора, јер је био оптерећен великим процентом рекурентних фистула услед секундарне инфекције новоимплантисане протезе. Зато је Блејсидел (*Blasidell*) [14], 1961. године, почео с применом екстраанатмске реконструк-



СЛИКА 3. Контролна ангиографија показује бајпас “омега” са супрацелијачне аорте на феморалне артерије, који је код експерименталне животиње 1983. године учинио Лотина.

FIGURE 3. Control aortography shows patent “omega” bypass from supraceliac aorta to both femoral arteries performed by Lotina in 1983 during experiments on animals.

ције у третману аорто-ентеричне фистуле. Конкретно, 1961. године применио је бајпас с торакалне аорте на феморалну артерију ретроперитонеумским путем, а 1963. далеко мање мутилантан аксилобифеморални бајпас [15], што је и данас један од најзначајнијих поступака у третману аорто-ентеричне фистуле. У нашој земљи су примарну аорто-ентеричну фистулу, узроковану руптуром анеуризме абдоминалне аорте, први третирали Стојановић и Вујадиновић [16], 1966 године. Лотина [11] је први, 1985. године, успешно третирао две секундарне аорто-ентеричне фистуле: прва је “ангажовала” сигмоидни колон, а друга дуоденум.

Данас су примарне аорто-ентеричне фистуле далеко најчешће последица руптуре анеуризме абдоминалне аорте [1-3, 16-29].

Тако је било код свих наших болесника с примарном аорто-ентеричном фистулом. Атеросклеротичне анеуризме абдоминалне аорте, после вишегодишње “пулсативне” компресије на део тракта гастроинтестинума, доводе до исхемије његовог зида, а у једном моменту до некрозе и перфорације. Следствена инфекција зида анеуризме садржајем тракта гастроинтестинума узрокује руптуру и појаву фис-

туле [30]. Раније је много чешћи узрок аорто-ентеричне фистуле била руптура микотичних анеуризми абдоминалне аорте. Већ постојећа примарна инфекција зида анеуризме, у оваквим случајевима, додатно убрзава претходно описани механизам настанка аорто-ентеричне фистуле [2, 31]. Описани су и други, знатно ређи узроци анеуризме абдоминалне аорте који могу довести до аорто-ентеричне фистуле. То су неспецифични артеритис [32], Такајашијева болест [33], Бекетова болест [34], неспецифични инфламациони процес [35], као и траума [36].

Примарне аорто-ентеричне фистуле ретко могу бити узроковане неанеуризматским болестима абдоминалне аорте. То су: руптура аорте услед цисте адвентиције [30], цистична медионекроза аорте [2], ерозија аорте услед малигне неоплазме органа у абдомену [23, 37], ерозија пептичким улкусом [38, 39], ерозија услед холелитијазе, дивертикулитиса, апендицитиса [39-41], односно инфекције аорте услед остеомијелитиса [42].

У вези с етиопатогенезом секундарних аорто-ентеричних фистула постоје знатно веће могућности. У ери хомографтова, главни механизам је била примарна дегенерација протезе и ерозија зида тракта гастроинтестинума [8, 43, 44]. Истовремено, због употребе билошког, нересорпционог материјала за шав (свила) знатно су чешће биле псеудоанеуризме на проксималној анастомози, што је, такође, доводило до појаве аорто-ентеричне фистуле [45-50]. У ери савремених синтетских васкуларних протеза и савременог, синтетског, нересорпционог материјала за шав, главни етиопатогенетски моменти који доводе до појаве секундарних аорто-ентеричних фистула јесу интраоперациона инфекција васкуларне протезе [51], операциона микролезија тракта гастроинтестинума [43, 52, 53], касне инфекције про-

теза узроковане бактеријемijом [54,] скорашње претходне или истовремене хируршке интервенције у абдомену [48, 55, 56], пулсативни притисак протезе уз истовремени директни контакт с трактом гастроинтестинума [48, 52, 54], "мртав" простор око протезе [57]. По неким ауторима, два су последња наведена фактора најчешћа и најважнија. Протеза која је у блиском контакту с делом тракта гастроинтестинума може, после извесног времена, пулсативним притиском начинити исхемијску лезију, затим ерозију. Ово се може десити на било ком делу протезе, мада је на нивоу проксималне анастомозе далеко најчешће. Други значајан моменат је хематом у "мртвом" простору, између протезе и тракта гастроинтестинума. Он се може секундарно инфицирати и потом захватити зид протезе и зид тракта гастроинтестинума. Ако се садржај "мртог" простора примарно инфицира током хируршке операције, експериментално је доказано да је развој аорто-ентеричне фистуле извеснији и бржи [51].

Због природно анатомски блиског односа аорте и дуоденума, аорто-ентеричне фистуле најчешће настају на том нивоу [12, 18, 22, 25, 26, 59-64]. Анализом примарних аорто-ентеричних фистула, објављених до 1972. године, Реклес (Reckless) [19] је нашао да је дуоденум био "ангажован" код 81,6 посто болесника. Слична захваћеност дуоденума се среће и код секундарних аорто-ентеричних фистула [65]. Код седам (78 посто) наших болесника, аорто-ентерична фистула је "ангажовала" дуоденум. Међутим, описане су аорто-ентеричне фистуле које "ангажују" остале делове тракта гастроинтестинума: езофагус [51, 59, 66-69], желудац [19, 20], асцендентни колон [19], апендикс [19, 25, 62, 70, 71], јејунум [18, 25, 35, 49, 63, 72], илеум [29, 49, 62, 63, 65, 71], сигмоидни колон [18, 19, 73], цекум [19, 71], ректум

ТАБЕЛА 1. Клиничке одлике болесника с примарним аорто-ентеричним фистулама
TABLE 1. Clinical characteristics of our patients with primary aorto-enteric fistula

N	Пол Sex	Жив. доб Age	Етиол. Aetiol.	Клиничка слика Clin. finding	Дијагноза Diagnosis	GIT	Хируршки третман Surgical treatment
1p	М	64	RAAA	Бол у леђима Low back pain, Haematemesis, Melaena	Експлорација Exploration	D	Ресекција AAA - AAA Resection, Интерпозиција графта - Graft interposition, Дакрон - Dacron, Сутура фистуле - Fistulas suture
2p	М	52	RAAA	Melaena, Haematemesis, Шок - Shock	Експлорација Exploration *	D	Ресекција AAA - AAA Resection, Сутура аорте - Aortic suture, Сутура фистуле - Fistulas suture, AxFF Dacron
3p	М	64	RAAA	Бол у леђима Low back pain, Шок Shock, Melaena	Дуплекс Duplex	D	Ресекција AAA - AAA Resection, Ексцизија фистуле и сутура - Fistula excision and suture, GEA + EEA, АФФ "ин ситу" дакрон - AFF "in situ" Dacron
4p	М	65	RAAA	Бол у леђима Low back pain, Шок - Shock, Melaena	Дуплекс Duplex	D	Ресекција AAA - AAA Resection, Ексцизија фистуле и сутура - Fistula excision and suture, АФФ "ин ситу" дакрон - AFF "in situ" Dacron

Легенда: N = број болесника; M = мушкарац; GIT = ангажовани део тракта гастроинтестинума; p = примарна; AAA = анеуризма абдоминалне аорте; RAAA = руптурисана анеуризма абдоминалне аорте; D = дуоденум; AxFF = аксило-бифеморални байпас; GEA = гастро-ентеро анастомоза; EEA = ентеро-ентеро анастомоза, * = експлорација абдомена је била претходно извршена у другој болничкој установи.

Caption: N = number of patients; M = male; GIT = involved part of the intestine; p = primary; AAA = abdominal aortic aneurysm; RAAA = ruptured abdominal aortic aneurysm; D = duodenum; AxFF = axillo-bifemoral bypass; GEA = gastro-entero anastomosis; EEA = entero-entero anastomosis, * = abdominal exploration has been previously performed in another hospital.

ТАБЕЛА 2. Клиничке одлике болесника са секундарним аорто-ентеричним фистулама
 TABLE 2. Clinical characteristics of our patients with secondary aorto-enteric fistula

N	Пол Sex	Жив.доб Age	Етиол Aetiol.	Време Time	Клиничка слика Clin. finding	Дијагноза Diagnosis	GiT	Хирушки третман Surgical treatment
1s	M	64	All	2 год. yrs	Proctorrhagia, T, SE, Le	Аортографија Aortography, Колпоскопија Colonoscopy	SC	Естирпација графта - Graft extirpation, Колостома - Colostome, Аорта асц. байпас- а. феморалис, дакрон, Asc. aorta-femoral artery bypass, Dacron
2s	M	51	All	7 год. yrs	Melaena, T, SE, Le	Гастрографија Gastrography	D	Естирпација графта - Graft extirpation, Сутура аорте - Aortic suture, Ексцизија фистуле и сутура - Fistula excision and suture, АцФФ дакрон - AxFF Dacron
3s	M	70	AFF	2 год. yrs	Melaena, T, SE, Le	Експлорација Exploration,*	D	Естирпација графта - Graft extirpation, Сутура аорте - Aortic suture, Ексцизија фистуле и сутура - Fistula excision and suture, АцФФ дакрон - AxFF Dacron
4s	M	65	All	2 год. yrs	Melaena, T, SE, Le	Експлорација Exploration	TC	Естирпација графта - Graft extirpation, Сутура аорте - Aortic suture, Колостомија - Colostomy, АцФФ дакрон - AxFF Dacron
5s	M	67	AFF	3 год. yrs	Melaena, T, SE, Le	Експлорација Exploration	D	Естирпација графта - Graft extirpation, Сутура аорте - Aortic suture, Дуоденотомија + Рувов поступак, Duodenotomy + Roux procedure

Легенда: N = број болесника; M = мушкарац; GiT = ангажовани део тракта гастроинтестинума; s = секундарна AEF; All = аорто-билијарни байпас; D = дуоденум; AxFF = аксило-бифеморални байпас; SC = сигмоидни колон; TC = трансферзални колон; Време = време протекло од примарне операције аорте; год. = година; T = повишена температура септичког типа; SE = убрзана седиментација крви; Le = повећан број леукоцита; * = експлорација абдомена је била претходно извршена у другој болничкој установи.

Caption: N = number of patients; M = male; GiT = involved part of the intestine; s = secondary AEF; All = aorto-biliac bypass; AFF = aorto-bifemoral bypass; D = duodenum; AxFF = axillo-bifemoral bypass; SC = sigmoid colon; TC = transversal colon; Time = time after primary aortic operation; yrs = years; T = septic high temperature; SE = sedimentation rate; Le = increased leucocyte count; * = abdominal exploration has been previously performed in other hospital.

[19].

Код једног (11 посто) нашег болесника, аорто-ентерична фистула је “ангажовала” трансверзални, а код једног (11 посто) сигмоидни колон.

Најтипичнији знак аорто-ентеричне фистуле је неки облик крвављења из тракта гастроинтестинума (хематемеза, мелена, ректорагија) [2, 18, 26, 30, 52, 54, 59, 61, 62, 71, 74-79]. Мелена је била код осам наших болесника, ректорагија код једног, а хематемеза и мелена код два (25 посто). Обично је крвављење из тракта гастроинтестинума повремено слабијег интензитета, тако да 50 посто болесника преживи прва 24 сата [19]. Масивно, и тада најчешће смртоносно крвављење из тракта гастроинтестинума ретко је први знак аорто-ентеричне фистуле [21, 80]. Пошто је код аорто-ентеричне фистуле најчешће “ангажован” дуоденум, крвављење тракта гастроинтестинума се најчешће манифестује меленом. Међутим, ако је “ангажовано” дебело црево, тада се јавља ректорагија.

С обзиром да је крвављење из тракта гастроинтестинума знак великог броја различитих болести тракта гастроинтестинума, бројни аутори су настојали да утврде додатне симптоме и знаке који би прецизније упућивали на аорто-ентеричне фистуле. Крвављење из тракта гастроинтестинума, бол у трбуху или леђима, податак о постојању анеуризме абдоминалне аорте или налаз палпабилне масе у абдомену, поуздано указују на примарну аорто-ентеричну фистулу [19, 35, 37, 81]. Тако је било код свих наших болесника с примарном аорто-ентеричном фистулом.

Крвављење из тракта гастроинтестинума, бол у

леђима или трбуху, пулсативна маса у абдомену, септичне температуре тела, податак о хируршкој интервенцији на аорти и позитиван налаз у хемотури, сигурно указују на секундарну аорто-ентеричну фистулу [25, 82-85].

Радови објављени крајем 90-тих година прошлог века баве се, поред осталог, и симптоматологијом аорто-ентеричне фистуле. Холандски аутори су, анализом 28 примарних аорто-ентеричних фистула, нашли следећу учесталост симптома и знака: крвављење из гастроинтестинумског тракта 100 посто, бол у трбуху 64,28 посто, пулсирајућу масу у абдомену 67,85 посто [1].

У том смислу још су значајнији радови данских аутора, који су анализовали 46 болесника с примарном аорто-ентеричном фистулом, објављени у периоду од 1958. до 1973. године [2]. С хематемезом је било 78 посто болесника, с крвављењем “доњег” тракта гастроинтестинума 50 посто, комбинованим крвављењем “горњег” и “доњег” тракта гастроинтестинума 28 посто, а истовремено бол у трбуху, палпабилна маса у абдомену и неки облик крвављења из тракта гастроинтестинума 28 посто. Повишена температура тела или септикемија су потврђени код само седам посто болесника. Бергквист (Bergqvist) и срадници [65] су анализовали секундарне аорто-ентеричне фистуле, објављене у Шведској од 1973. и 1993. године: крвављење из тракта гастроинтестинума је било код 81 посто болесника, сепса код 25 посто, а истовремено крвављење из тракта гастроинтестинума и сепса код 19 посто.

Нешто је другачије искуство италијанских аутора, додуше на мањем броју болесника (13), објављено

но 1998. године [86]. Повишена температура тела је била код 76,92 посто болесника са секундарном аорто-ентеричном фистулом, повишена температура и крвавање из тракта гастроинтестинума истовремено 15,38 посто, евидентно крвавање из тракта гастроинтестинума 7,69 посто, окултно крвавање из тракта гастроинтестинума 23,07 посто. Наравно, знало се да је у обе групе било болесника код којих је некада учињен хируршки захват на абдоминалној аорти.

Код наших болесника са секундарном аорто-ентеричном фистулом била су крвавања из тракта гастроинтестинума, повишена температура септичног типа, убрзана седиментација крви и повећан број леукоцита.

С обзиром на захваћеност два различита органска система (тракт гастроинтестинума и магистрални крвоток), у дијагностици аорто-ентеричне фистуле користе се различити поступци. То су: гастродуоденографија [18, 75], ендоскопија [23, 75], аортографија [1, 23, 60, 63, 79, 86], дуплекс-ултрасонографија [30], компјутеризована томографија [20, 25, 30, 34, 87] и нуклеарна магнетска резонанција [57].

Гастродуоденографија с контрастом баријума или још боље гастрографином, у случају аорто-ентеричне фистуле, на трећем и четвртом делу дуоденума, може показати: “нишу” каква се среће код улкусне болести [26, 70, 75], деформацију дуоденума услед притиска анеуризме абдоминалне аорте [57] и, што је најтипичније, екстравазацију контраста [57, 59]. Екстравазација контраста је откривена код једног нашег болесника. Ако је дефект мукозе на месту отвора канала фистуле плитак и мали, он се неће испунити контрастом и тада се добија лажно негативан резултат [81, 82]. Снимање се мора користити после ангиографије, јер заостали контраст баријума отежава тумачење ангиографског налаза. Пасажа танког црева даје исте рендгенографске знаке аорто-ентеричне фистуле као и гастродуоденографија (дефект мукозе, деформација, екстравазација) и оптерећена је још већим бројем лажно негативних резултата [81].

Многи сматрају да је ендоскопија најпрецизнији метод у дијагностици аорто-ентеричне фистуле, јер код 50 посто болесника омогућује сигурну дијагностику [25, 60, 77, 84]. Први је у дијагностици аорто-ентеричне фистуле применио Мир Мађелси (*Mir Madjelssi*) 1973. године [88]. Зависно од локализације аорто-ентеричне фистуле, може се користити “горња” (чешће) и “доња” (ређе) ендоскопија [63, 69]. Позитиван ендоскопски налаз је апсолутни доказ за аорто-ентеричну фистулу [23, 79, 81, 87]. Међутим, негативан ендоскопски налаз на једнаку, желуцу и почетном делу дуоденума, у случају крвавања из тракта гастроинтестинума и сумње на аорто-ентеричну фистулу, на извесан начин су индиректни знаци фистуле [26, 37]. Позитивни “директни” ендоскопски знаци аорто-ентеричне фистуле су: артеријско крварење из зида тракта гастроинтестинума, “пулсативна” маса у зиду тракта гастроин-

тестинума, појава протезе или линије шава у лумену тракта гастроинтестинума [51], “улкусна ниша” или дефект мукозе у трећем или четвртом делу дуоденума [26, 28, 61]. Ми смо користили колоноскопију у дијагностици једне секундарне аорто-ентеричне фистуле и налаз је био позитиван. Код сумње на аорто-ентеричну фистулу, при ендоскопији се никако не сме применити биопсија.

У случају аорто-ентеричне фистуле дуплекс, ултрасонографски налаз може да покаже анеуризму абдоминалне аорте, ретроперитонеумски апсцес, течност или гас око графта, псеудоанеуризму проксималне анастомозе, али врло тешко и саму фистулу [30]. Код два наша болесника налазом дуплекс-ултрасонографијом изражена је сумња да је реч о аорто-ентеричној фистули, што је интраоперационо потврђено. У том погледу, много су поузданији компјутеризована томографија и нуклеарна магнетска резонанција. Може се говорити о “индиректним” (течност или гас око графта више од три месеца после хируршке операције, апсцес у простору ретроперитонеума) [1, 2, 26, 57, 89], и “директним” (“мeko ткиво” које из анеуризме абдоминалне аорте или протезе пенетрише у тракт гастроинтестинума), знацима аорто-ентеричне фистуле [29, 57, 83, 89].

Најочигледнији ангиографски знак аорто-ентеричне фистуле је екстравазација контраста после ангиографије. Ово се, међутим, тешко открива, јер је отвор фистуле веома често затворен тромбом који спречава екстравазацију контраста [18, 26, 71, 81]. Самим тим, ангиографија је у случају аорто-енте-

ТАБЕЛА 3. Резултати операционог лечења код болесника с аорто-ентеричном фистулом

TABLE 3. Results after surgical treatment of the aorto-enteric fistula

N	Резултат Results	Узрок смрти Cause of death	Време смрти Time of death	Надгледање Follow-up
1p	Умро Dead	MOFS	10 d	
1s	Жив Alive	-	-	7 год. 7 yrs
2s	Жив Alive	-	-	15 год. 15 yrs
2p	Умро Dead	Секундарна фистула Secondary fistula	15 d	-
3s	Умро Dead	MOFS	3 d	-
4s	Умро Dead	MOFS	2 d	-
3p	Умро Dead	Секундарна фистула Secondary Fistula	7 d	-
4p	Умро Dead	Секундарна фистула Secondary Fistula	7 d	-
5s	Умро Dead	IM	Mors in tabula	-

Легенда: p = примарна АЕФ; s = секундарна АЕФ; MOFS = синдром мултиплог попуштања органа; d = дан; год. = година; IM = инфаркт миокарда.

