

УТИЦАЈ СПОРЕ РЕПЕТИТИВНЕ ТРАНСКРАНИЈУМСКЕ СТИМУЛАЦИЈЕ МАГНЕТОМ НА ДЕПРЕСИЈУ КОД БОЛЕСНИКА С ПАРКИНСОНОВОМ БОЛЕШЋУ

Александра ПОТРЕБИЋ¹, Наташа ДРАГАШЕВИЋ², Марина СВЕТЕЛ²,
Владимир С. КОСТИЋ²

1. Институт за психијатрију Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за неврологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Транскранијумска стимулација магнетом је нов неинвазивни метод директне стимулације неурона коре мозга. Показано је да репетитивна транскранијумска стимулација магнетом, како при високим тако и ниским фреквенцијама, делује антидепресивно. Циљ наше студије био је испитивање ефикасности споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом у депресији код болесника с Паркинсоновом болешћу. Укључено је осам болесника с Паркинсоновом болешћу, који су истовремено задовољавали и мерила депресије мајор и дистимије. После десетодневне свакодневне стимулације мозга излазном снагом стимулатора од 80 посто (20 стимулација на свакој страни мозга), добијено је значајно смањење резултата Хамилтонове скале за процену депресивности десетог дана стимулације, који се одржао и две недеље после завршетка третмана. Резултати Унификовне скале за процену симптома Паркинсонове болести се нису значајно променили после стимулације.

Кључне речи: транскранијумска стимулација магнетом, депресија, Паркинсонова болест. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛРЕК).

Транскранијумска стимулација магнетом је нов, неинвазивни поступак за директну стимулацију неурона коре мозга [1]. Активација мале, али снажног електромагнета на површини главе узрокује деполаризацију неурона кортекса испод његове површине. На пример, стимулација моторне коре магнетним пулсевима, у трајању од 1 msec, узрокује контракцију мишића супротне руке или ноге [2]. Међутим, у неколико малих, отворених студија је показано да репетитивна транскранијумска стимулација магнетом (*rTMS*), како при високим (брза *rTMS*; већа од 1 Hz), тако и при ниским фреквенцијама (спора *rTMS*; мања од 1 Hz), може да покаже антидепресивно дејство [2-6]. Узимајући у обзир налазе о поремећају префронталне функције у депресији, Џорџ (George) [7] је указао да би неконвулзивна стимулација изнад префронталне коре могла да има израженија антидепресивна дејства од стимулације изнад вертекса. Оваква претпоставка је потврђена у две контролисане студије, у којима је репетитивна транскранијумска стимулација магнетом споре фреквенције примењена изнад десног фронталног режња [7, 8] и била ефикасна у барем транзиторном сузбијању депресије.

Паркинсонова болест, углавном везивана за моторне поремећаје, код око 40 посто болесника је праћена депресијом, која може знатно да утиче на ток и прогнозу ове болести [9]. Нажалост, не постоје дефинисани ставови о лечењу депресије у оквиру Паркинсонове болести [10].

Циљ наше отворене студије је да испитамо ефикасност и сигурност споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом у третману депресије код особа оболелих од Паркинсонове болести.

МЕТОД РАДА

У студију је укључено осам болесника с дијагнозом Паркинсонове болести, који су задовољавали мерила *DSM-IV* за депресију мајор (пет болесника) и дистимију (три болесника). Болесницима није мењана претходно оптимализована антипаркинсона терапија у периоду од најмање три месеца од почетка студије. Од антидепресивне терапије, болесници су у истом временском оквиру примали моклобемид (300-600 mg дневно), чије дозе нису мењане током студије. Ни један од испитиваних болесника није дао анамнестичке податке о епилепсији, електроенцефалографским променама, нити је раније био подвргнут транскранијумској стимулацији магнетом. Из студије су искључивани болесници чији је збир скале мини-ментал био мањи или једнак 24.

У студији је коришћен магнетни стимулатор (200 Mag-Stim), укупне излазне снаге од 2 T, и кружни калем од 90 mm. Болесници су током 10 узастопних дана, сваког дана између 12 и 13 сати, стимулирани интензитетом од 80 посто излазне снаге стимулатора (око 1,6 T) и фреквенцијом од 0,5 Hz. Дневни третман је подразумевао стимулацију обе стране главе (десна, затим лева) и то у четири тачке (префронтални, фронтални, паријетални и окципитални регион), с по пет стимулација у свакој тачки (20 стимулација по једној хемисфери).

Пре почетка студије, 2-3 сата после последње стимулације (десети дан), седмог и 14. дана после завршетка третмана, болесници су тестирани Хамилтоновом скалом за процену депресије [11], као и Унификованом скалом за процену симптома Паркинсонове болести [12].