Caption: p = primary AEF; s = secondary AEF; MOFS = multiple organ failure syndrome; d = day; yrs = years; IM = myocardial Infarction.

ричне фистуле оптерећена знатним бројем лажно позитивних резултата. Индиректни ангиографски знак аорто-ентеричне фистуле је налаз псеудоанеуризме на проксималној анастомози, посебно ако је у корелацији с осталим знацима.

Имајућу све наведено у виду, данас се релативно често коначна дијагноза аорто-ентеричне фистуле поставља тек после експлоране лапаротомije (код пет наших болесника).

Третман аорто-ентеричне фистуле је комплексан, јер захтева истовремено збрињавање два различита органска система, аорту и тракт гастроинтестинума. Због тога се при решавању аорто-ентеричне фистуле морају поштовати следећа четири принципа: (1) дефинитивни прекид крвавлeња из аорте, (2) збрињавање дефекта на тракту гастроинтестинума, (3) ерадикација инфекције и (4) ревакуларизација доњих екстремитета [29, 30, 60, 62].

Дефинитивни престанак крвавлeња из аорте зависи од избора поступка ревакуларизације. У случају анатомских реконструкција *in situ*, крвавлeње из аорте ће бити збринато креирањем нове проксималне анастомозе (код три наша болесника). У случају екстраанатомских реконструкција, проксимални остатак инфрареналне аорте се слепо затвара. У оба случаја неопходно је спречити даљи контакт аорте с трактом гастроинтестинума и инфицираним подручјем. У ту сврху може се применити обмотавање аорте и “ин ситу” новоимплантиране протезе “живим” режњем оментума [57, 79, 87, 90] (код свих наших болесника), предњим спиналним лигаментом [90, 91], па чак и васкуларизованим јејуналним пачем (*patch*) с кога је скинута мукоза [57, 90]. Циљ ових поступака је да се спречи секундарна инфекција, било слепо затворене аорте, било ново имплантиране протезе, јер она доводи најчешће до смртоносног крвавлeња.

По нашем мишљењу, збрињавање тракта гастроинтестинума је још деликатније. У том смислу много је повољнија ситуација ако аорто-ентерична фистула „ангажује“ „дисталне“ делове тракта гастроинтестинума (танко или дебело црево), јер се то успешно решава креирањем привремене стоме. (код два наша болесника). Међутим, ови делови тракта гастроинтестинума знатно су ређе „ангажовани“ у аорто-ентеричним фистулама од проксималних. Дуоденум је најчешће „ангажован“, а његово збрињавање због специфичне васкуларизације је најтеже. Обично, двослојно затварање отвора фистуле на дуоденуму није добро, јер око њега постоји зона исхемије која води ка рефистулизацији (код три наша болесника). Фистула с околним невиталним ткивом мора се ресецирати и тек потом дефект се може затворити трансверзално, у два слоја, ако величина дефекта то дозвољава [18, 19, 22, 57, 61, 87]. Овај поступак смо применили код четири наша болесника. Код једног од њих је, у циљу “растерећења” линије шава, учињена гастро-ентероанастомоза и ентeро-ентероанастомоза по Брауну. Понекад је потребна сегментна ресекција дуоденума и терм-

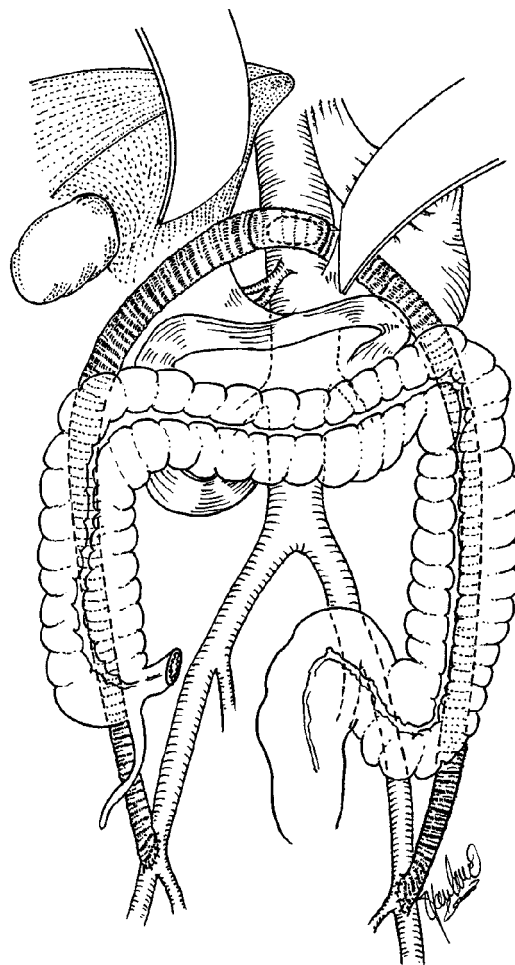


СХЕМА 1. Екстраанатомски бајпас “омега” са супрацелијачне аорте на феморалне артерије омогућава избегавање инфекције у инфрареналном и реналном делу аорте.

SCHEME 1. An extra-anatomic “omega” bypass graft from the supracoeliac artery to both femoral arteries which “bypassed” infection in renal and infrarenal areas.

ино-терминална анастомоза [57, 85], односно дуодено-јејуностомија по Руу [18, 57, 61] (код једног нашег болесника). Може се применити и затварање дефекта јејуналним пачем [92].

Ерадикација инфекције подразумева екстирпацију секундарно или примарно (микотична) инфициране анеуризме абдоминалне аорте, односно васкуларне протезе, и свег околног инфицираног ткива [57]. Ревакуларизација ногу се може учинити анатомским или екстраанатомским путем [19, 25, 26, 35, 49, 63, 86, 87]. Неки аутори сматрају да је у случају секундарних аорто-ентеричне фистуле неопходна екстраанатомска реконструкција, док се у случају примарних може применити и реконструкција “ин ситу”, јер постоје веће могућности да се васкуларна протеза успешно одвоји од тракта гастроинтестинума, као и због мањег степена инфекције [1, 2, 29, 37]. При томе, неки користе хомографт [93], неки на инфекцију отпорнији политетрафлуоретиленски графт [35], а неки рифампицином натопљени да-

кронски графт [1, 29]. Ми смо за реконструкције *in situ* користили код два болесника политетрафлуоретилени и код једног дакронски графт. Екстраанатомске реконструкције подразумевају бајпас постављен ретроперитонеумски, од торакалне на феморалну артерију [14, 18], или мање мутилантан и много популарнији акисло-бифеморални бајпас [1, 2, 15, 17, 22, 23, 25, 30, 50, 60, 61, 65, 73, 94, 95]. Код три болесника с примарном фистулом учинили смо реконструкцију “ин ситу”. Анкило-бифеморални бајпас је учињен код једног болесника с примарном и код три секундарном аорто-ентеричном фистулом. Код једног болесника урађен је бајпас од асцендентне аорте на феморалну артерију.

Лотина [11] је 1983. године експерименталним радовима доказао могућност бајпаса са супрацелијачног дела аорте преименом графта у облику “омега” (Схема 1, слика 3). Супрацелијачној аорти се приступа кроз оментум минус. После завршетка проксималне анастомозе, десни крак овог графта се провлачи из асцендентног колона, а леви из панкреаса и десцендентног колона.

Чак и када се хируршки оперишу, смртност код аорто-ентеричне фистуле се креће од 13 до 80 посто (1-90). У нашој групи болесника смртност је износила 78 посто. Узроци смрти после хируршког лечења аорто-ентеричне фистуле могу бити: интраоперационо крвавање услед неадекватне проксималне регулације [18, 26], секундарно крвавање из инффициране аорте или новоимплантисане протезе [26, 48, 65, 73, 85, 94], секундарна енетрична фистула [18, 26, 38] (три наша болесника), сепса [18, 48], инфаркт миокарда [18, 26, 65, 85] (један наш болесник), синдром слабости више органа [18, 30, 85] (три наша болесника). Као што се види, секундарне фистуле и крвавења заузимају значајно место у укупном морталитету после хируршког лечења аорто-ентеричне фистуле. Крвавење може бити рано и касно. Рано крвавење (обично се јавља у првих седам постоперационих дана) последица је недовољне ресекције аорте и сuture у пределу некротичног, инффицираног дела аорте. Касно крвавење је последица секундарне инфекције аорте или новоимплантисане протезе. У превенцији касног крвавења најважнију улогу игра спречавање контакта аорте и/или протезе с трактом гастроинтестинума односно инффицираним подручјем. То се постиже обмотавањем (*wrapping*) аорте и/или протезе оментумом [18, 20, 25, 26, 50, 54, 79], паријеталним перитонеумом и масним ткивом ретроперитонеума [11, 61]. Посебно је интересантан однос појаве рекурентних фистула међу болесницима којима је у третману аорто-ентерична фистула извођена *in situ* односно екстраанатомска реконструкција. Већина аутора сматра да је рекурентна фистула знатно ређа код оних болесника с екстраанатомском реконструкцијом него код оних с реструкцијом “ин ситу” [61]. Две рекурентне фистуле настале су се код наших болесника код којих је учињена реконструкција *in situ* првих седам дана после хируршке интервенције. Једна фистула

се појавила седам дана после екстраанатомске реконструкције. Међутим, француски аутори, који су последњих година најзаслужнији за поновну популаризацију реконструкција “ин ситу” код инфекције графта у аорто-илијачном положају, говоре о ниској инциденцији фистула. Они користе на нов начин припремљене кадаверичне хомографтове.

ЗАКЉУЧАК

Незахвално је говорити о хируршком проблему чије је лечење скопчано с тако неизвесним и лошим резултатима. Међутим, посебно секундарне аорто-ентеричне фистуле и даље су неминовност која прати хируршко лечење аорте и поред свих усавршавања и превентивних мера. Једина шанса болесника с аорто-ентеричном фистулом је хируршка интервенција, без обзира на лоше резултате.

У циљу унапређења резултата предлагемо:

1. Примену екстраанатомског бајпаса „омега“ са супрацелијачне аорте;
2. Реконструкције *in situ* кадаверичним хомографтовима;
3. Интраоперационо сузбујање крвавења из аорте применом аортног балон-оклузивног катетера, када је стављање проксималне клеме отежано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Voorhoeve R, Moll FL, Bast TJ. The primary aortoenteric fistula in the Netherlands - the unpublished cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:429-31.
2. Tareen AH, Schroeder TV. Primary aortoenteric fistula: Two new case reports and a review of 44 previously reported cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:5-10.
3. Sweeney MS, Gadacz TR. Primary aortoduodenal fistula: manifestation, diagnosis and treatment. *Surgery* 1984;96:492-7.
4. Curran KB, MacMath T. Primary aortoduodenal fistula presenting as an upper gastrointestinal bleeding. *J Emerg Med* 1985;3:201-4.
5. Giordanengo F, Boneschi M, Miani S, Erba M, Beretta L. Secondary aorto-enteric fistula. *Minerva Cardioangiol* 1998;46(1-2):27-33.
6. Cooper Sir Astley. *Lectures on the Principles and Practice of Surgery*. Westley, London 1829.
7. Chamel, Dalmas. *Dictionnaire de Medicine*. Tome 3. Paris 1833.
8. Brock RC. Aortic homografting. *Guys Hosp Rep* 1953;102:204.
9. Heberer G. Diagnosis and treatment of the abdominal aorta. *Germ Med Mon* 1957;2:203.
10. Clayton H, Birch L, Caldwell ES. Suture-line rupture of Nylon aortic bifurcation graft into the small bowel. *Arch Surg* 1956;73:947.
11. Lotina S. Alternativni putevi (Ekstraanatomski bajpas) u revaskularizaciji aorto-ilijako-femoralnih arterijskih lezija. *Doktorska disertacija*. Univerzitet u Beogradu 1983;255-78.
12. Nevin IN, Warner SB, Thuerer GR. Preoperative diagnosis of rupture into the duodenum of an aAortic homograft anastomosis. *New Eng J Med* 1960;263:243.
13. Mac Lean WA, Couves CM. Rupture of aortic aneurysms into duodenum. A successfully treated case. *Can J Surg* 1961;4:570-3.
14. Blasidell FW, de Mattei GA, Gauder PJ. Extraperitoneal thoracic aorta to femoral bypass graft replacement for an infected aortic bifurcation prosthesis. *Am J Surg* 1961;102:583.
15. Blasidell FW, Hall AD. Axillary-femoral artery bypass for lower extremity ischemia. *Surgery* 1963;53:75.
16. Stojanović V, Vijadinović B. *Srp Arh Cel Lek* 1966;94:117.
17. Olah A, Vogt M, Laske A, Carrell T, Bauer E, Turina M. Axillo-femoral bypass and simultaneous removal of the aorto-femoral vascular infection site: is the procedure safe? *Eur J Vasc Surg* 1992;6(3):252-4.
18. Donovan TJ, Charles AB. Aorto-enteric fistula. *Arch Surg* 1967;95:810-20.
19. Reckless JP, McColl T, Taylor GW. Aorto-enteric fistulae: an uncommon complication of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 1972;59(6):458-60.

20. Lorimer JW, Goobie P, Rasuli P, Crepeau A, Wellington JL. Primary aortogastric fistula: A complication of ruptured aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg* 1996;37:363-6.
21. Beh PS, Dickens P. Fatal gastrointestinal hemorrhage due to coexisting primary aorto-enteric and aorto-colic fistulae. Complicating untreated atheromatous abdominal aortic aneurysm. *Forensic Sci Int* 1998;96(2-3):101-6.
22. Do Toit DF, Martiz J, Klompje J, Groenewald JH. Ruptured abdominal aortic aneurysm associated with an aorto-enteric fistula. A case report. *S Afr Med J* 1983;64(6):216-7.
23. Banský G, Valli C, Hacki WH, Turina M. Aorto-intestinal fistulas. 4 case reports. *Schweiz Med Wochenschr* 1984;114(37):1263-8.
24. Vukobratov V, Damjanov D, Avramov S, Pfau J, Hadnadev L, Pasternak J. Aorto-enteric fistula as a rare manifestation of rupture of an abdominal aortic aneurysm - case report. *Med Pregl* 1998;5(9-10):441-4.
25. Lenzen R, Hengels KJ, Knienmeyer HW, Berges W. The aorto-enteric fistula - a rare, but important cause of upper gastrointestinal hemorrhage. *Z Gastroenterol* 1989;27(5):267-71.
26. Hickey NC, Downing R, Hamer JD, Ashton E, Sir Salney G. Abdominal aortic aneurysms complicated by spontaneous ilioaortic or duodenal fistulae. *J Cardiovasc Surg* 1991;32:181-5.
27. Makhdoom KR, Gillies TE, Ruckley CV. Recurring aortoenteric fistula. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:179-81.
28. Franke S, Debus ES, Voit R. Aorto-intestinal fistula as a possible cause of endoscopically undetermined gastrointestinal hemorrhage. *Chirurg* 1995;66(2):112-9.
29. Verekamp AP, Spruijt CW. Double primary aortoenteric fistula. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:270-1.
30. Glock Y, Bouissou E, Tasrini J, Fourtanier G, Fournier D, Peul P. Aorto-enteric and paraprosthetic fistulas. A propos of 5 cases. *J Chir (Paris)* 1984;121(5):347-53.
31. Van Damme H, Belachew M, Damas P, Hosselet JL, DeKoster G, Limet R. Mycotic aneurysm of the upper abdominal aorta ruptured into stomach. *Arch Surg* 1992;127:478-82.
32. Mukhopadhyay AK, Chopra P. Diffuse non-specific aortitis with multiple saccular aneurysms and aorto-enteric fistula. *Br Heart J* 1985;54(1):102-4.
33. Perez M, Santos JA, Betbese AJ, Mancebo YJ. Primary aorto-enteric fistula associated with takayasu disease. *Med Clin (Barc)* 1996;107(13):516.
34. Koike S, Matsumoto K, Kokubo M, Mori Y, Murakawa S, Hirose M. A case of aorto-enteric fistula after reconstruction of an abdominal aortic aneurysm associated with Behçet's disease and special reference to 95 reported cases in Japan. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1988;89(6):945-51.
35. Mii S, Onohara T, Okadome K, Fukuda A, Sugimachi K. Surgical repair of primary aorto-jejunal fistula associated with non-specific inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:355-7.
36. Kew J, Davey I, Metreweli C. Case of the season. Infected false aneurysm of the aorta with aorto-enteric fistula. *Semin Roentgenol* 1996;31(3):182-4.
37. Ghilardi G, Longhi F, Sgroi G, Bergamaschi E, Scorza R. Primary aorto-enteric communication. *Minerva Cardioangiol* 1994;42(5):233-7.
38. Jensen H, Dedichen H. Penetrating peptic ulcer and aortic aneurysm with aortogastric fistula. *Surgery* 1984;95:756-8.
39. Odze RD, Begin LR. Peptic-ulcer-induced aortoenteric fistula. Report of a case and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:682-6.
40. Steffes BC, O'Leary JP. Primary aortoduodenal fistula. A case report and review of the literature. *Am Surg* 1982;46:121-9.
41. Sweney MS, Thomas RG. Primary aortoduodenal fistula: Manifestation, diagnosis and treatment. *Surgery* 1984;96:492-7.
42. Gordon SL, Nicholas GG, Carter SL, Mira AJ. Aorto-enteric fistula presenting as multicentric osteomyelitis. *Clin Orthop* 1978;131:255-8.
43. Criad FJ, Classen JN, Willson TH Jr. Secondary aorto-enteric fistulas: prosthetic and paraprosthetic. *Am Surg* 1981;47(7):313-8.
44. Ehrenfeld WK, Lord RSA, Stoney RJ. Subcutaneous arterial bypass tissue reconstruction in the management of fistulae between bowel and plastic arterial prostheses. *Ann Surg* 1968;168:29.
45. Crawford SE, Manning LG, Kelly TF. Redo surgery after operations for aneurysm and occlusion of the abdominal aorta. *Surgery* 1977;81:41.
46. Sergeant PT, Derom F. Aorto-enteric fistula as clinical entity. *Acta Chir Belg* 1978;77(3):187-94.
47. Mohr E, Sodal G. Aorto-enteric fistula. A case treated with insertion of a new Dacron prosthesis and bilateral autotransplantation of the kidneys. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;14(1):97-9.
48. Thomas WE, Baird RN. Secondary aorto-enteric fistulae: towards a more conservative approach. *Br J Surg* 1986;73(11):875-8.
49. de Frutos Rincon JL, Canales Reina J, Gianpaolo B, Iglesias Martinez E, Vinas Salas J, Casals Garrido R et al. A double aorto-enteric fistula secondary to an aortic pseudoaneurysm. Its anatomical correction. *Angiologia* 1991;43(2):65-8.
50. Alimi Y, Juhan C. Late complications of abdominal aortic prostheses: false aneurysms and aorta-digestive fistulas. *J Mal Vasc* 1995;20(3):172-6.
51. Busutill RW, Ress W, Baker JD. Pathogenesis of aortoduodenal fistula: Experimental and clinical correlates. *Surgery* 1979;85:1.
52. Elliott JP, Smith RF, Szilagyi EM. Aorto-enteric and para-prosthetic-enteric fistulae. Problems of diagnosis and management. *Arch Surg* 1974;108:479.
53. Javid H, Julian OC, Dye WS, Hunter JA. Complications of abdominal aortic grafts. *Arch Surg* 1962;85:650.
54. Bernhard VM. Management of infected vascular prostheses. *Surg Clinics N A* 1975;55:1411.
55. Casali RE, Tucker WE, Thompson BW, Read BC. Infected prosthetic grafts. *Arch Surg* 1980;115(5):557-60.
56. Mosimann F. Fecaloid breath heralding secondary aorto-enteric fistula. *VASA* 1995;24(1):77-8.
57. Bernhard VM. Aortoenteric fistulae. In: Rutherford RB (ed). *Vascular Surgery* 4th edition. Saunders, Philadelphia 1995;611-9.
58. Garrett HE. Surgical considerations of massive gastrointestinal tract hemorrhage caused by aorto-duodenal fistula. *Am J Surg* 1963;105:6.
59. Wyatt GM, Rauchway MI, Spitz HB. Roentgen findings in aorto-enteric fistulae. *Am J Roentgenol* 1976;126(4):714-22.
60. Vollmar JF, Kogel H. Aorto-enteric fistulas as postoperative complication. *J Cardiovasc Surg* 1987;28(5):479-84.
61. England DW, Simms MH. Recurrent aorto-duodenal fistula: A final solution? *Eur J Vasc Surg* 1990;2:427-9.
62. Saillen P, Mosimann F, Friedlander J. Aorto-enteric fistulas. Report of 12 cases. *J Chir (Paris)* 1991;128(6-7):290-3.
63. Sondag D, Dalcher G, Sengler C, Allimant P, Morel E, Real P et al. Diagnostic and therapeutic problems of aorto-enteric fistulas caused by aortic prosthesis. Five surgical cases of which 4 were successful. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1991;27(4):157-62.
64. Voyles WR, Morteiz WH. Rupture of aortic aneurysms into gastrointestinal tract. *Surgery* 1958;43:666.
65. Bergqvist D, Bjorkman P, Bolin T, Dalman P, Elfstrom J, Forsberg O et al. Haematoma and melaena due to rupture of a saccular aneurysm of the aorta into the oesophagus. *Postgrad Med J* 1962;38:297-301.
66. Snyder MD, Crawford ES. Successful treatment of primary aorto-esophageal fistula resulting from aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:457-63.
67. Baron RL, Koehler RE, Gutierrez FR, Forrest JV, Weyman PJ. Clinical and radiographic manifestations of aorto-esophageal fistulas. *Radiology* 1981;141:599-605.
68. Carter R, Mulder GA, Snyder EN Jr, Brewer LA. Aorto-esophageal fistula. *Am J Surg* 1978;136:26-30.
69. Church JM, Lavery IC, Beven EG. Colonoscopic diagnosis of an aorto-appendiceal fistula. *Aust NZJ Surg* 1988;58(6):516-8.
70. Champion MC, Sullivan SN, Coles JC, Goldbach M, Watson WC. Aorto-enteric fistula: incidence, presentation, recognition, and management. *Ann Surg* 1982;195:314-7.
71. Brohl F, Braun L. Aorto-enteric fistula. *VASA* 1993;22(1):57-62.
72. Foster JH, Vetto RM. Aortic intraaneurysmal abscess caused by sigmoid-aortic fistula. *Am J Surg* 1962;104:850.
73. Spanos PK, Gilsdorf RB, Sako Y, Najarian JS. The management of infected abdominal aortic grafts and graft-enteric fistulas. *Ann Surg* 1976;183(4):397-400.
74. Gregson R, Craig O. Aorto-enteric fistulae: the role of radiology. *Clin Radiol* 1983;34(1):65-72.
75. Van Olmen G, Verhaeghe R, Pelemans W. Gastrointestinal hemorrhage in an aged subject with an aortic prosthesis. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 1985;16(4):155-7.
76. Kogel H, Vollmar JF. Aorto-enteric fistula. A rare but significant cause of gastrointestinal bleeding. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;111(49):1892-6.
77. Zahradka W, Grundmann W, Wernicke CM. Aorto-intestinal fistula following bypass operation - a rare cause of gastrointestinal hemorrhage. *Z Gesamte Inn Med* 1988;43(10):286-7.
78. Lagrand WK, Hoogendoorn M, Bakker K, Velde J, Labrie A. Aortoduodenal fistula as an unusual fatal manifestation of giant-cell arteritis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:502-3.
79. Kotleba J, Pavlik T, Gerhat I. Aorto-enteric fistula as a cause of massive gastrointestinal hemorrhage. *Rozhl Chir* 1992;71(5):247-50.
80. Nohr M, Jull-Jensen KE, Balslev IB, Jelnes R. Primary aorto-enteric fistula: a practicable curable condition? Pathogenetic and clinical aspects. *In Angio* 1990;9(4):278-81.
81. Rosenthal D, Deterling RA Jr, O Donel TF Jr, Collan RA. Positive blood culture as an aid in the diagnosis of secondary aortoenteric fistulae. *Arch Surg* 1979;114:104.
82. Thompson WM, Johnsrude IS, Jackson DC, Older RA, Wechsler AS. Late complications of abdominal aortic reconstructive surgery: Reoperation. *Ann Surg* 1977;185(3):326-34.
83. Mark A, Moss AA, Lusby R, Kaiser JA. CT evaluation of complications of abdominal aortic surgery. *Radiology* 1982;145(2):409-14.
84. Olsen LL, Baadsgaard SE, Egeblad K, Andrup H. Secondary aorto-enteric fistula. *Ugeskr Laeger* 1989;151(11):690-1.
85. Speziale F, Rizzo L, Fadda GF, Fiorini P, Alfani D, Rossi M. Surgical approach for the treatment of secondary aortoenteric fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;16:530-4.

AORTO-ENTERIC FISTULAS

L. B. DAVIDOVITSH¹, D. M. SPASITSH², S. LOTINA¹, D. M. KOSTITSH¹, I. S. CHINARA¹,
S. D. CVETKOVITSH¹, P. M. DJORITSH¹

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Emergency Center, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

The aorto-enteric fistula (AEF) is a direct communication between aorta and intestinal lumen. There are primary and secondary forms. Primary AEFs are usually due to erosion of an aortic aneurysm (AAA) into the intestine, while secondary forms are caused by reconstructive procedures on the abdominal aorta. The incidence of primary AEF ranges from 0.1 to 0.8%, and secondary from 0.4% to 2.4% [2-4]. The mortality rate after surgical treatment of secondary AEFs is from 14% to 70% [5]. Therefore, they are of great medical importance.

The aim of this paper is the presentation of 9 new cases.

METHODS

Over a 33-year period (1966-1999) a retrospective analysis of patients' records identified 9 patients with AEFs. All were males with average age of 66.62 (51-70) years. In Tables 1 and 2 are presented data on our cases.

Of the total number of 9 patients, there were 4 primary and 5 secondary AEFs. All primary fistulas were caused by AAA rupture. Secondary AEFs developed after aortic abdominal surgery in the period between one and seven years after the operation. In 7 cases fistula involved the duodenum, in one the sigmoid and in one the transversal colon. The dominant manifestation of fistulas was gastrointestinal bleeding: melaena - 8 (89%); haematemesis and melaena - 2 (22%); proctorrhagia - 1 (11%). In cases of primary AEFs gastrointestinal bleeding was followed by low back pain and haemorrhagic shock, while in cases of secondary AEFs by sepsis (fever, increased leucocytes count, sedimentation). In two cases the final diagnosis was established by gastrography and colonoscopy, while in two patients Duplex ultrasonographic examination suspected AEF. In all other cases the diagnosis was established intraoperatively (Figure 1).

After aneurysmal resection in cases of primary AEFs, revascularization of the lower limbs was performed with extra-anatomic axillo-bifemoral bypass graft (one case) and with "in situ" graft placement (three cases) (Figure 2).

The duodenal defect was closed transversally with standard two layers suture techniques in two patients without fistula excision, and in two cases after fistulas excision. In one case associated gastero-entero and entero-entero anastomosis was performed. In all cases with secondary AEFs, after removing of the previously implanted aortic graft, the aorta was closed just below the renal arteries root, and wrapped with a vascularized pedicle of omentum, to separate it from the bowel and the contaminated area. The duodenal defect was closed after fistulas excision using two layers transversal suture technique in two cases, and in one patient with large fistula a partial duodenectomy and Roux's procedure

were necessary. In two patients in whom AEFs involved the transversal and sigmoid colon colostoma was performed. In three cases an extra-anatomic axillo-bifemoral bypass graft was performed for lower limbs revascularization, and in one patient bypass from the ascending aorta to the femoral artery, using retroperitoneal route was carried out. In one patient the revascularization of the lower limbs was not done because of intraoperative death of the patient.

RESULTS

Seven of our patients died during the first 15 postoperative days. One died during the operation after massive acute myocardial infarction. In other six cases the mortality causes were: MOFS-3 cases, and secondary enteric fistula-3 cases. Two of our patients survived. One has been followed-up for 15 years, and his axillo-bifemoral bypass is patent. The other with bypass from the ascending aorta to the femoral artery died 7 years after the operation, also with patent graft. More details are given in Table 3.

DISCUSSION

Sir Astley Cooper was the first who described primary AEFs caused by AAA rupture in 1817 [6], and Brock in 1953, first described secondary AEF developed 6 months after aortic homograft implantation [8]. In 1957, Haberer successfully treated primary AEF by suture of the duodenal defect and aneurysmorrhaphy [9]. In our country Stojanovitch and Vujadinovitch in 1966, first treated primary AEF [16]. Their patient died due to MOFS. However, in 1984 and 1985, Lotina successfully treated two patients with secondary AEFs [11] (Figure 3, Scheme 1).

The authors also analyzed literature data on the aetiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of AEFs. In conclusion, the authors suggest: 1. "Omega" extra-anatomic bypass from supraceliac artery through retroperitoneum to femoral arteries;

2. "In situ" replacement of the abdominal aorta using cadaveric homografts;

3. Intraoperative control of bleeding with endoluminal balloon occlusive aortic catheter.

Key words: Aorto-enteric fistulae (SRP ARH CELOK LEK).

LAZAR B. DAVIDOVIĆ

Institut za kardiovaskularne bolesti KCS

11 000 BEOGRAD, Dr K. Todorovića 8

Tel.: + 381/11 361 5794

E-mail: lazard@eunet.yu

86. Gozzeti G, Poggioli G, Spolaore R, Faenza A, Cunsolo A, Selleri S. Aorto-enteric fistulae: spontaneous and after aorto-iliac operations. J Cardiovasc Surg 1984;25(5):420-6.
87. Roux JP, Kousaa MA, Envain D, Dufay C, Warwemborg H. Primary aorto-digestive fistulas. Four cases and review of the literature. J Mal Vasc 1993;18(2):119-25.
88. Mir Madjelssi SH, Sullivan BH, Farmer RG. Endoscopic diagnosis of aortododenal fistula. Gastrointest Endosc 1973;19:187.
89. Gutman H, Russo I, Neuman-Levin M, Haddad M, Zelikovski A. Computerized tomography diagnosis of primary aorto-enteric fistula. Clin Imaging 1989;13(3):215-6.
90. Buchibinder D, Leather RP, Shah DM, Karmody AM. Pathological interactions between prosthetic aortic grafts and the gastrointestinal tract. Clinical problems and a new experimental approach. Am J Surg 1980;140:192-8.
91. Fry WJ, Lindenauer SM. Infection complicating the use of plastic arterial implants. Arch Surg 1967;94:600-9.
92. Connolly JE, Kwan JHM, McCart PM. Aortoenteric fistula. Ann Surg 1981; 194:402-12.
93. Kieffer E, Bahnini A, Koskas F. In situ allograft replacement of infected infrarenal aortic prosthetic grafts in forty-three patients. J Vasc Surg 1993;17(2):349-55.
94. Harris JP, Sheil AG, Stephan MS, Storey DW, May J. Lessons learnt in the management of aortoenteric fistulae. J Cardiovasc Surg 1987;28(4):449-52.
95. Schmitt DD, Seabrook GR, Bandyk DF, Towne JB. Graft excision and extra-anatomic revascularization: the treatment of choice for the aortic prosthesis. J Cardiovasc Surg 1990;31(3):327-32.

Рукопис је достављен Уредништву 15. VIII 2000. године

ВЕСТИ

ДОДЕЉЕНЕ НАГРАДЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ЗА 2000. ГОДИНУ

Поводом 129 година постојања и рада
најстарије друштвене организације у Србији

На свечаној Академији, одржаној 27. јуна 2001. године, којом је обележено постојање и деловање Српског лекарског друштва, додељене су годишње награде за 2000. годину.

Одлуком жирија награда „Велики печат“ додељена је истакнутом научном раднику на пољу хематологије, проф. др Рајку Рувидићу, награде за животно дело добили су проф. др Вера Павловић-Кентера и проф. др

Јован Перовић. Лауреати награде за научно-истраживачки рад су проф. др Вера Поповић-Бркић, проф. др Радоје Чоловић и проф. др Петар Сеферовић. Награде за допринос у области организације здравствене службе припале су досадашњем директору Градског завода за геронтологију и кућно лечење, проф. др Николи Војводићу, и дугогодишњем директору Института за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици, проф. др. Јосипу Чикошу.

Секција за уметност Српског лекарског друштва је својим пригодним концертом дала запажен допринос свечарској атмосфери овог значајног скупа.

С.Л.

ЗНАЧАЈ КОМПЈУТЕРИЗОВАНЕ ТОМОГРАФИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ И ЛЕЧЕЊУ ПРЕЛОМА АЦЕТАБУЛУМА

Кенан СЕНОХРАДСКИ, Бојан КАРОВИЋ, Драган МИРИЋ

Институт за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ овог рада је да се истакну предности компјутеризоване томографије у дијагностици и анализи сложених прелома ацетабулума. Од укупно 737 болесника с преломом ацетабулума, компаративна анализа између рутинских радиографских снимака карлице (анфас и два коса снимка) и компјутеризованом томографијом пресека повређеног региона учињена је код 80 болесника. Корисност компјутеризоване томографије у нашој групи болесника нарочито се огледа у верификацији појаве интраартикуларног слободног тела, уочавању импактисаних прелома главе фемура и површине зглоба ацетабулума и откривању величине и локализације фрагмента задњег зида. Фрагмент у зглобном простору верификован је на пресецима компјутеризованог томограма код 77 (96 посто) болесника. На радиографским снимцима, слободно тело зглоба отривено је код 19 (33 посто) болесника. Разлика је статистички високо значајна ($\chi^2 = 12,376$; $p < 0,01$). Оштећења рскавице зглоба ацетабулума знато чешће се уочавају на пресецима компјутеризованог томограма него на радиографијама. Разлика између два примењена метода је статистички значајна ($\chi^2 = 4,372$; $p < 0,05$). Такође, знатно лакше се добија увид о величини и облику фрагмента задњег рубца ацетабулума на пресецима компјутеризованог томограма. Статистички постоји значајна разлика између примењених метода ($\chi^2 = 5,555$; $p < 0,05$). Мада статистички није добијена значајност у разлици између два примењена дијагностичка поступка у односу на верификацију прелома главе фемура ($\chi^2 = 1,905$; $p > 0,05$), неопходно је напоменути да су само два болесника била с овом повредом која није виђена на радиографијама, али је била нотирана на пресецима компјутеризованог томограма. На основу добијених резултата нашег рада закључили смо да је компјутеризована томографија корисно додатно средство рутинским радиографским дијагностичким методима када је реч о постављању индикација за хируршко лечење.

Кључне речи: преломи ацетабулума, компјутеризована томографија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Све већа учесталост саобраћајног трауматизма доводи до повећаног броја болесника с преломима ацетабулума, који још увек представљају, у одређеној мери дијагностички и терапијски проблем, превасходно због тежине одређивања прецизне идентификације и класификације ових повреда. Стандардном радиографском дијагностиком често је немогуће прецизно одредити све елементе повреде ацетабулума. Из тих разлога се рендгенски снимак „en face“ карлице допуњује с два снимка у косом положају [1]. Ове три радиографске пројекције представљају иницијално полазиште за процену интезитета повреда. Најчешће коришћена класификација прелома ацетабулума заснива се управо на интерпретацији ова три снимка, која су у највећем броју случајева довољни за одређивање типа већег броја прелома ацетабулума [1-3]. Детаљна анализа радиографских пројекција повређеног кука је неопходна у процени избора хируршког приступа, као и у процени солидних подручја кости која су погодна за остеосинтезу.

Међутим, комплексност прелома ацетабулума у неким случајевима може да доведе до погрешне процене интезитета и својстава повреде. Увођење компјутеризоване томографије, као дијагностичког поступка, добијамо потпунији и прецизнији увид у

врсту прелома, интегритет простора зглоба, као и степен повреде меких ткива [4-6].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се упоредном анализом резултата између два примењена дијагностичка метода истакну предности компјутеризоване томографије у дијагностици сложених прелома ацетабулума.

МЕТОД РАДА

Овом студијом обухваћено је 737 болесника с преломом ацетабулума. Дијагностички поступци обављени су Ургентном центру Клиничког центра Србије у Београду, у временском периоду од 1989. до 1998. године. Од укупног броја, 575 (78 посто) болесника било је мушког, а 162 (22 посто) женског пола. Просечна старост болесника у време повређивања била је 41,66 година (од 12 до 89 година).

Компаративна анализа испитиваних обележја између два примењена дијагностичка метода коришћена је код 80 болесника, код којих је, осим стандардне радиографије и два коса снимка, учињена и компјутеризована томографија карлице. Користећи компјутеризовани алгоритам кости ради дефиниције ивица структура кости, ширина пресека линеарне компјутеризоване томографије била је 5 mm у нивоу ацетабулума, а 10 mm осталих делова карлице [7].

Анализована су следећа обележја посматрања: уочљивост интраартикуларног слободног тела импактисаног прелома главе фемура и артикуларне површине ацетабу-

лума, постигнута пострепозициона стабилност кука у односу на величину и локализацију фрагмента задњег зид ацетабулума.

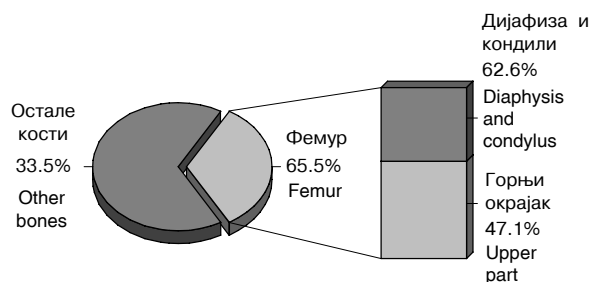
РЕЗУЛТАТИ

Типично је да се преломи ацетабулума издвајају као изразито саобраћајна повреда. У нашој групи укупно је повређена 621 (84,3 посто) особа, које су учествовале у саобраћајним активностима и то: као возач или путник у превозном средству - 476 (64,6 посто), пешак - 77 (10,0 посто) и мотоциклист - 68 (9,2 посто). Од осталих повреда, приликом пада повређено је 103 (14 посто) болесника, затрпавањем седам (0,9 посто) и рањавањем ватреним оружјем шест (0,8 посто). Због доминантности мушког пола, као активног учесника у саобраћају, добијена је статистички високо значајна разлика за пол у односу на механизам повређивања ($\chi^2 = 10,9$; $p < 0,01$).