РЕЗУЛТАТИ

Испитивање је завршило свих осам болесника (шест мушкараца и две жене), старосне доби од 47 до 69 година (просечно: 59,5 година). Резултати добијени Хамилтоновом скалом за процену депресије су пре почетка репетитивне транскранијумске стимулације магнетом износили $19,2 \pm 3,2$, са стати-

стички значајним смањењем ($p < 0,01$) на свим тачкама испитивања, после десет дана стимулisaња ($14,9 \pm 3,2$), 17. дана ($12,2 \pm 2,7$) и 24. дана студије ($13,6 \pm 5,3$) (Табела 1), указујући да се антидепресивни утицај репетитивне транскранијумске стимулације магнетом одржао и две недеље после престанка стимулације.

ТАБЕЛА 1. Резултати добијени Хамилтоновом скалом за процену депресије

TABLE 1. Scores of the Hamilton Depression Rating Scale

Болес- ник Patient	Старост Age (years)	Пол Gender	MMC MMSE	0	Дан тестирања током студије Day of testing		
					10. дан-day	17. дан-day	24. дан-day
1.	69	м	25	22	18	15	15
2.	62	ж-ф	25	22	18	14	25
3.	69	м	30	20	16	12	12
4.	50	м	27	20	15	14	14
5.	47	м	28	21	16	14	12
6.	64	м	27	20	14	12	10
7.	68	м	28	13	8	7	7
8.	47	ж-ф	25	16	14	10	11
Укупно Total	59,5±9,3*	6м:2ж-ф	26,9±1,7*	19,2±3,2*	14,9±3,2*	12,2±2,7*	13,6±5,3*

MMC = скала мини-ментал; * = аритметичка средина ± стандардна девијација; м = мушкарац; ж = жена; 0 = тестирање пре почетка стимулisaња болесника; MMSE = Mini-Mental State examination; * = mean ± standard deviation; m = male; f = female; 0 = testing before the stimulation protocol

Упоредо с Хамилтоновом скалом за процену депресије праћени су и резултати Унифициране скале за процену симптома Паркинсонове болести. Резултати ове скале за квантификовање општећења функције код особа оболелих од Паркинсонове болести се нису значајно мењали при мерењу пре десетодневне стимулације ($62,1 \pm 10,9$), после десетодневне стимулације ($56,1 \pm 10,5$) и две недеље после престанка репетитивне транскранијумске стимулације магнетом ($55,1 \pm 12,1$).

ДИСКУСИЈА

Најзначајнији резултат наше студије је налаз позитивног утицаја споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом (0,5 Hz) на депресију у оквиру Паркинсонове болести. Према увиду у литератури, реч је о првој студији ове врсте у Паркинсоновој болести.

Међутим, наши резултати су у сагласности с претходним истраживањима која су указала на ефикасност транскранијумске стимулације магнетом у третману депресије [13].

Постоје подаци који указују да репетитивна транскранијумска стимулација магнетом може да утиче на системе који регулишу расположење код здравих добровољаца. Репетитивна транскранијумска стимулација магнетом изнад дорзолатералних региона префронталне коре је повећавала осећање туге при левостраној, а осећање среће при десностраној стимулацији [5]. Међутим, ова латерализација дејства репетитивне транскранијумске стимулације магнетом код болесника с депресијом мајор је изгледа су-

протна од латерализације дејства на расположење код здравих особа, с обзиром да је брза репетитивна транскранијумска стимулација магнетом десног префронталног режња, код терапијски резистентних болесника с депресијом, погоршавала расположење и повећавала анксиозност [13]. Брза репетитивна транскранијумска стимулација магнетом из-