Код 392 (53,2 посто) болесника у нашој групи постојале су и удружене повреде других делова коштаног зглобног и других система. Дистрибуција удружених повреда је следећа: 32 (6,0 посто) болесника с преломом ацетабулума и удруженим прелом главе фемура с исте стране, а код њих 18 (3,5 посто) и дијастаза симфизе пубиса, не већа од 2 *cm*; код 39 (7,0 посто) удружен Малгањијев прелом или нарушени односи у истостраном сакро-илијачном зглобу; удружене повреде нерва исхијадикуса код 11 (2,2 посто) болесника; код 23 (4,5 посто) и повреде кичменог стуба. Удружена повреда уролошких органа била је код 15 (2,9 посто) особа, а повреда висцералних органа у трбуху код 34 (6,7 посто). Повреде грудног коша заступљене су с удруженим повредама прелома ацетабулума код 55 (10,8 посто), а повреде главе код 47 (9,0 посто) болесника. Далеко највише удружених повреда, нешто близу половине, отпада на повреде екстремитета, укупно 233 (46 посто), од тога 155 (66,52 посто) су повреде фемура: преломи горњег краја фемура код 73 (47 посто), а преломи дијафизе дисталног краја фемура код 82 (53 посто) болесника (Графикон 1). Уочљиво је да се прелом ацетабулума појављује у склопу политрауме

ГРАФИКОН 1. Однос повређивања коштаног зглобног система.

GRAPH 1. Participation of injuries in some bones.



ТАБЕЛА 1. Дистрибуција полова у односу на повреде у периоду од 1989. до 1998. године.

TABLE 1. Number and gender of hospitalized patients with acetabular injuries.

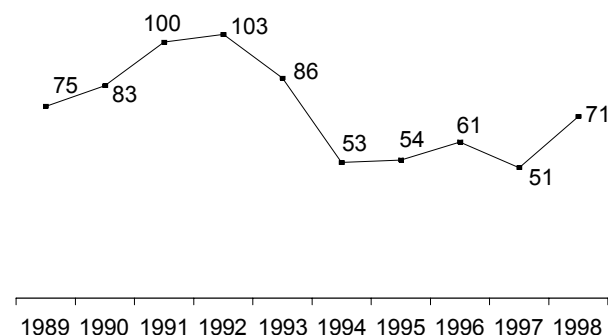
Година Year	Пол Gender				Укупно Total	
	Мушки Male	%	Женски Female	%	No.	%
1989	60	8.10	15	2.20	75	10.30
1990	62	8.40	21	2.80	83	11.20
1991	73	9.90	27	3.60	100	13.50
1992	88	11.90	15	2.20	103	14.10
1993	74	10.00	12	1.70	86	11.70
1994	40	c	13	1.80	53	7.20
1995	41	5.50	13	1.80	54	7.30
1996	43	5.80	18	2.50	61	8.30
1997	41	5.50	10	1.30	51	6.80
1998	53	7.10	18	2.50	71	9.60
Укупно Total	575	100	162	100	737	100

код више од половине особа, а скоро сви политрауматизовани су са саобраћајним повредама. Типично је да су повреде главе и висцералних органа заступљене код 151 (38,5 посто) особе. Клиничком сликом оваквих болесника доминира шок, тако да се преломи ацетабулума у великом броју касно дијагностикују, а драматично опште стање повређене особе врло често одлаже хируршку интервенцију, чиме се оптимално време за хируршку терапију неповратно губи. Уочава се знатна заступљеност других повреда у удруженим повредама коштаног зглобног система, нарочито прелома фемура с исте стране. С обзиром на најчешћу учесталост саобраћајног трауматизма као етиолошког фактора, оваква расподела удружених повреда одговара механизму настанка прелома ацетабулума. Посматрајући разлике између група повређених особа, долазимо до резултата који нам говоре да постоји статистички значајна разлика између заступљености повреда коштаног зглобног система у односу на заступљеност осталих повреда ($\chi^2 = 6,13$; $p < 0,05$).

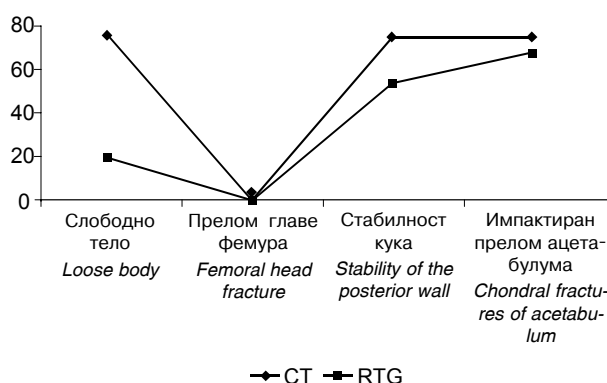
Дистрибуција повреда у односу на временски период од десет година у нашој групи повређених осо-

ГРАФИКОН 2. Дистрибуција болесника у периоду од 1989. до 1998. године.

GRAPH 2. Time related distribution of patients.



ГРАФИКОН 3. Уочљивост испитиваних елемената прелома ацетабулума у односу на примењен метод.
GRAPH 3. Elements of acetabular fractures best seen on CT scans.



ба приказан је у табели 1. Уочљиво је да постоји стални пораст прелома ацетабулума, како по старости болесника, тако по полу, да би тај пораст нагло застао, чак и опао, почев од 1992. године. То се објашњава утицајем саобраћаја као етиолошког фактора, који је опет уско повезан и с економском и с енергетском кризом у нашој земљи (Графикон 2).

Посматрајући дистрибуцију по типу прелома, од укупног броја болесника, прелом задње зида био је заступљен код 176 (23,8 посто), прелом задњег стуба код 23 (3,1 посто), прелом предњег зида код 14 (1,9 посто), прелом предњег стуба код 29 (3,9 посто) болесника. Заступљеност попречних прелома је код 61 (8,3 посто), а прелома у облику слова „Т“ код 51 (6,9 посто) особа. Комбиновани преломи заступљени су код 383 (52,1 посто) повређених особа, што и одговара механизмима настанка ових прелома, с обзиром да је за настанак прелома ацетабулума неопходна сила великог интезитета.

Интраартикуларно слободно тело уочено је у 19 (24 посто) од 80 испитиваних радиографија, док на пресецима компјутеризоване томографије истих болесника, интраартикуларни фрагмент уочен је код 77 (96,3 посто). Неопходно је напоменути да је код преостала три болесника постојао високо коминутивни прелом ацетабулума, код кога се губила јасна слика јаме ацетабулума. Статистички постоји високо значајна разлика између испитиваних метода у односу на откривање интраартикуларног слободног фрагмента ($\chi^2 = 12,376$; $p < 0,01$) (Графикон 3).

Посматрајући евентуално појаву пострелозиционе сублуксације главе фемура, добијена је статистички значајна разлика између два примењена метода ($\chi^2 = 5,555$; $p < 0,05$). На пресецима компјутеризоване тимографије сублуксација је примењена у 78 (97,5 посто) случајева, док на радиографијама она није уочена код 11 (14 посто) (Графикон 3).

Посматрајући импактиране преломе главе фемура, није добијена статистички значајна разлика између два метода ($\chi^2 = 1,905$; $p > 0,05$), мада је неопходно напоменути да само код два болесника, с пре-

ломом предњег аспекта главе фемура, на радиографијама преломии нису виђени, док су били забележени на пресецима компјутеризоване томографије (Графикон 3).

Анализујући видљивост импактираног прелома ацетабулума долазимо до резултата који нам говоре да постоји статистички значајна разлика између два примењена метода ($\chi^2 = 4,37$; $p < 0,05$). Код 78 (98 посто) болесника импактирани преломи су на пресецима компјутеризоване томографије видљиви, док код два (34 посто) нису виђени на радиографским пројекцијама. Место оваквих прелома најчешће је било локализовано у задње-спољњем делу ацетабулума, које се на радиографијама, услед суперпозиције структура кости, теже уочава (Графикон 3).

ДИСКУСИЈА

Од укупног броја наших болесника у време повређивања, 460 (62 посто) је заступљено у старосном узрасту од 20 до 49 година, дакле две трећине укупног броја болесника. Овај податак говори да су преломи ацетабулума најчешћи код радно активног дела популације, што са собом повлачи веома озбиљан медицинско-социјални и економски проблем. Економске и социјалне последице представљају озбиљан проблем, како за заједницу тако и за појединца [2, 7, 8].

Најчешћи механизам повређивања у нашој групи испитаника биле су повреде задобијене у саобраћајном удесу, и то као возач аутомобила 64,6 посто (476 особа), потом повреде узроковане колизијом аутомобил-пешак 77 (10,4 посто) болесника, док су повреде задобијене као возач мотоцикла биле заступљене код 68 (9,2 посто) болесника. У укупном броју болесника у нашој групи, 621 (84,3 посто) повређено је у саобраћајном удесу, било као активни учесници у вожњи, било као сувозачи или пешаци, што наглашава да су преломи ацетабулума попримили обележја патологије модерног доба са све развијенијим саобраћајем [2, 8-10].

Слично подацима других аутора [11], најзаступљенији тип прелома у нашој групи испитаника били су коминутивни комбиновани преломи, 383 (52,1 посто), што се и повезује с механизмом настанка повреде, будући да је за прелом ацетабулума неопходна сила високог интезитета. Заступљеност прелома задњег зида ацетабулума била је код 176 (23,8 посто) болесника, док је заступљеност попречних прелома релативно висока (61,3 посто). Луксациони преломи заступљени су у нашој групи код 369 (50,1 посто) болесника.

Код наших испитаника учили смо да у многим случајевима детаљи прелома ацетабулума нису добро приказани на радиографским снимцима. У сличним студијама Пирсон (Person) [12] и Ширкода (Shirkhoda) са сарадницима [13] уочавају да трећина прелома ацетабулума није приказана на иницијалним радиографијама, а да се тек на накнадним радиографским снимцима, учињеним три месеца касни-

THE ROLE OF COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACETABULAR FRACTURES

K. SENOHRADSKI, B. KAROVITSH, D. MIRITSH

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

INTRODUCTION

Acetabular fractures and fracture dislocations of the hip joint are frequently complex, and the precise pathological anatomy is not easily demonstrated by routine radiographs. Conventional radiographs are often supplemented by oblique views [1]. The most commonly used classification of acetabular fractures has been based on conventional radiographs which are, in majority of cases, sufficient to determine the type of acetabular injuries [1-3]. It has been shown that computed tomography is useful method in precise evaluation of the fracture type the soft-tissue damage and integrity of joint space [4-6].

AIM

The aim of the study was to evaluate advantages of computed tomography in diagnosis of complex acetabular fractures.

METHODS

We studied 737 patients with acetabular injuries over the period from 1989 to 1998. Five hundred and seventy five (78%) were males and 162 (22%) females. Eighty patients with acetabular fractures, with and without hip dislocation, underwent pelvic CT following AP and 45° oblique pelvic radiographs. Each patient was studied while supine, using 5 mm slice thickness at the acetabulum level and 10 mm at other parts of pelvis. Sections were obtained from the iliac crest to the greater trochanter [7].

RESULTS

The causes of acetabular fractures were: 621 (84.3%) patients participated in traffic accidents, 103 (14%) fell from a height, 7 (0.9%) covered in a mine and 6 (0.8%) were wounded. Femur was the most frequently associated injuries of all bones - 155 (66.5%) (Graph 1). Permanent growth of acetabular fractures was noted from 1989 to 1993 regarding gender and years (Table 1), but that growth declined in 1993. It can be explained by a lower number of traffic accidents. Traffic, as an aetiological factor is nearly related with economic and energy crisis in our country (Graph 2).

There were 176 (23.8%) fractures of the posterior wall, 23 (3.1 %) fractures of the posterior column, 14 (1.9%) fractures of the anterior wall, 29 (3.9%) fractures of the anterior column. Transverse fractures were present in 61 patients (8.3%), „T“ fractures in 51 (6.9%) patients and 383 (52.1 %) were combined fractures.

Of 80 patients loose bodies within the hip joint were noted on the CT scan in 77 (96%) patients, and only in 19 (24%) on radiographs. There was a statistically strong difference between methods ($\chi^2 = 12.376$; $p < 0.01$). There was no significant difference between two methods in fracture of the femoral head detecting ($\chi^2 = 1.905$; $p > 0.05$), but it has to be noted that only two patients had fracture of the anterior aspect of the femoral head, both noted on CT but not on radiographs. In 78 (98%) versus 53 (66%) patients chondral defect of acetabulum was detected on radiographs. Difference was significant ($\chi^2 = 4.372$; $p < 0.05$). Also, stability of the hip joint regarding size and location of the posterior wall fragment was better seen on CT than on radiographs ($\chi^2 = 5.555$; $p < 0.05$).

DISCUSSION

Our series demonstrates that in many cases details of acetabular fractures are not well visible on conventional radiographs. Because of the complexity of acetabular fractures, precise pathological anatomy is not easily demonstrated by routine radiographs. In a series of Pearson and Shirkhoda et al. [12,13], one third of acetabular fractures was not apparent on the initial radiographs; however, additional views taken three months later demonstrated a fracture. Missed fractures should decrease with using the CT, which can also reveal the loose bodies in the joint space, occult femoral head and chondral acetabular impaction. The size of the posterior wall fracture, and thus the stability of the hip, could be better determined by the CT scan than by a conventional radiograph.

In conclusion, the information obtained from CT can help the surgeon to decide whether the surgery is necessary, and, if so, the proper approach. We believe that CT is a very helpful supplement to routine AP and 45° oblique views when surgery of acetabular fractures is in question.

Key words: Fractures of acetabulum, computed tomography. (SRP ARH CELOK LEK).

KENAN K. SENOHRADSKI

Institut za ortopedijsku hirurgiju i traumatologiju
Kliničkog centra Srbije
11 000 Beograd, Višegradska 26
Tel.: + 381/11 361 7777; lokal 35 17
E-mail: drken@ptt.yu

је, показује линија прелома.

Разумљиво је да предности компјутеризоване томографије произилазе из могућности технике, с обзиром да број, дебелина и угао пресека снимака могу бити диктирани од стране лекара дијагностичара. Многе линије прелома на стандардним радиографијама и косим пројекцијама карлице и ацетабулума нису видљиве, мада се мора напоменути да нарочи-

то хоризонталне линије прелома могу остати неоткривене, чак и на пресецима компјутеризоване томографије, нарочито ако се линија прелома локализује између два пресека. Компјутеризована томографија такође је идеална за евалуацију честих импактисаних прелома површине зглоба ацетабулума, појаве слободног тела у простору зглоба, те прелома главе фемура, што је доказано у нашем раду [14,

15]. Ове врсте лезија честе су код свих врста прелома ацетабулума. Предности компјутеризоване томографије треба видети и у чињеници да је много конформнија за болесника, будући да се једном постављени болесник у одређени положај не мора више померати, па се тиме не продубљује тешко стање болеснику, имајући у виду чињеницу да већина болесника с преломом ацетабулума припада групи политрауматизованих и тешко повређених особа.

Неопходно је напоменути да за правилну оријентацију хирурга, ради уочавања броја праваца пружања линија прелома, као и за глобалан увид у врсту и интезитет прелома, како ацетабулума тако и околних структура кости карлице, мандаторно је начинити стандардне радиографије, као и две косе пројекције карлице, а интерпретацију учињених компјутеризованих пресека треба чинити само у склопу радиографија.

ЗАКЉУЧАК

Подаци добијени компјутеризованом томографијом код болесника с преломом ацетабулума, хирургу помажу у доношењу одлуке о постављању индикација за хируршко лечење, као и о примени адекватног приступа. Додатни фактори, као што су појава интраартикуларног слободног тела, импактисаног прелома површине зглоба ацетабулума и главе фемура, могу се често верификовати само на пресецима компјутеризоване томографије повређеног региона. Верујемо да је компјутеризована томографија

корисно додатно средство рутинским радиографским дијагностичким методима када је у питању хируршка дијагностика и лечење прелома ацетабулума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Judet R, Judet J, Letournel E. Fractures of the acetabulum: classification and surgical approaches for open reduction. J Bone Joint Surg 1964;46A:1615-46.
2. Letournel E, Judet R. Fractures of the acetabulum (2nd ed). Springer, New York 1993.
3. Patel J, Roult M, Hunter J, Weber T. Rotational imaging of complex acetabular fractures. Surgery of the pelvis and acetabulum. Third International Consensus 1996.
4. Harley D, Mack A, Winquist A. CT of acetabular fractures: Comparison with conventional radiography. AJR 1982;138:413.
5. Vas W, Wolverson M, Sundaram M. The role of computed tomography in pelvic fractures. J Comput Assist Tomogr 1982;6(4):796-801.
6. Mack L, Harley J, Winquist R. CT analysis of acetabular fractures: analysis of fracture patterns. Am J Roentgenol 1982;138:407-12.
7. Tile M. Fractures of the pelvis and acetabulum (2nd ed). Williams-Wilkins 1995.
8. Starović D. Prelomi acetabuluma - posledice i njihovo lečenje. Doktorska disertacija, Beograd 1988.
9. Nerubay J, Blanez G, Katznelson A. Fractures of the acetabulum. J Trauma 1973;13:1050-62.
10. Epstein C. Traumatic dislocation of the hip. Clin Orthop 1973;92:116-42.
11. Spencer F. Acetabular fractures in older patients. J Bone Joint Surg 1989;71B:774.
12. Person R. Fractures of the pelvis involving the floor of the acetabulum. J Bone Joint Surg 1962;44B:550-61.
13. Shirkhoda B, Brashear R, Staab V. Computed tomography of acetabular fractures. Radiology 1980;134:683-8.
14. Robertson C, Peterson A. Traumatic dislocation of hip in children: review of Mayo Clinic series. In: Harris WH (ed). The Hip. Proceedings of the Second Open Scientific Meeting of the Hip Society 1974. Vol 2, Chapt 9. Mosby, St. Louis 1974:154-68.
15. Smith R, Loop W. Radiologic classification of posterior dislocations of the hip: refinements and pitfalls. Radiology 1976;119:569-74.

ПЕРКУТАНА ТРАНСЛУМИНАЛНА АБЛАЦИЈА СЕПТУМА МИОКАРДА ЕМБОЛИЗАЦИЈОМ ПРВЕ СЕПТАЛНЕ ГРАНЕ ПРЕДЊЕ ДЕСЦЕДЕНТНЕ КОРОНАРНЕ АРТЕРИЈЕ МАЛОМ КОЛИЧИНОМ АПСОЛУТНОГ АЛКОХОЛА

Милутин МИРИЋ, Драган САГИЋ, Зоран ПОПОВИЋ, Миролjub ЗЛАТАНОВИЋ,
Аља ВЛАХОВИЋ, Радосав ВИДАКОВИЋ, Милован БОЈИЋ
Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Перкутана транслуминална аблација септума миокарда емболизацијом једне или више септалних грана артерије добија све већи значај у лечењу симптомских болесника с хипертрофичном опструкционом кардиомиопатијом. У раду је приказана прва успешно изведена перкутана транслуминална аблација септума миокарда у Југославији код 65 година старе болеснице с хипертрофичном опструкционом кардиомиопатијом и у трећој функционој класи *NYHA*. Смањење градијента притисака у излазном тракту леве коморе срца (од 88 *mmHg* на 11 *mmHg*) изведено је емболизацијом прве септалне гране коронарне артерије релативно малом количином апсолутног алкохола (3 *ml*) и кратким временом инсуфлације балона (3 минута). После учињене хируршке интервенције код болеснице није било компликација, а при отпustu из болнице била је у првој функционој класи *NYHA*.
Кључне речи: хипертрофична опструкциона кардиомиопатија, емболизација. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Опструкциони облик хипертрофичне кардиомиопатије, која се најчешће среће у примарном облику овог обољења [1], одликује се динамском опструкцијом излазног тракта леве коморе, а понекад и десне коморе срца. Осим асиметричне хипертрофије миокарда комора (претежно септума), за опструкцију је одговоран и поремећај припоја предњег кусписа митралне валвуле, који омогућује његово померање у струју крви излазног дела леве коморе током систоле [2, 3]. Хронична опструкциона кардиомиопатија је најчешћи узрок синкопе изазване физичким напрезањем или напрасне смрти код особа старости мање од 30 година [4]. Различити терапијски приступи, који су примењивани ради смањења опструкције излазног тракта и консекutивног ублажавања тегоба, показали су варијабилну ефикасност [5-9]. Пре четири године Сигварт (*Sigwart*) и сарадници [10] описали су успешну нехируршку аблацију хипертрофисаног септума миокарда убризгавањем апсолутног алкохола у септалну грану артерије код три болесника, са следственим смањењем опструкције излазног тракта леве коморе срца. Овим методом се постиже смањење опструкције излазног тракта леве коморе помоћу „контролисаног“ инфаркта миокарда регије септума. У групи од 25 болесника Сегевис (*Seggewiss*) и сарадници [11] су постигли да се просечни интравентрикулни градијент у мировању смањено од 62 *mmHg* на 19 *mmHg*. Величина смањења градијента зависи од комплетности аблације септума, што се теже остварује када више септалних грана снабдева део септума, одговорног за настанак градијента [12, 13].

Приказ болесника

Болесница, стара 65 година, примљена је у Институт због прогресивних ангинозних тегоба на које се жали две године. При пријему у Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду, болесница је припадала трећој функционој класи *NYHA*; више година болује од артеријске хипертензије трећег степена; лечена је диуретским средствима и дихидропиридинским блокаторима канала јона калцијума. Физикалним прегледом откривен је систолни шум (3/6) над целим прекордијумом, с пунктуом максимумом на иктусу и с пропагацијом у аксилу. На транстораксној ехокардиографији утврђена је хипертрофична опструкциона кардиомиопатија, са задебљалим септумом (24 *mm*), максималним/средњим градијентом притисака у излазном тракту леве коморе срца 88/56 *mmHg* у мировању и „систолним измештањем унапред“ предњег митралног кусписа, с последичним митралном регургитацијом другог степена, у ексцентричном млазу; теледјастолна и телесистолна димензија леве коморе срца износила су 5,42 *cm*, односно 3,00 *cm*; ејекциона фракција 75 посто; маса леве коморе 309 *g* (*ASE corr*). Коронарографијом је откривена стеноза десне коронарне артерије у средњем сегменту 30 посто, без стенозичких лезија на стаблу леве коронарне артерије и њеним гранама, као ни знакови „*muscular bridge*“. Пошто је прва септална грана артерије у највећој мери снабдевала део септума који је одговоран за опструкцију излазног тракта леве коморе срца, одлучено је да се изведе емболизација артерије.

Двадесет четири сата пре интервенције болесница није примала претходно ординирану терапију (лекове бета-блокаторе, дихидропиридинске блокаторе канала калцијума, тиазидна диуретска и антиагрегациона средства). На почетку, кроз леву феморалну вену пласирана је електрода (4F) привременог пејсмејкера у врх десне коморе срца. Кроз десну феморалну артерију пласиран је катетер („гајдинг“ 8F) у асцендентну аорту, а левим феморалним приступом постављен је други катетер (*pig-tail* 7F) у излазни тракт леве коморе срца. Градијенти притисака у излазном

тракту леве коморе измерени су у мировању, после поступка по Валсалви и после екстрасистоле. Интравенски је примењен болус од 10 000 ИЈ хепарина. После ангиографије леве коронарне артерије, сондирана је прва септална грана предње десцендентне коронарне артерије водичем од 0,018 инча. У проксимални део септалне гране жицом је уведен балон-катетер, димензије 2 x 10 mm. После надувавања балона, до притиска од 6 бара, урађена је визуализација предње десцендентне коронарне артерије и дисталног дела септалне гране, ради процене положаја балона и регије која је васкуларизована првом септалном граном. Убризгавањем 3 ml 96-процентног алкохола у дистални део септалне гране учињена је аблација дела септума. Балон је издуван после три минута, а резултат захвата је проверен поновном визуализацијом предње десцендентне коронарне артерије. Пошто је катетеризацијом срца утврђен значајан пад притиска крви у излазном тракту леве коморе срца, закључено је да није потребно емболизовати остале септалне гране.

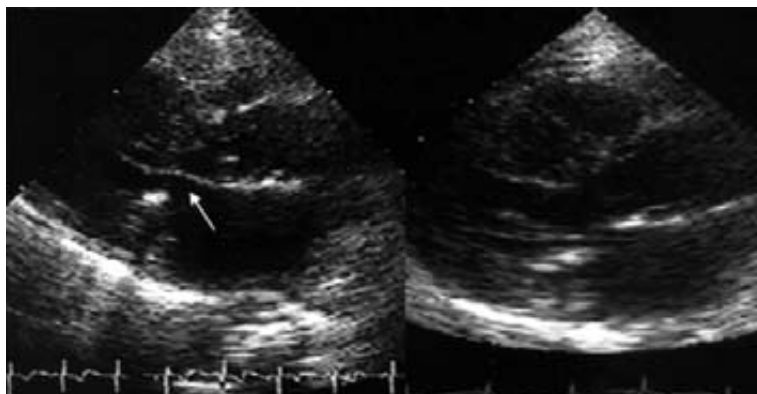
Болесница је током 48 сати надгледана у јединици интензивне неге и у следећа четири дана на одељењу. У прва 24 сата после изведеног поступка жалила се на јак ангинозни бол, који је трајао око један сат. Промене у електрокардиограму биле су: елевација сегмента ST 2 mm и значајна редукција зупца R у одводима V_1 - V_3 , без поремећаја ритма рада срца и провођења импулса. Елевација сегмента ST одржавала се током даље хоспитализације, али није прелазила 1 mm. Нивои тестова креатинин-киназе и њене фракције MB, мерени 6, 24 и 36 сати после емболизације, износили су 47 ИЈ/Л, 38 ИЈ/Л и 18 ИЈ/Л за СК MB, а максимална величина креатинин-киназе је била 173 ИЈ/Л, забележена 24 сата после емболизације. Болесница је субјективно била без тегоба после изласка из одељења интензивне неге. Медикаментна терапија је укључивала следеће лекове: бета-блокаторе (метопролол 100 mg), тиазидна диуретска средства, антагонисте канала калцијума (дихидропиридинског типа), антиагрегансе (ASA и инхибиторе активације рецептора $G_{pIIb/IIIa}$) и аналгетска средства.

Пре изласка болеснице из Института учињен је контролни трансторакални преглед ултразвуком којим је потврђено да је смањен градијент у излазном тракту леве коморе срца, који је у мировању износио 11 mmHg, а при маневру по Валсалви 16 mmHg. Није забележена регургитација на митралном ушћу.

ДИСКУСИЈА

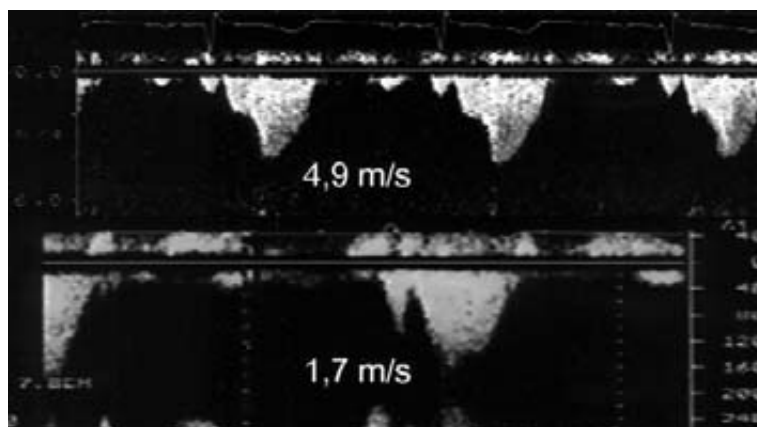
Градијент у излазном тракту леве коморе срца одлучујући је фактор за клинички исход болесника с хроничном опструкционом кардиомиопатијом [5, 14].

Мада медикаментна терапија може



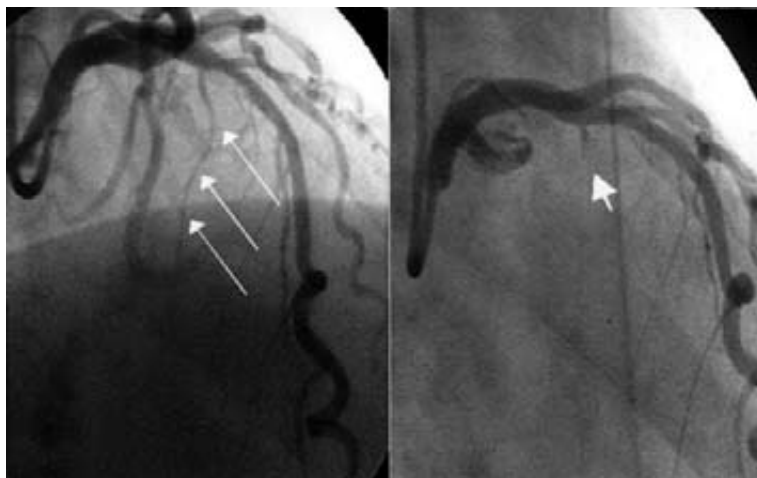
СЛИКА 1. Дводимензиони ехокардиограм леве коморе у систоли пре учињене перкутане аблације септума (лево) и после аблације (десно). Стрелицом је означено померање предњег митралног кусписа у струју крви излазног тракта леве коморе.

FIGURE 1. 2D echocardiogram of the left ventricle in systole before (left) and after (right) PTSMA. Systolic anterior motion (SAM) of the anterior mitral valve leaflet is marked by the arrow.



СЛИКА 2. Градијент притисака у излазном тракту леве коморе пре учињене перкутане аблације септума (горе) и после аблације (доле), проценен методом ехо-доплер.

FIGURE 2. Left ventricular outflow tract pressure gradient before (up) and after (down) PTSMA, estimated by Doppler.



СЛИКА 3. Ангиографија предње десцендентне коронарне артерије пре (лево) учињене перкутане аблације септума и после аблације (десно). Стрелицама је означена прва септална грана.

FIGURE 3. Angiography of LAD before (left) and after (right) PTSMA. First septal branch is marked by arrows.

PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL SEPTAL MYOCARDIAL ABLATION BY EMBOLISATION OF THE FIRST SEPTAL BRANCH OF LAD WITH A LITTLE AMOUNT OF ABSOLUTE ALCOHOL

M. MIRITSH, D. SAGITSH, Z. POPOVITSH, M. ZLATANOVITSH, A. VLAHOVITSH, R. VIDAKOVITSH, M. BOJITSH

Dedinje Cardiovascular Institute, Belgrade

Percutaneous transluminal septal myocardial ablation (PTSMA) is becoming more and more significant in the therapy of symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). We report on the first successful PTSMA done in Yugoslavia in a 65-year old female patient with HOCM and in NYHA functional class III. The procedure was performed with iwection of a relatively small amount of absolute alcohol (3 ml) in the first septal branch of LAD, and short duration of balloon inflation (3 minutes), with reduction of the left ventricular outflow tract gradient at rest from 88 mm Hg to 11 mmHg. The patient's in-hospital course was

uneventful and has improved to NYHA functional class I.

Key words: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, embolisation. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOSAV VIDAKOVIĆ

Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje

11 040 Beograd, Milana Tepiaa 1

Tel.: 3670-933

e-mail: vidra71 @ptt.yu

ублажити тегобе болеснику, њен ефекат ка смањењу градијента у излазном тракту леве коморе је занемарљив. Примена пејсинга (DDD) може да ублажи тегобе умереним смањењем градијента (30 посто) у излазном тракту леве коморе, што је показано у студијама на великом броју болесника [7, 15]. Због тога су болесници с тешком хроничном опструкционом кардиомиопатијом подвргавани хируршкој ексцизији хипертрофисаног септума, са заменом митралне валвуле или без замене, као најефикаснијем начину да се прошири излазни тракт леве коморе срца [8, 12, 14]. Ипак, овај метод носи са собом висок степен mortalитета и бројне потенцијалне секвеле дефекта септума вентрикула (аортну регургитацију, прогресивну дисфункцију леве коморе срца) [16].

Сигварт [10] је показао да селективно убризгавање апсолутног алкохола у артеријске гране септума срца, уз појаву терапијског инфаркта миокарда, доводи до аблације интервентрикуларног септума, са смањењем масе миокарда која доводи до опструкције излазног тракта леве коморе срца. У студији с 18 болесника, Кнајт (*Knight*) и сарадници [13] постигли су просечно смањење градијента у излазном тракту леве коморе 63 посто, а у другој студији с 25 болесника успешност самог захвата износила је 88 посто, мада је комплетна редукција била постигнута код 16 посто болесника [11]. Степен смањења градијента зависи од комплетности изведене аблације хипертрофисаног септума [11, 13]. Понекад је потребно извршити емболизацију две или више септалних грана, или поновити поступак, што свакако може повећати ризик од могућих компликација (трифасцикулни блок, тахикардије, прогресивна дисфункција леве коморе, VSD, итд.). Сложеност овог поступка лежи у идентификацији септалне гране ате-

рије која васкуларизује највећи део септума, одговорног за настанак опструкције излазног тракта леве коморе. Најновија искуства указују да контрастна ехокардиографија миокарда у томе може одиграти значајну улогу [17].

У до сада објављеним студијама просечна количина употребљеног 96-процентног алкохола зависила је од броја септалних грана које је требало емболизовати, и износила је од 1,5 до 11 ml, а инсуфлација балона је трајала од три до десет минута [11, 17, 18].

Ово је прва успешно изведена аблација септума миокарда апсолутним алкохолом код болесника с хипертрофичном опструкционом кардиомиопатијом у Југославији. Добар резултат је постигнут употребом релативно мале количине алкохола и краћим временом инсуфлације балона у септалној грани артерије.

ЛИТЕРАТУРА

- Schwartz K. Familial hypertrophic cardiomyopathy: nonsense versus missense mutations. *Circulation* 1995;91:2865-7.
- Wiggle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995;92:1680-92.
- Popovic Z, Vukajlovic D, Popovic AD. Asymptomatic left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve replacement with leaflet preservation. *J Heart Valve Dis* 1999;8(4):450-2.
- Liberthson RR. Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 1996;334:1039-44.
- Harrison DC, Braunwald E, Glick G et al. Effects of beta-adrenergic blockade on the circulation with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1964;29:84-98.
- Kaltenbach M, Hopf R, Kober G et al. Treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy with verapamil. *Br Heart J* 1979;42:35-42.
- Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731-42.

8. McCully RB, Nishimura RA, Tajik AJ et al. Extent of clinical improvement after surgical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;94:467-71.
9. Heric B, Lytle BW, Miller DP et al. Surgical management of hypertrophic obstructive cardiomyopathy: Early and late results. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:195-208.
10. Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Lancet 1995;346:211-4.
11. Seggewiss H, Gleichmann U, Faber L et al. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 3-month follow-up in 25 patients. J Am Coll Cardiol 1998;31:252-8.
12. Braunwald E. Induced septal myocardial infarction: a new therapeutic strategy for hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1997;95:1981-2.
13. Knight C, Kurbaan AS, Seggewiss H et al. Nonsurgical septal reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: outcome in the first series of patients. Circulation 1997;95:2075-81.
14. Fananapazir L, McAreavey D. Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. J Am Coll Cardiol 1998;31:259-64.
15. Kappenberger L, Linde C, Daubert C et al. Pacing in hypertrophic cardiomyopathy (PIC): a randomized crossover study. J Am Coll Cardiol 1997;29(Suppl A):387.
16. McKenna WJ, Elliott PM. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Topol J (ed). Textbook of Cardiovascular Medicine. Lippincott-Raven, Philadelphia 1998;745-68.
17. Sherif FN, Nasser ML, Zuo-Xiang H et al. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1998;32:225-9.
18. Jae-Joong Kim, Cheol Whan Lee, Seong-Wook Park et al. Improvement in exercise capacity and exercise blood pressure response after transcatheter alcohol ablation therapy of septal hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1999;83(8):1220-3.

Рукопис је достављен Уредништву 16. VIII 2000. године

ВЕСТИ

НОВИ ЧЛАНОВИ МЕДИЦИНСКЕ АКАДЕМИЈЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Приступним беседама предложених кандидата обележен је чин приступа у Медицинску академију Српског лекарског друштва њених нових чланова.

Месеца априла 2001. године примљени су проф. др Марко Бумбаширевић и проф. др Мирослав Самарџић,

а месеца маја проф. др Војислав Луковић и проф. др Спасоје Петковић.

У јуну месецу примљен је проф. др Михајло Бајић, који је изложио реферат „Улога Ивана Петровића Павлова у светлу неурофизиологије двадесетог века“, и проф. др Никола Војводић, с беседом „Старење, артеријска хипертензија и здравље“.

С. Ј.