над дорзолатералних региона префронталне коре, с леве стране, у неколико студија је потврдила антидепресивни утицај у психотичкој депресији [2, 14]. Међутим, слични ефекти су постигнути и спором репетитивном транскранијумском стимулацијом магнетом истог региона на супротној, десној страни главе [8, 15]. Клеин (Klein) и сарадници [15] су током две недеље активно или лажно стимулисали спором репетитивном транскранијумском стимулацијом магнетом 71 депресивног болесника, кружним, нефокусним калемом, изнад десног префронталног режња. У групи активно стимулираних болесника збир резултата добијених Хамилтоновом скалом за процену депресије је код 41 посто оболелих особа смањен за најмање 50 посто, док је такво дејство регистровано код само 17 посто лажно стимулираних болесника. С електрофизиолошког гледишта, спора репетитивна транскранијумска стимулација магнетом изгледа да изазива постстимулациону инхибицију коре, док више фреквенције стимулације, супротно, повећавају надражљивост кортекса [16], па оба описана приступа, бар када је антидепресивни утицај у питању, вероватно изазивају исто завршно дејство. Резултати наведених студија су у складу с гледиштем да поремећаји расположења могу бити последица релативног поремећаја равнотеже у функцији фронталних режњева с депресијом, која би била последица хипофункције левог фронталног режња, и маније, која би била последица хипофункције десног фронталног режња [17]. Значај латерализације је, међутим, у неколико релативисан студијама у којима је антидепресиван утицај споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом потврђен и после стимулације оба префронтална региона [6]. У нашој студији смо се одлучили за дифузну стимулацију мозга, укључујући и префронталну кору, да би постигли утицај на дубље структуре фронталног режња и лимбичког система. С обзиром да примена репетитивне транскранијумске стимулације магнетом високим фреквенцијама носи опасност од појаве конвулзија [18], користили смо спору репетитивну транскранијумску стимулацију магнетом (0,5 Hz), која нам је омогућила безбедну примену већег интензитета стимулације (1,6 T). Антидепресивно дејство се одржало и две недеље после престанка стимулације, што је у складу с налазима Паскуал-Леона (Pascual-Leone) и сарадника [5], код којих се ефекат петодневне брзе

EFFECTS OF SLOW REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION ON DEPRESSION ASSOCIATED WITH PARKINSON'S DISEASE

A. Potrebitch¹, N. Dragashevitch², M. Svetel², V. S. Kostitsh²

1. Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Parkinson's disease (PD), that has usually been associated with movement disorders, is also associated with depression in about 40% of patients [9]. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new non-invasive technique for direct stimulation of the cerebral cortical neurons [1]. Several open studies have shown that repetitive TMS (rTMS) at both rapid (rapid rTMSi: >1Hz) and low frequencies (slow rTMSi: <1Hz) may have antidepressant action [2-6].

The study included 8 patients diagnosed as PD fulfilling the DSM-IV criteria for major depression (5 patients) and dysthymia (3 patients). Magnetic stimulator, 200 Mag-Stim, total output 2 T and a circular coil of 90 mm, were used. For ten consecutive days, between noon and 1 p.m. the patients were stimulated with approx. 80% of the output (1.6 T) at 0.5 Hz. The daily treatment implied stimulation of both sides of the head (first the right, then the left) at four sites (prefrontal, frontal, parietal and occipital regions) with 5 stimulations each site (20 stimulations per hemisphere). Before the beginning of the study, 2-3 hours after the last stimulation (day 10), 7 and 14 days after completion of the treatment, the patients were subjected to scoring on the Hamilton Depression Rating Scale [11] and Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [12].

The HDRS values before initiation of rTMS were 19.2 ± 3.1 , with significant fall ($p < 0.01$) after 10 days of stimulation

(14.9 ± 3.2), 17 days (12.2 ± 2.7) and 24 days (13.6 ± 5.3) after the beginning of the study, suggesting that the antidepressive effect persisted even two weeks after discontinuation of stimulation. The UPDRS values were monitored concomitantly. The values on this scale failed to alter significantly.

In conclusion, rTMS is a relatively safe and painless method associated with antidepressant action in PD patients. Treatment of depression in PD is of great importance, but the choice of medication is accompanied with numerous limitations [20]. Antidepressant action of rTMS and its maintenance for two weeks after discontinuation of stimulation enables usage of this method in PD in phases of exacerbation of depressive symptoms at least over the period required to reach the fullness of selected medication.

Key words: Transcranial magnetic stimulation, Parkinson's disease, depression. (SRP ARH CELOK LEK).

VIADIMIR KOSTIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Dr Subotića 6
Tel.: 011/685-554

репетитивне транскранијумске стимулације магнетом такође одржао две недеље после третмана.

Поред дејства на депресију, репетитивна транскранијумска стимулација магнетом може да побољша и неке од моторних поремећаја у Паркинсоновој болести. На пример, Мали (*Mally*) и Стоун (*Stone*) [19] су, применом споре репетитивне транскранијумске стимулације магнетом, јачине 0,57-0,8 T, постигли смањење резултата добијеног Унификованом скалом за процену симптома Паркинсонове болести код 49 болесника од Паркинсонове болести. У нашој студији, упркос извесном смањењу резултата добијеног Унификованом скалом за процену симптома Паркинсонове болести после десетодневне стимулације, оно није достигло ниво статистичке значајности.