ФАТАЛНИ ТЕРАПИЈСКИ ЗАДЕС ПОСЛЕ ИНЈЕКЦИЈЕ ХЛОПРОМАЗИНА

Слободан НИКОЛИЋ, Јелена МИЦИЋ, Слободан САВИЋ,
Зорица УЗЕЛАЦ-БЕЛОВСКИ

Институт за судску медицину Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Фатални терапијски задеси после примене лекова уопште су веома ретки. Најчешће је смрт узрокована алергијском анафилактичком реакцијом болесника на парентерално примењен лек, при чему се у литератури најчешће спомињу антибиотски лекови. С обзиром на оскудан и нетипичан макроскопски и микроскопски налаз при обдукцији, више или мање типичну и објективну клиничку слику и околности догађаја, за форензичаре у оваквим случајевима проблем представља утврђивање узрока смрти и механизма умирања. У каснијој експертизи увек се могу поставити питања у вези с несавесним лечењем у сваком конкретном случају. Овом приликом приказујемо случај изненадне смрти мушкарца, старог 46 година, дугогодишњег душевног болесника, леченог лековима неуролептицима, који је умро око пола сата после интравенске примене хлорпромазина. Обдукцијом и микроскопским прегледом органа, хемијско-токсиколошком анализом биолошког материјала, позивањем на клиничку слику и околности догађаја, као и искључењем свих других природних и насилних узрока смрти, установљено је да је реч о напрасној смрти услед анафилактичке реакције на примљени лек. *Кључне речи:* напрасна смрт, хлорпромазин, терапијски задес, обдукција. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

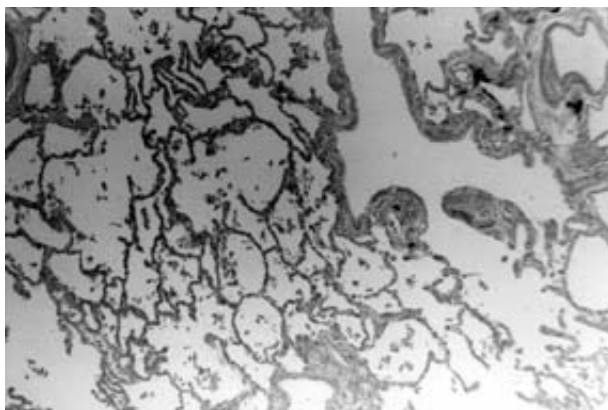
Нежељена дејства лекова (*Adverse Drug Reactions*) дефинишу се као „било какав штетан или ненамеран одговор организма на лек, који се јавља када се лек употреби у профилактичке, дијагностичке или куративне сврхе, при чему дефиниција изузима изостанак намераваног дејства самог лека, који је примењен у те сврхе“ [1]. Постоје две врсте нежељених дејстава лекова: претераност у намераваном фармаколошком дејству (реакције које се могу предвидети) и непредвидљиви одговор организма, који није у вези с примарном активношћу лека. У првој групи су, на пример, позната нежељена дејства лекова који се употребљавају у лечењу тешких фаталних болести, као што су малигне. Друга група нежељених дејстава лекова су много ређа: то су или реакције идиосинкразије или потпуно неочекиване реакције цитотоксичности (нпр. анафилаксија после примене нешкодљивих доза пеницилина, или опсежне некрозе јетре после примене терапијских доза халотана). *American Association of Poison Control Centres* у свом годишњем извештају за 1990. годину дала је податак да је 1,7 милиона особа те године у САД било изложено нежељеном дејству хемијских супстанција и лекова, од чега је око 600 умрло. Само десеторо је умрло због нежељених дејстава лекова [1].

И у нашим условима врло су ретке напрасне изненадне смрти после медицинске примене лекова, тј. јатрогени задеси услед примене лека. У стручном форензичком смислу ове смрти постављају пред обдуцента више проблема које треба решити. Овом приликом приказујемо случај незнане и нејасне, напрасне смрти после интравенске примене хлорпромазина.

Приказ болесника

Мушарац, стар 46 година, од своје 26. године болује од шизофреније (С. бр. 134/98). Лечено редовно амбулантно и у више наврата у болници. По хетероanamnestичким подацима, неколико дана пре критичног догађаја настало је погоршање основне болести (халуцинације, агресивност, поремећај у мишљену по облику и по садржају), те су болесника одвели у амбуланту локалног дома здравља. Ту му је интравенски дата једна ампула хлорпромазина, а по препоруци из ранијег специјалистичког извештаја. Ова ампула од тамног стакла била је из хуманитарне помоћи УННЦР, а на њој је била ознака: „*Chlorpromazine. KCl 50 mg, Ac. ascorb., Natr. thios. Natr. chlorid. Aqua ad 2ml. I.M. - IV. STEROP 95 H 03-Ex. 08. 2000*“. Пошто је примио инјекцију, одмах је напустио амбуланту, те му је на путу до куће нагло позлило (кашаљ, гушење, колапс). Одмах је враћен у дом здравља, где је после предузетих мера реанимације констатована смрт. Од примене инјекције до смрти протекло је, по подацима из извештаја МУП-а, око 20 до 30 минута. Пошто је смрт наступила после медицинске интервенције, суд је наложио судскомедицинску обдукцију.

Обдукција је показала да је реч о добро развијеном и добро ухрањеном мушкарцу. Спољашњим прегледом констатована је у десном седалном пределу пункциформна рана од игле (место апликације хлорпромазина) и још три такве ране у десном кубиталном пределу (од покушаја реанимације). Око свих рана на кожи налазили су се и мали свежи хематоми. Обдукцијом нису констатоване друге спољашње ни унутрашње повреде. Установљени су танаолошки знаци напрасног умирања (течна крв и пасивна хиперемичност свих органа и ткива). Макроскопским и микроскопским прегледом органа установљено је следеће: едем мозга с местимичним периваскуларним крвавењима (маса мозга 1600 g); хипертрофија и масна промена миокарда, кардиосклероза и атеросклероза коронарних артерија средњег степена; субплеурне суфузије, почетни едем плућа с пољима ателектазе и десквамацијом епитела алвеола (укупна маса плућа око 1500 g) (Слика 1); јетра увећана (2300 g), с масном променом тежег степена, не-



СЛИКА 1. Десквамација алвеолног епитела (увећање 125 пута)

FIGURE 1. Desquamation of alveolar epithelium

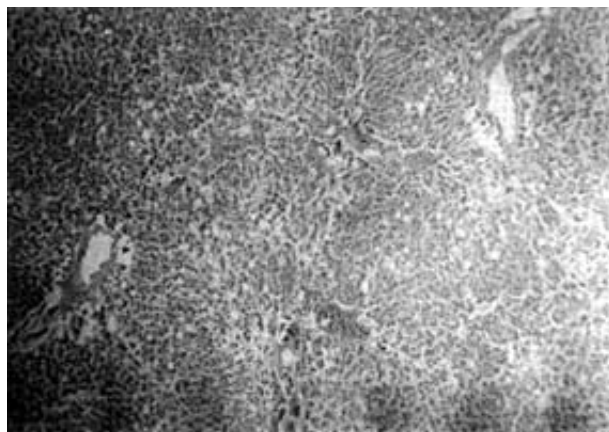
специфичним портним хепатитисом и почетном фиброзом (Слика 2); бенигна нефросклероза; едем глотиса (Слика 3). На осталим органима нису запажене значајне промене.

Хемијско-токсиколошком анализом биолошког материјала (сви органи са садржајима, крв, као и меко ткиво десног седалног предела) није доказан хлорпромазин, као ни други испарљиви, биљни ни органско-синтетички отрови. Нађени су трагови хлорпромазина у достављеној употребљеној ампули, с већ описаном ознаком (рађена је мултиколонска течна хроматографија - HPLC, уређајем REMEDI HS).

На основу обдукционог налаза, микроскопског и хемијско-токсиколошког прегледа органа, околности догађаја, као и искључења других узрока смрти, закључено је да је смрт наступила услед алергијског шока после примене лека (хлорпромазина).

ДИСКУСИЈА И ЗАКЉУЧАК

Хлорпромазин је један од фенотијазинских препарата који припадају групи лекова неуролептика. Ови препарати делују инхибицијом допаминске трансмисије и рецептора *D2* у мезолимбичком систему, али делују и на холинергијске, алфа-адренергијске, хистаминергијске рецепторе и рецепторе *5-HT* [2], те делују антипсихотички, дискинетики, антихолинергијски, антиадренергијски, антиеметички, терморегулационо и ендокринолошки [3]. Главне индикације за примену хлорпромазина су тешке душевне болести, међу којима је и шизофренија. Због неселективног деловања на рецепторе, јављају се и нежељена дејства (екстрапирамидни синдром, тардивна дискинезија, ортостатска артеријска хипотензија, хипотермија, седација, хиперпролактинемија, крвне дискразије) [2-4]. Примена хлорпромазина ретко изазива тзв. малигни неуролепсијски синдром (хипертермија, поремећај свести, тахикардија, лабилан притисак крви и др.), који се може завршити и фатално [2]. Биотрансформација хлорпромазина одиграва се у јетри, а метаболити се излучују мокраћом и столицом. Због овога су могућа оштећења јетре (масна промена, дегенерационе промене хепатоцита и холестаза) [2] и следствени иктерус [3]. Описане су и напрасне изненадне смрти



СЛИКА 2. Микроскопске промене на јетри (увећање 50 пута)

FIGURE 2. Microscopical liver changes

болесника лечених неуролепсијским лековима и сматра се да је могући узрок смрти у тим случајевима тромбоемболија плућа, највероватније због хипотензивног дејства хлорпромазина и следствене успорене крвне струје и повећане агрегације тромбоцита [4]. Дозирање ових лекова је индивидуално, а неки сматрају да је чак и дневна доза од 2550 mg због токсичних дејстава [5].

Ретке су смрти због лекарске грешке услед предозирања лека, непознавања садејстава лекова, употребе неиспитаних и потенцијално опасних лекова [1]. Јатрогени фатални задеси могући су и поред адекватно дозираних, индиковано примењеног и технички исправно апликованог лека. Најчешће су такве смрти изненадне и напрасне и јављају се у току пола сата после примене лека. Клиничка слика подсећа на хиперакутни напад бронхијалне астме (мучнина, повраћање, недостатак ваздуха, гушење, несвест, колапс) [6, 7] и сматра се да су ове смрти последица анафилактијске алергијске реакције на примењени лек (најчешће после парентералне примене антибиотских лекова [6, 8] или после убризгавања ксенопротеина, нпр. вакцина [7]). Међутим, много ређе смрт може наступити и неколико сати после примене лека, а у клиничкој слици доминира-



СЛИКА 3. Едем глотиса (увећање 50 пута)

FIGURE 3. Glottis oedema

ACCIDENTAL DEATH AFTER INJECTION OF CHLORPROMAZINE

S. NIKOLITSH, J. MICITSH, S. SAVITSH, Z. UZELAC-BELOVSKI

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

Accidental deaths after parenteral use of medicaments are usually very rare. The most common cause of death is allergic reaction. In literature, the most menacing medicaments are antibiotics. Taking into account that macroscopic and microscopic autopsy findings are uncharacteristic and poor clinical features and circumstances are more or less characteristic and objective, and that the establishing of cause and mode of death could be a problem for dissectors. Later, in forensic expertise, the questions about medical malpractice could arise. In this paper the authors report on the case of a male, aged 46, a chronic psychiatric patient with schizophrenia, treated by neuroleptics, who died about half an hour after intramuscular injection of chlorpromazine. On the basis of the autopsy, microscopical and toxicological findings, clin-

ical features and circumstances, as well as exclusion of other possible violent and morbid causes of death, it was established that the unexpected and sudden death was caused by anaphylactic allergic reaction due to injected medicament - chlorpromazine.

Key words: Sudden death, therapeutical accident, chlorpromazine, autopsy. (SRP ARH CELOK LEK).

SLOBODAN NIKOLIĆ

Institut za sudsku medicinu

11 000 Beograd, Deligradska 31a,

Tel.: 682-522

ју неуролошки симптоми и кома или симптоми колапса крвотока, који личи на колапс у склопу траумског шока [7].

Код умрлих услед анафилактиског шока уопште, обдукциони налаз је нетипичан. Најубедљивији налаз је само онај који указује на врло кратку агонију или њен изостанак (напрасно умирање). Макроскопски и микроскопски се може наћи едем мозга (последица аноксије), лакостепени едем плућа или његов изостанак (што зависи од трајања агоније), суфузије сероза (знак асфиксије уопште), акутна дилатација десне коморе срца и акутна хиперинфлација (акутни емфизем) плућа, десквамација епитела алвеола плућа (због аноксије), хиперконтракционе пруге миоцита (у свим врстама шока), а врло ретко едем слuzнице глотиса, усне дупље и језика (све због велике брзине умирања) [1, 6, 8]. Изостанак еозинофилних леукоцита у ткивима не искључује анафилактиску реакцију, јер и прва алергијска манифестација може бити фатална.

Јатрогени фатални анафилактиски шок може наступити после примене терапијске дозе лека, али доза може бити и екстремно мала, нпр. чак и доза која се утрљава у кожу за кутане тестове. То значи да се у случају фаталног анафилактиског шока после примене неког лека, хемијско-токсиколошким анализом лек не мора уопште открити у биолошком материјалу. Изостанак било којег податка о претходним алергијским појавама не искључује могућност да је смрт последица анафилактиског шока [1].

Аутори Лунд и Хунд дају своја мерила за аутопсијско дијагностиковање смрти услед алергијске реакције на лек: 1) примењена супстанција мора бити нетоксична за „нормалне“ људе; 2) морају постојати типични клинички симптоми после примене лека; 3) обдукцијом се морају искључити сви други природни или насилни узроци смрти; и 4) код живих

добровољаца интрадермно убризган серум узет од кадавера мора на месту скарификације и апликације је серума изазвати алергијску реакцију коже [7].

У конкретном приказаном случају закључено је да је у питању напрасна смрт после интрамускуларне примене ампуле хлорпромазина. Обдукцијом и микроскопским прегледом органа, као и хемијско-токсиколошким анализом биолошког материјала, искључени су сви други природни и насилни узроци смрти, а установљено одговарало је напрасној смрти услед анафилактије. Околности самог догађаја су потврђивале овакав закључак (душевни болесник, погоршање основне болести, примио интрамускуларно лек, смрт 30-ак минута после инјекције с типичним симптомима, нађен хлорпромазин у достављеној ампули чији је садржај дат болеснику, промене на јетри услед дуготрајне терапије неуролепсијским средствима). У закључку се наводи да је смрт настала услед „алергије на лек“, а не алергије на хлорпромазин, јер је алергија могућа и на неки други састојак из ампуле, што није могуће доказати, а за објашњење механизма умирања је и небитно.

У оваквим случајевима увек се поставља питање да ли је учињена стручна грешка од стране лекара лежиоца. Поставља се питање да ли је лек примењен према индикацији, да ли је апликована доза одговарајућа, да ли је лек хемијски исправан (нпр., истекао рок употребе), да ли су начин и врста апликације одговарајући, да ли је лек технички правилно апликован (могућност убризгавања, нпр. ваздуха у крвни суд), да ли је постојао стручни надзор лекара над радом средњег здравственог особља и да ли су постојали елементи несавесног лечења (уопште несавесни поступак према болеснику и нарушење здравља болесника)?

ЛИТЕРАТУРА

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Hemodynamic disorders, thrombo-

- sis and shock. Diseases of immunity. Environmental and nutritional diseases. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds). Pathologic Basis of Disease. Saunders, Philadelphia 1994;120,182,383-5.
2. Kažić T. Antipsihotici - neuroleptici. U: Kažić T (ured.). Farmakologija - pitanja i odgovori. Integra, Beograd 1997;50-3.
 3. Varagić V., Milošević M. Neuroleptici (antipsihotički lekovi). U: Varagić V, Milošević M (ured.). Farmakologija. Medicinska knjiga, Beograd 1987;73-7.
 4. Paunović VR. Neželjeni efekti. U: Paunović VR (ured.). Sveska iz kliničke psihofarmakologije - antipsihotici. Medicinski fakultet, Beograd 1996;139.
 5. Sollimann T. Chlorpromazine hydrochloride. In: Sollimann T (ed). A Manual of Pharmacology. Saunders, Philadelphia 1957;319-20.
 6. Zečević D. Toksikologija. U: Zečević D. (ured.). Sudska medicina. Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb 1980;120.
 7. Gordon L, Shapiro HA, Berson SD. The medical investigation of the cause of death. In: Gordon L, Shapiro HA, Berson SD (eds). Forensic Medicine. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1988;179.
 8. Milovanović M. Hemijske povrede. U: Milovanović M (ured.). Sudska medicina. Medicinska knjiga, Zagreb 1988;166-7.

Рукопис је достављен Уредништву 24. VIII 2000. године

ПАТОХИСТОЛОШКА ДИЈАГНОСТИКА БОЛЕСТИ НАГОМИЛАВАЊА ЕСТРА ХОЛЕСТЕРОЛА

Марија ЗЛАТКОВИЋ¹, Ивица СТАНКОВИЋ², Драган ПРОКИЋ²,
Павле ПЛАМЕНАЦ¹

1. Служба за патологију Института за здравствену заштиту мајке и детета „Др Вукан Чупић“, Београд; 2. Служба за испитивање и лечење болести дигестивног система Института за здравствену заштиту мајке и детета „Др Вукан Чупић“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Болест нагомилавања естра холестерола је ретка и настаје као последица нагомилавања естра холестерола и триглицерида у ткивима због дефицита лизосомне киселе липазе. Приказујемо случај девојнице, узраста две године, код које је дијагноза постављена хистолошким прегледом пункционог цилиндра јетре. Прегледом залеђених резова у поларизацијском светлу микроскопа, уочени су термосензитивни бирефигентни кристали. У стручној литератури није објављено више од 40 случајева ове болести код деце. У домаћој литератури нисмо нашли сличне публиковане случајеве оболевања.

Кључне речи: болест нагомилавања естра холестерола, биопсија јетре, дете. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК)

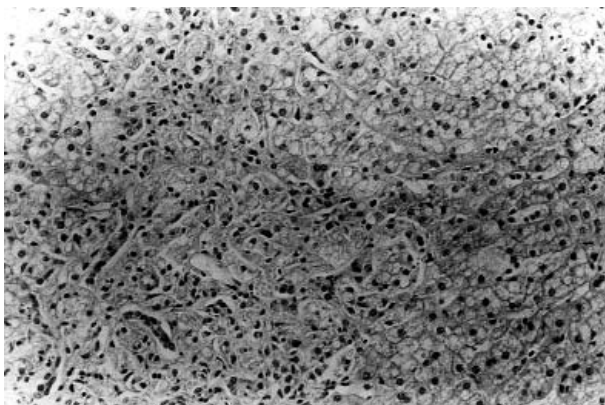
Ако постоји снижена активност киселе липазе (лизосомна кисела липаза или кисела естераза) наступиће масивно нагомилавање естра холестерола (холестерил) у ткивима и органима. Ово дефицијентно стање се огледа путем два различита фенописа: Волманова (*Wolman*) болест и болест нагомилавања естра холестерола (*Cholesterol ester storage disease - CESD*) [1]. У француској литератури се наводи синоним *Polycorie cholesterolique de l'adulte* (нагомилавање холестерола код одраслих особа) [2]. Волманова болест се открива одмах после рођења и најчешће је фаталног исхода до краја прве године живота. Манифестује се ненапредовањем, прогресивним бледилом, повраћањем и проливом. Често се клиничким прегледом уочава хепатоспленомегалија, дистензија абдомена, асцитес и лимфаденопатија. Прегледом ултразвуком или рендгеном приказују се увећање и калцификоване надбубрежне жлезде [3, 4].

Болест нагомилавања естра холестерола обично је бенигнијег тока. Често се дијагноза и не постави пре одраслог доба болесника. Одлагање масти је такође распрострањено, али је хепатоспленомегалија доминантан знак болести. Хипербетаинопротеинемичка је чест, а рана артериосклероза може бити тешка. Прегледом ултразвуком или рендгеном најчешће не откривају се калцификације надбубрежних жлезда [4]. Осим хепатоспленомегалије увек се наводе повишене концентрације холестерола и триглицерида у серуму, а веома чест налаз су повишене концентрације липопротеина ниске густине (*LDL*). Уобичајен је налаз веома ниских концентрација липопротеина високе густине (*HDL*).

Дијагноза ових болести се данас заснива на клиничкој слици, налазу дефицита киселе липазе у разним ткивима: леукоцитима, култури фибробласта коже, ћелијама амниона и хорионским ресицама [5-9]. Обе болести се наслеђују аутосомно рецесив-

но, а ген је локализован на хромозому 10q23.2-q23.3 [10].

Данас се у значајнијим светским медицинским центрима избегава биопсија јетре, због извесног ризика, при процени дефицита киселе липазе у узорцима других, доступнијих ткива. Ми то нисмо били у могућности, јер се код нас та анализа тренутно не обавља. Дијагноза се може равноправно поставити и патохистолошким прегледом ткива јетре, чији резови морају бити залеђени, бојени на маст и посматрани у поларизацијском светлу микроскопа. Од свих лизосомских ензимопатија само се Ниман-Пикова болест, Гошеова болест, Помпеова болест и болест нагомилавања естра холестерола могу с великом сигурношћу морфолошки дијагностиковати [1, 11, 12]. До 1995. године описано је око 50 болесника од Волманове болести и око 40 болесника с нагомилавањем естра холестерола [1]. У последњих пет година могуће је да се тај број удвостручио. Тако је група из Пољске описала седам болесника од нагомилавања естра холестерола, надгледаних десет година. У наведеној групи болесника само код једног није било патохистолошког налаза кристала холестерина у јетри [13]. У Аустрији је наведен опис три адултна случаја оболевања у једној породици [14], а у Чехословачкој пет адултних болесника, од којих је један публикован посебно, због аутопсијског налаза холестеринских кристала у строми тестиса и налаза карцинома јетре [15, 16]. Недавно је описан и у Турској први случај нагомилавања естра холестерола (код девојнице узраста три године) [11]. Очигледно је да је ова болест ретка. У сваком случају, сматрамо да није описано више од 40 болесника с нагомилавањем естра холестерола код деце, што нас наводи да прикажемо нашу опсервацију која је према нашим сазнањима први објављени случај код нас. Томе можемо додати да је дијагноза наго-



СЛИКА 1. Биопсија јетре показује увећане и вакуолизоване хепатоците и Купферове ћелије, стварајући мозаични изглед (H&E, 120x).

FIGURE 1. Liver biopsy revealed enlarged and vacuolated hepatocytes and Kupfer's cells producing a mosaic pattern (H&E, 120x).

милавања естра холестерола веома ретко постављана налазом добијеним пункционом биопсијом јетре [11].

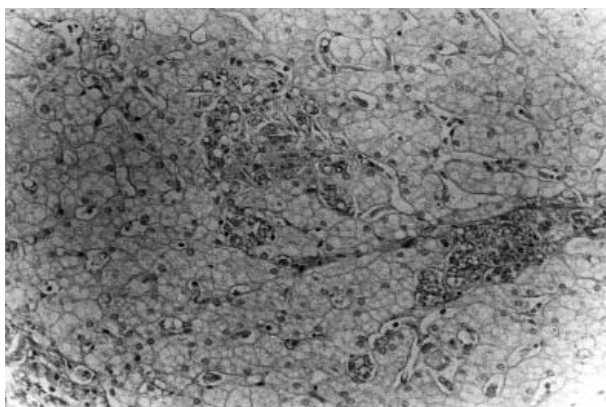
Приказ болесника

Девојчица, примљена у Иститут за здравствену заштиту мајке и детета, у узрасту од две и по године, због повишене температуре тела (39°C), болова у трбуху и увећане јетре. Прво је дете здравих родитеља. Млађи брат се испитује због урођене мане срца у истој установи. Физикалним прегледом нађена је хепатоспленомегалија. Доња ивица јетре се палпира седам центиметара испод десног ребарног лука, а слезина пет центиметара испод левог ребарног лука. Лабораторијским испитивањем је нађена анемија. Хемоглобин је при пријему у болницу износио 93 g/L , еритроцити $4,77 \times 10^{12}$, леукоцити $9,46 \times 10^9$, тромбоцити 343×10^9 , повишена активност трансаминаза у серуму (SGOT - 86 IU/L), холестерол $6,6 \text{ mmol/L}$ (норм. = $3,03\text{--}5,17$), триглицериди $4,44 \text{ mmol/L}$ (норм. = до $1,60$), липопротеин високе густине (HDL) $0,31 \text{ mmol/L}$ (норм. = $1,34\text{--}1,86$), липопротеин ниске густине (LDL) $5,81 \text{ mmol/L}$ (норм. = $1,7\text{--}4,6$) и млечна киселина у плазми $1037 \text{ } \mu\text{mol/L}$ (норм. = $800\text{--}1500$). У размазу пунктата костне сржи нису уочене измењене ћелије. Прегледом абдомена ултразвуком нису уоче-

не калцификације у надбубрежној жлезди. Учињена је перкутана пункциона биопсија јетре 14.04.2000. године (број биопсије 390/2000). Узорак ткива јетре је изразито жуте боје. После фиксације узорак је уклопљен у парафин, сечен и бојен конвенционим хистолошким методима (HE, PAS, PAS-D, трихромно и ретикулин). Хепатоцити су увећани, уочавају се знакови микровакуолизације и макровезикулације; стиче се утисак мозаичности (Слика 1). Изражена је портна фиброза, без знакова цирозе. Купферове ћелије и макрофагне ћелије у портном простору су хипертрофичног изгледа с пемушавом цитоплазмом. Њихова цитоплазма је PAS-позитивна и после дигестије дијастазом (Слика 2). На препаратима бојеним методом PAS види се врло мало гликогена у цитоплазми хепатоцита, док се необојене вакуоле јасно виде (Слика 3), што указује на болест нагомилавања естра холестерола. Због наведеног налаза поновљена је биопсија јетре (број биопсије 504/2000). Ткиво јетре је залеђено и резови су обојени методима Судан IV и Судан-црно. Све уочене микровезикулације и макровезикулације на претходној биопсији биле су позитивне на маст коришћењем два наведена метода. Класичним светлосним микроскопом називу се јасно холестерински кристали (Слика 4), да би се у поларизацијском светлу импресивно приказала бриљантна сребрнаста бифрегенција кристала (Слика 5). После тога су хистолошки препарати стављени у лабораторијски термостат десетак минута, при температури 58°C . После експозиције топлоти, поновним микроскопирањем утврђено је да се кристали више не виде (термолабилност). Када су хистолошки препарати расхлађени на лабораторијској хладној плочи, сви кристали су се реситуисали и постали видљиви у поларизацијском светлу као и пре загревања. Постављена је децидирана патохистолошка дијагноза болести нагомилавања естра холестерола.

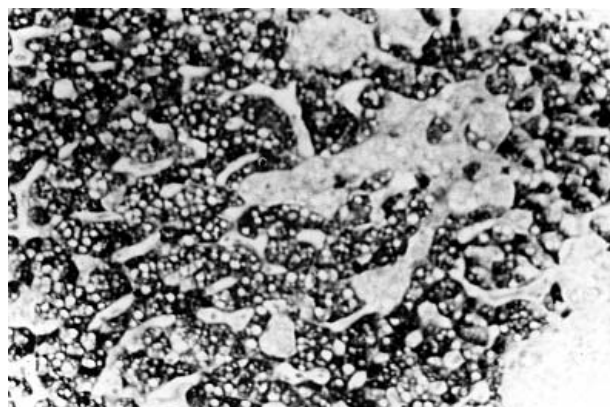
ДИСКУСИЈА

Абрамов и сарадници [17] и Волман и сарадници [18] су 1956. и 1961. године описали болест одлагања холестерола и триглицерида у јетри, слезини, надбубрежним жлездама и лимфним чворовима код троје деце једне породице. Описану болест су назвали „примарном фамилијарном ксантоматозом с калцификацијом надбубрежне жлезде“. Касније је Крокер (Crocker) са сарадницима [19] предложио епоним Волманова болест. Болест је први пут описана код



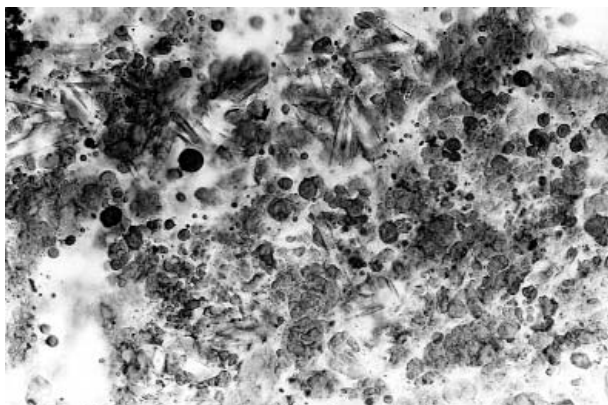
СЛИКА 2. Пемушаве Купферове ћелије и портни макрофаги показују ПАС-позитивне грануле (PAS-D, 120x).

FIGURE 2. Foamy Kupfer's cells and portal macrophages showing PAS positive granules (PAS after diastase, 120x).



СЛИКА 3. Бројне вакуоле у хепатоцитима и макрофагним ћелијама (PAS, 200x).

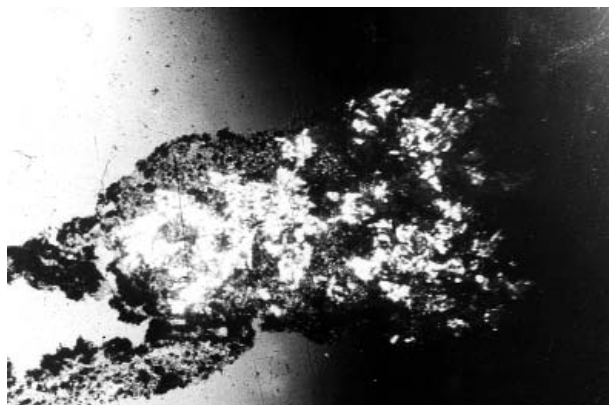
FIGURE 3. Many vacuoles are present in Kupfer's cells and hepatocytes (PAS, 200x).



СЛИКА 4. Позитивно бојење на маст и бирефрингентни и кристали у хепатоцитима (залеђено ткиво, Судан IV, 250x)
 FIGURE 4. There is a large amount of fat in liver. Agregates of birefringent crystals in hepatocytes (frozen section, Sudan IV, 250x)

двомесечног детета црне расе 1982. године, па је постало јасно да она није ограничена на једну етничку групу (Јевреји), како се у почетку сматрало [20].

Прва публикација у вези с нагомилавањем естра холестерола потиче из 1963. године, када је Фредриксон (Fredrickson) [21] приказао дете с хиперлипидемијом и хепатомегалијом. Јетра је садржавала осамнаест процената тежине у естрима холестерола. Он је увео назив „Hepatic cholesterol ester disorder“. Касније се наводе и случајеви с одлагањем холестерола у цревима, а после аутопсијских налаза уочено је да ова болест није ограничена само на јетру, због чега је предложен термин „нагомилавање естра холестерола“ [3, 22]. Јетра је, код ових болесника, обично увећана, наранџасте или жуте боје и мекше конзистенције. Микроскопска слика је идентична с Волмановом болешћу, осим разлика које потичу од продуженог тока нагомилавања естра холестерола. Уочавају се: (а) липидне вакуоле у хепатоцитима, сличне обичној масној инфилтрацији; (б) вакуолизације и повећане Купферове ћелије с PAS-позитивним гранулацијама у цитоплазми; (в) варијабилни степен фиброзе септума, код неких болесника, може да прогредује до микронодулне цирозе и портне хипертензије; (г) фокусне перипортне акумулације лимфоцита, плазмоцита и пенушавих макрофагних ћелија, с мало анизотропије (бирефрингентности) или без ње; и (д) издашна вакуолизација и нагомилавање бирефрингентног материјала у хепатоцитима, који после експозиције повишеној температури (58°C) ишчежава, а после расхлађивања се обнавља. Ова сензитивност на топлоту је високоспецифична за нагомилавање естра холестерола и Волманову болест, јер се не уочава код других лизосомних болести [1, 11]. Неопходно је ипак искључивање неких сличних болести. На хистолошким препаратима, обрађених уклапањем у парафински блок (с немимним отапањем свих масних супстанција), бојењем класично, с хематоксилином и созином (HE), набрскли вакуолизирани хепатоцити, који узрокују колапс синусоида у јетри с последичним мозаичким



СЛИКА 5. Холестерински кристали показују бриљантну, сребунасту бирефрингентност у поларизацијском светлу (залеђено ткиво, Судан IV, 90x).
 FIGURE 5. Cholesterol crystals display brilliant silvery, birefringence under the polarized light (frozen section, Sudan IV, 90x)

изгледом, чине да хистолошка слика нагомилавања естра холестерола подсећа на гликогенозу. Бојење методима PAS и PAS-D уклања ову сумњу и, као у овом случају, буди сумњу на нагомилавање естра холестерола. Због наведеног смо и направили ледене препарате који су бојени на маст и прегледани у поларизацијском светлу. Вакуолизација хепатоцита се често виђа и у Ниман-Пиковој болести (тип бс), извесних облика мукополисахаридоза и GMI-ганглиозидозе, што би требало имати у виду. Извесна сличност постоји и у тангерској (Tangier disease) болести (холестерински кристали се нагомилавају у бројним ткивима), али се клиничким прегледом уочава жута пребојеност тонзила и слузнице колона, што најчешће упућује на тачну дијагнозу [1]. Лечење болести нагомилавања естра холестерола је неспецифично и примењује се дијета без холестерола, лекови холестирамин, ловастатин, затим трансплантација јетре или генска терапија [1, 23].

У нашем случају, осим хепатоспленомегалије, нађена је хиперхолестеролемија, хипертриглицеридемија, повишени нивои липопротеина ниске густине, али и веома низак ниво липопротеина високе густине. Сprovedено је неспецифично лечење (јер специфичне терапије и нема) дијетом с ниским садржајем холестерола, уз холестирамин, у дневној дози 0,22 gr/kg масе тела. Месец дана после спроведеног лечења ниво холестерола у серуму је био нижи (5,75 mmol/L), нижи ниво триглицерида (2,85 mmol/L), нижи LDL (4,18 mmol/L), али су концентрације HDL биле још ниже (0,27 mmol/L).

ЛИТЕРАТУРА

1. Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York 1995;2563-87.
2. Lageron A, Caroli J, Stralin H, Barbier P. Polycorie cholesterolique de l'adulte. I. Etude clinique, electronique, histohimique. Presse Med 1967;75:2785-90.

PATHOHISTOLOGIC DIAGNOSIS OF CHOLESTERYL ESTER STORAGE DISEASE

M. ZLATKOVITSH¹, I. STANKOVITSH², D. PROKITSH², P. PLAMENATZ¹

1. Department of Pathology, Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Institute, Belgrade;

2. Department of Digestive Diseases, Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Institute, Belgrade

Cholesteryl ester storage disease (CESD) is rare and characterised by accumulation of cholesteryl esters and triglycerides in many tissues due to the deficiency of lysosomal acid lipase. We report on a 2 1/2-year old child with CESD. The diagnosis was made by liver biopsy and finding of heat-sensitive birefringent crystals seen in frozen liver tissue under polarized light. In world literature the number of cases previously described is small (in paediatric age group does not exceed 40), and this was the reason for the presentation of our patient.

Key words: Cholesteryl ester storage disease, liver biopsy diagnosis, child. (SRP ARH CELOK LEK)

MARIJA ZLATKOVIĆ

Služba za patologiju

Institut za zdravstvenu

zaštitu majke i deteta Srbije

11 070 Beograd, Pohorska 6-8

3. Beaudet AL, Ferry GD, Nicbols BL, Rosenberg HS. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical and pathological studies. *J Pediatr* 1977;90(6):910-4.
4. Ishack KG, Sharp HL. Metabolic errors and liver disease. In: MacSweeney RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portman BC (eds). *Pathology of the Liver*. Churchill Livingstone, Philadelphia 1994;123-218.
5. Jevon GP, Dimmick JE. Histopathologic approach to metabolic liver disease: Part I. *Pediatr Develop Path* 1998;1(3):179-99.
6. D'Agostino D, Bay L, Gallo G, Chamoles N. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical and pathological studies of four new cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7(3):446-50.
7. Maslen CL, Babcock D, Illingworth DR. Occurrence of a mutation associated with Wolman disease in family with cholesteryl ester storage disease. *J Inher Metab Dis* 1995;18(5):620-3.
8. Muntoni S, Wiebusch H, Fuze H, Ros E, Seedorf U, Assmann G. Homozygosity for a splice junction mutation in exon 8 of the encoding lysosomal acid lipase in Spanish kindred with cholesterol ester storage disease (CESD). *Hum Genet* 1995; 95(3):491-5.
9. Desai PK, Astrin KH, Thung SN, Gordon RE, Short MP, Coates PM et al. Cholesterol ester storage disease: Pathologic change in affected fetus. *Am J Med Genet* 1987;26(5):689-91.
10. Anderson RA, Rao N, Byrum RS, Rothshild CB, Bowden DW, Hayworth R et al. In situ localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesteryl esterase (LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics* 1993;15(2):245-7.
11. Akcoren Z, Gogüis S, Kocak N, Gırlakan F, Ozen H, Yuce A. Cholesteryl ester storage disease: Case report during childhood. *Pediatr Develop Path* 1999;2(6):574-6.
12. Dimmick JE. Liver disease in the perinatal infant. In: Wigglesworth JS, Singer DB (eds). *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Blackwell, Philadelphia 1991;981-1019.
13. Tylki-Szymanska A, Rujner J, Lugońska A, Sawnor-Korszyńska D, Wozniak B, Czarnowska E. Clinical, biochemical and histological analysis of seven patients with cholesteryl ester storage disease. *Acta Pediatr Jpn* 1997;39(6):643-6.
14. Gasche C, Aslanidis C, Kain R, Exner M, Helbich T, Dejeu C et al. A novel variant of lysosomal acid lipase in cholesteryl storage disease associated with mild phenotype and improvement on lovastatin. *J Hepatol* 1992;27(4):744-50.
15. Elleder M, Chlumska A, Hyancic J, Poupetova H, Ledvinova J, Mass S et al. Subclinical course of cholesterol ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis and liver cancer. *J Hepatol* 2000;32(3):528-34.
16. Elleder M, Chlumska A, Ledvinova J, Poupetova H. Testis - a novel storage site in human cholesteryl ester storage disease. Autopsy report of an adult case with a long standing subclinical course complicated by accelerated atherosclerosis and liver carcinoma. *Virch Arch* 2000;436(1):82-7.
17. Abramov A, Schorr S, Wolman M. Generalized xanthomatosis with calcified adrenals. *A J Dis Child* 1956;91(3):282-7.
18. Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M. Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals: Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961;28(5):742-57.
19. Crocker AC, Vawter GF, Neuhauser EBD, Rosowsky A. Wolman's disease: Three new patients with a recently described lipidosis. *Pediatrics* 1965;35(2):627-40.
20. Miller R, Bialer MG, Rogers JF, Jonsson HT, Allen VR, Hennigar GP. Wolman's Disease. Report of case, with multiple studies. *Arch Pathol Lab Med* 1982;106(1):41-45.
21. Fredrickson DS. Newly recognized disorders of cholesterol metabolism. *Ann Intern Med* 1963;58(4):718-20.
22. Fredrickson DS, Sloan HR, Ferrans VJ, Demosky SJ Jr. Cholesteryl ester storage disease: A most unusual manifestation of deficiency of two lysosomal enzyme activities. *Trans Assoc Am Physicians* 1972;85(1):109-11.
23. Ferry GD, Whiseland HH, Finegold MJ, Alpert E, Glombick A. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(2):376-8.

Рукопис је достављен Уредништву 29. IX 2000. године

ПРИМЕНА МИКРОТАЛАСНЕ РЕЗОНАНТНЕ ТЕРАПИЈЕ

Љупка СТОЈАНОВИЋ

Градски завод за болести плућа и заштиту од туберкулозе, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Брзи раст и развој индустрије и технологије, појава нових обољења и често недо-
вољни или чак и неефикасни данас познати лекови навели су многе научнике на истраживање нових
метода лечења које ће своје деловање усмерити ка већ постојећим "ресурсима" организма. Ствара-
ње ефикасне немедикаментне терапије један је од најактуелнијих задатака данашње медицине. У пос-
ледњих десет година интензивно се развија и непрекидно доказује новим случајевима излечења или
побољшања здравственог стања употреба електромагнетских таласа мале дужине и мале јачине зра-
чења, која деловањем на оболели организм враћа организм на претходно (почетно), нормално ста-
ње или стање које је блиско нормалном. Овај се начин лечења данас примењује у готово свим обла-
стима медицине и има пуно синонима, а најчешће се користе називи микроталасна резонантна тера-
пија, информационо-таласна терапија, краткоталасна терапија, терапија милиметарским таласима, ми-
кроталасна акупунктура. Лечење подразумева деловање на организм преко одређених места на ко-
жи (тзв. биоактивних тачака) електромагнетских таласа, дужине 1 до 10 милиметара, ултрависоке фре-
квенције (30 до 300 GHz) и јачине зрачења од 10^{-18} W/cm² до 10 mW/cm². Дејство се огледа у корек-
цији поремећеног стања организма, преко низа различитих процеса.

Кључне речи: микроталасна резонантна терапија, милиметарски таласи, електромагнетски таласи. (СРП
АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Лечење милиметарским таласима подразумева деј-
ство на организм преко одређених места на кожи
(тзв. биоактивних тачака) електромагнетских тала-
са, дужине 1 до 10 милиметара, ултрависоке фрек-
венције (30 до 300 GHz) и јачине зрачења од 10^{-18}
W/cm² до 10 mW/cm². Ово зрачење стимулише актив-
ност читавог организма, при чему се увећавају не-
специфични механизми одбране, а организм по-
правља поремећену хомеостазу сопственим механиз-
мима хомеостазе [1]. Ефекат овог начина лечења
огледа се у корекцији поремећаја ферментационих
и биоенергетских процеса, имунолошког и хормон-
ског стања, у појачаној размени енергије у ткивима,
у појачаној фагоцитози, у стимулисању регенераци-
је ткива, у побољшању крвотока и циркулацији во-
де, у појачаној пропустљивости мембрана ћелија и
другим реакцијама које у целини поправљају поре-
мећено стање организма. За постигнуте ефекте ове
терапије академик, проф. др Ситко са сарадницима
из бившег Совјетског Савеза, добио је у Бриселу
1989. године златну медаљу на међународној изло-
жби посвећеној проблемима здравствене заштите
[2]. Стварање ефикасне безмедикаментне терапије
је најактуелнији проблем за данашњу медицину [3].

Кожа као рецептор милиметарских таласа

Милиметарски таласи се готово потпуно апсорбују
у кожи. Они се до дубине од 0,3 до 0,7 mm апсорбују
у епидермису и делу дермиса [4]. Апсорпција није
једнака. У кожи се до дубине од 1,5 mm формирају
тзв. зоне прегревања („hot spots“). Као последица
прегревања настаје деструкција ћелија, при чему се
ослобађају хистамин и спорореагујуће супстанције
анафилаксије, што надражује нервне завршетке,
узрокује дилатацију крвних судова коже, периваску-

ларни едем, дијапедезу крвних судова. Што је већа
дужина милиметарских таласа, то је мања њихова
апсорпција у ткиву. Вода у ткиву такође апсорбује
милиметарске таласе, при чему се апсорпција пове-
ћава с порастом температуре воде. На дејство мили-
метарских таласа непосредно реагују молекули во-
де, тзв. ротатори, који чине око 10 посто целокупне
воде. Апсорпција милиметарских таласа од стране
ових молекула ротатора повећава њихову термоди-
намичку активност. Појачава се циркулација воде
између хидрантног омотача активних протеина и
околине. Ови молекули воде (ротатори) играју уло-
гу неспецифичног и универзалног медијатора спо-
љашњег електромагнетског зрачења кроз по-
вршину коже. Молекули воде се физички мењају
при дејству милиметарских таласа, оријентишу се у
правцу електромагнетског поља и ротирају око рав-
нотежних положаја. С обзиром да се везују за моле-
куле протеина, ова промена положаја молекула во-
де доводи и до промена у колоидним растворима у
организму.

*Физиолошке „мете“ деловања
милиметарских таласа*

Физиолошке „мете“ деловања у зони изложеној деј-
ству милиметарских таласа су: рецептори централ-
ног нервног система (механорецептори, ноцицепто-
ри, слободни нервни завршци), ћелије дифузног
неуроендокриног система, укључујући систем
APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
Cells), ћелије имунског система (кожни депони зави-
сних лимфоцита T), микрокапилари коже, био-
лошки активне тачке.

Најважнију улогу у реализацији биолошких ефе-
ката зрачења милиметарских таласа игра централ-

ни нервни систем. Милиметарски таласи доводе до неспецифичне активације организма, до појачања тонуса кортекса и супкортекса и до повећања спремности организма за одговор на „novelty“. При дејству милиметарских таласа лимфоцити и фибробласти повећавају синтезу медиоактивних супстанција (фактори раста-умножавања, фитокени и др.), при чему се повећава хуморални и имунолошки одговор ћелија. У кожи, ови таласи појачавају микроциркулацију крви, што се огледа већом топлотом коже на месту дејства.

Организам у младости има велике резерве материје и енергије и зато успева да савлада многе болести. Обнављање и одржавање хомеостазе у организму остварује се захваљујући усаглашеној активности огромног броја ћелија (10^{18} ћелија или милион милијарди ћелија).

Свака ћелија има свој систем управљања који омогућава активност ћелије и који комуницира с управљачким системима других ћелија. Организација информационе везе између ћелија и одржавање хомеостазе у ћелијама остварује се помоћу електромагнетских таласа милиметарског опсега. Веома важна особина ове терапије је политерапијско дејство. При успостављању поремећене равнотеже електромагнетског поља код болести, успоставља се поремећена равнотежа нормалних фреквенција и за друга обољења или стања (која су истовремено поремећена), при чему се доводе у равнотежу (односно лече) и „споредне“ (пратеће) болести. Смицао терапије милиметарским таласима управо је у мобилизацији резервних могућности организма.

Овај вид терапије не уноси у организам ни материју ни енергију, па стога, ако су резервне могућности организма сведене на минимум, сама терапија милиметарским таласима није довољна. У том случају, у организам треба унети материју и енергију споља, у облику који организам може да прими и тада ће терапија милиметарским таласима бити ефикасна. Основни циљ терапије милиметарским таласима је, значи, обнављање информационо-управљачког система организма у болестима.

Стварање милиметарских таласа у поремећајима рада организма

Различита оштећења и поремећаји функције организма доводе до стварања милиметарских таласа у организму на дискретним резонансним фреквенцијама. Ове фреквенције дефинишу и природу оштећења и различите су код различитих оштећења и поремећаја. Ови новостворени милиметарски таласи покрећу механизме у организму који треба да отклоне постојећи поремећај. Основни процеси дешавају се у бислојним липидним мембранама ћелија. Милиметарски таласи „деформишу“ мембрану ћелија тако што мењају дебљину и поларитет ћелија мембране. У мембранама настају акустичко-еластична таласања, која су од одлучујућег утицаја на метаболичке процесе у ћелији. На површини ћелије

стварају се подструктуре од молекула беланчевина, које емитују милиметарске таласе одређене фреквенције, што одговара датом поремећају или оштећењу у организму [5]. Елементи ових беланчевинастих подструктура налазе се на одређеном одстојању, које је једнако таласној дужини осцилација. Бар једна од фреквенција милиметарских таласа, које стварају ове беланчевинасте подструктуре, поклапа се с фреквенцијом милиметарских таласа, створених у самој ћелији. То омогућава ширење милиметарских таласа преко мембрана ћелија и гравитацију молекула беланчевина из цитоплазме. Енергија која се ствара у процесу метаболизма стимулише молекуле беланчевина који улазе у састав подструктура и који преносе енергију осцилацијама у мембрани, тако да је стварање милиметарских таласа системски процес. Молекули беланчевинастих подструктура ударају о површину мембране ћелија, нарочито јако на местима оштећења, а управо ово ударање може да отклони оштећење ћелије [5].

Деловање милиметарских таласа на оболели организм

Свако оштећење или поремећај функције у организму ствара милиметарске таласе на „својим“ (резонантним) фреквенцијама које треба да отклоне постојеће оштећење. Јачина стварања и емитовања милиметарских таласа зависи од величине створених беланчевинастих подструктура, односно од броја молекула беланчевина које улазе у састав тих подструктура [5]. Ове беланчевинасте подструктуре могу да играју улогу специфичних претварача фреквенција милиметарских таласа што долазе из спољних извора (уређаја) у фреквенцију која одговара датом поремећају или оштећењу. Дијапазон фреквенција милиметарских таласа које организм ствара при неком оштећењу доста је узан, око 0,1 посто од средње фреквенције организма (сваки организм има своју средњу фреквенцију милиметарских таласа). Милиметарски таласи који долазе из спољних извора треба да се разликују од фреквенција које одговарају оштећењу, али највише за плус-минус 10 посто (код тежих оштећења разлика у фреквенцији треба да буде мања). Види се да је терапијски опсег фреквенција милиметарских таласа стотину пута шири него опсег фреквенција које организм сам ствара при неком оштећењу [5]. Неки поремећаји стварају фреквенције које се разликују више од плус-минус 20 посто од фреквенције здравог организма и зато је код њих за лечење потребно применити милиметарске таласе с већом разликом од плус-минус 20 посто у односу на основну фреквенцију организма.

У беланчевинастим подструктурама налазе се молекули беланчевина с различитим резонантним фреквенцијама (код неких болесника те фреквенције одговарају датом поремећају, а код других одговарају фреквенцији милиметарских таласа из спољашњих извора). Фреквенција створених осцилација

ја при оштећењима организма одговара резонантној фреквенцији већине молекула ових створених беланчевинастих подструктура. Зато, створене осцилације могу да отклоне поремећај само ако су фреквенције резонантне с датим поремећајем.

Дијагностика обољења

Дијагностика обољења која ће се третирати терапијом милиметарских таласа састоји се, заправо, у одређивању оптималне фреквенције милиметарских таласа која је потребна за терапију. То је одређивање фреквенције настале при датом оштећењу да би се деловало резонантном фреквенцијом из спољашњег извора [6].

Електромагнетско зрачење ћелија здравог организма се практично не разликује по одликама спектра од топлотног зрачења при одређеној температури тела. Енергију зрачења одређује метаболизам. Када је функционисање ћелија поремећено, оне почињу да емитују електромагнетске таласе (пored осталих таласа), чије фреквенције одговарају датим оштећењима. Ови електромагнетски таласи утичу на процесе у ћелијама који доводе до нормализације насталих поремећаја. Ћелије које су оштећене и поремећене емитују електромагнетске таласе различитих фреквенција и управо на основу тих фреквенција могуће је одредити природу оштећења. Још важније од тога је што одређивањем тих фреквенција можемо одредити спектар фреквенција помоћу којих се могу нормализовати поремећене функције. Здрав организм успева да се сам избори стварањем таквих фреквенција које ће довести до излечења. Ослабљен организм то није у стању и зато је потребно деловати таласима из спољашњег извора, како би се надоместио „дефицит“ ових таласа од стране самог организма. Када се, помоћу милиметарских таласа из спољашњег извора (уређаја) успостави резонанција, организм може да мобилише и искористи своје унутрашње резерве на најбољи могући начин и да уклони настали поремећај. Организм болесника реагује само на своје лековите, резонантне фреквенције, а не реагује на спектралне компоненте других фреквенција.

Хијојеза о информационом деловању

Људски организм поседује на кожи велики број биолошки активних тачака које играју улогу пријемника односно предајника информација. Осим тога, сваки орган или функциони систем садржи своје информационе, управљачке, извршне и контролне елементе, који функционишу по принципу повратних спрега. Зато, људски организм представља веома богат информациони систем чије добро познавање омогућава примену електромагнетских таласа на оболели организм и његов повратак из нестабилног стања у претходно, нормално стање или стање које је блиско нормалном.

Организм је као кибернетски систем и електро-

магнетско зрачење заправо је једна информација која се уноси у кибернетски систем организма. Унос добро одабране односно исправне информације доводи и до исправног одговора организма, што и доводи до отклањања дефекта кибернетског система, односно до оздрављења организма.

Кружење енергије кроз организм - виштални канали

Електромагнетски таласи милиметарског опсега делују на организм преко целе површине коже, а најјаче дејство се остварује путем тзв. биоактивних тачака, које најчешће одговарају тачкама за акупунктуру [7, 8]. Још у древној Источној медицини била је позната витална енергија организма или биосенергија, која „протиче“ организмом путем 12 основних канала [6]. Ови канали представљају енергетски омотач организма односно електромагнетски скелет организма. Њима протиче енергија, која напаја орган коме канал припада. Енергија канала храни орган коме припада и истовремено га спаја с површином тела и спољашњом средином путем биоактивних тачака.

Електромагнетски скелет организма је сложен комплекс милиталасних „потока и река“, различитих фреквенција. Свака ћелија је генератор милиметарских таласа различитих фреквенција, који се из различитих органа сакупљају у веће „токове“ и граде канале. Од правилног и хармоничног кружења енергије кроз канале зависи и стање здравља и болести организма.

Сваки организм има своју основну или базичну фреквенцију на којој је у нормалном односно здравом стању и која, када се поремети из различитих разлога, доводи до настанка различитих обољења и поремећаја. Ова базична фреквенција организма формира се још у току ембриогенезе. Сваки организм током живота смањује или повећава своју енергију. Енергија се може повећавати физичком и психичком активношћу организма, а смањивати у току различитих болести или стреса.

Клиничка примена терапије милиметарским таласима

Ова терапија је врло распрострањена на територији бившег Совјетског Савеза, где се примењује у више од 1600 регистрованих кабинета [9, 10]. Примена метода и уређаја за микроталасну резонантну терапију у медицини експериментално је и научно оправдана, клинички тестирана на болесницима различитог животног доба, укључујући и децу, као и лица која су озрачена приликом санирања последица катастрофе у Чернобиљској атомској централни, а такође и лица с професионим обољењима, те се препоручује за широку употребу у здравственој заштити (наредба Министарства за заштиту здравља СССР, бр. 413 од 10.05.1989. године). Примењује се најчешће као самосталан метод и на тај начин се избе-

гавају могуће нежељене реакције и компликације везане за терапију лековима. Веома је важно да применом ове терапије нема опасности од преношења сиде или других болести везаних за ампулисане лекове. Контраиндикације су врло ретке, практично их и нема.

Клинички ефекти микроталасне резонантне терапије јесу: аналгезија, стимулација крвотока, стимулација метаболичких процеса у ткиву, убрзана ресорпција едема и хематома, убрзано зарастање рана, седативно дејство, снижење притиска крви, успорење респирације, појачање имунитета.

Лечење је врло једноставно, с веома позитивним економским ефектом, што још више оправдава његову примену. Ова терапија има холистички приступ, јер решава читав низ проблема који прате основне тешкоће целог организма. Терапија је сколошки чиста и заснива се на сузбијању болести на природан и биофизички начин, а ефикасност је већа него код класичне акупунктуре. Код већине болесника ово се лечење примењује амбулантно. Трајање лечења и губитак радне способности смањују се за један и по до два пута. Све ово оправдава примену микрорезонантне терапије у лечењу различитих обољења, при чему се очекују нова сазнања у будућим истраживањима у овој области.

ЗАКЉУЧАК

Микрорезонантна терапија је нови безмедикаментни начин лечења различитих обољења помоћу милиметарских електромагнетских таласа. Милиметарски таласи се из спољашњих извора (уређаја) уносе у организам путем биоактивних тачака на површини тела и поправљају поремећену равнотежу електромагнетског скелета организма у различи-

тим обољењима. Овај начин лечења се може применити у скоро свим обољењима и веома је мали број контраиндикација (ургентна хируршка стања). Може се применити свуда и на сваком месту и с великим економским учинком. Досадашња искуства су веома добра, а применом у пракси очекују се нова искуства и нова сазнања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Deviatkov ND. The influence of electromagnetic radiation of millimeter wavelength range upon biological objects. *Uspekhi Fizicheskikh Nauk* 1973;110(3):452-69.
2. Dejan Raković, Djuro Koruga. Egzogene i endogene biološke interakcije: biofizički i biohemijski aspekti. Centar za molekularne mašine, Mašinski fakultet Univerziteta, Beograd 1998;66-7.
3. Golant M. International scientific meeting "Microwaves in medicine 91". Digest of papers, Belgrade 1991;(8-11);206-12.
4. Jovanović-Ignjatić Z. Anti-stres holistički priručnik. Internacionalni anti-stres centar, Beograd 1999;285-97.
5. Rodshtat IV. Fiziologicheskaya koncepciya vzaimodeystviya millimetrovnykh radiovoln s organizmom cheloeaka. *Mezhdunarodnyiy simpozium Millimetrovnye volnyin neteplovoy intensivnosti v medicine*. Moskva, 3-6 oktyabrya 1991. Sbornik dokladov, chasty 3:548-53.
6. Golant MB, Dedik Yu V, Kichaev VA. Preimushstva KVCh-terapii i diagnostiki po sravneniyu s tradicionnymi metodami - radiofizicheskiy podhod k probleme Mezhdunarodnyiy simpozium Millimetrovnye volny neteplovoy intensivnosti v medicine, Moskva; 3-6 oktyabrya 1991; Sbornik dokladov, chasty 3:535-38.
7. Škokljek AI. Akupunkturologija. ICS, Beograd 1976.
8. Milan Ferković, Milan Tapalović. Akupunktura. Školska knjiga, Zagreb 1989.
9. Kolbun ND. Teoriya i praktika informacionno-volnovoi terapii. Kiev 1996;5-29.
10. Bessonov AE. Millimetrovnye volny v klinicheskoy medicine. Moskva 1997;11-54.

LJUPKA STOJANOVIĆ

Gradski zavod za bolesti pluća

i zaštitu od tuberkuloze

11 000 Beograd, Rifata Burdževića 33

Tel.: 412-466, lokal 86; faks: 411-226