Занимљив је однос транскранијумске стимулације магнетом и електроконвулзивне терапије, с обзиром да се наметало њихово поређење у лечењу депресије. Међутим, изгледа да транскранијумска стимулација магнетом не интерферише с механизмима електроконвулзивне терапије и да ова два метода могу бити комплементарна [13]. Клајн и сарадници

[15] су показали да је репетитивна транскранијумска стимулација магнетом предупређивала потребу за планираном електроконвулзивном терапијом код више од 50 посто болесника с депресијом, уз смео закључак да терапијско дејство репетитивне транскранијумске стимулације магнетом у депресији може да се пореди с дејством електроконвулзивне терапије, барем у краћем временском раздобљу.

ЗАКЉУЧАК

Репетитивна транскранијумска стимулација магнетом је релативно сигуран и безболан метод, који испољава антидепресивно дејство и код особа оболелих од Паркинсонове болести. Лечење депресије у Паркинсонове болести је од изузетног значаја, али је скопчано с бројним ограничењима при избору одговарајућег лека [20]. Антидепресивно дејство и његово одржавање две недеље после престанка стимулације омогућава коришћење овог метода у Паркинсоновој болести у фазама погоршања симптома депресије, барем у оном временском распону који је потребан да би антидепресивни лекови испољили своје дејство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hallet M, Cohen LG. Magnetism: A new method for stimulation of nerve and brain. JAMA 1989;262:538-54.
2. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA et al. Mood improvement following daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled cross over trial. Am J Psychiatry 1997;154:1752-6.
3. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallet M. Response to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 1994;117:847-58.
4. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abearbanel J et al. Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol 1994;4:287-8.
5. Pascual-Leone A, Catala MD, Pascual AP. Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. Neurology 1996;46:499-502.
6. Geller V, Grisaru N, Aberbanel JM et al. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia. Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat 1997;21:105-10.
7. George MS. Why would ever want to? Toward understanding the antidepressant effect of rTMS. Hum Psychopharmacol 1998;13:307-13.
8. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:113-5.
9. Kostić VS, Filipović S, Lečić D, Momčilović D, Sokić D, Šternić N. Effect of age at onset on frequency of depression in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:1265-7.
10. Kostić VS. Psychiatric manifestations of Parkinson's disease. Syllabus from the Breakfast seminars - 5th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders 1998;1-10.
11. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967;6:278-96.
12. Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Lieberman A (eds). Recent Developments in Parkinson's Disease. Florham Park, Macmillan Health Care Information 1987;153-63.
13. George MS, Lisanbu SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry 1999;56:300-11.
14. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A et al. The use of rapid rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10:20-5.
15. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. Arch Gen Psychiatry 1999;56:315-20.
16. Pascual-Leone A, Ruffalo B, Pellmar J, Catala MD. Beneficial effect of rapid rate transcranial magnetic stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex in drug resistant depression. Lancet 1996;346:233-7.
17. Cummings JL. The neuroanatomy of depression. J Clin Psychiatry 1993;54:14-20.
18. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998;108:1-16.
19. Kelly JP, Malone TW. Therapeutic and „dose-dependent“ effects of repetitive microelectroshock induced by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. J Neurosci Res 1999;57:935-40.
20. Kostić VS. Parkinsonova bolest i parkinsonizam. CIBIF, Beograd 1998.

Рукопис је достављен Уредништву 2. III 2000. године

УПОТРЕБА ПАРТОГРАМА У СРБИЈИ И ЊИХОВЕ ОДЛИКЕ

Милорад ЛЕТИЋ

Институт за биофизику Медицинског факултета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Графичко представљање параметара у току порођаја путем партограма широко се примењује, а код нас је и законски регулисано. Начин представљања зависи од установе у којој се партограм примењује. Сврха рада је да се испитају својства графичког представљања дилатације канала цервикса утеруса код породиље у породилиштима у Србији у погледу поштовања правила графичког представљања и могућности тачног и прецизног уношења измерених величина. Од породилишта с више од хиљаду порођаја годишње затражени су обрасци партограма и на њима испитана обележеност оса, недвосмисленост обележавања подеока на скалама, нагиб линије дилатације за брзину дилатације од 1 cm/h , као и величина најмањих подеока на скалама и димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ у mm . Од око 85 000 порођаја годишње у централној Србији и Војводини, бар 48 посто се обави уз употребу партограма. Од 26 породилишта, 13 користи партограме. Од 11 прибављених партограма, обележавање оса је заступљено на 4 од 22 осе, а недвосмислено обележавање подеока на скалама на 9 од 22 скале. Нагиб линије дилатације за брзину дилатације цервикса утеруса од 1 cm/h је на једном партограму приближан оптималном од 45 степени, а на осталих 10 је значајно мањи и износи од 25 до 30 степени. Димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ на 10 партограма нису цели бројеви. На 7 партограма најмањи подеоци на временској скали су 2 h . Својства испитаних партограма су таква да не омогућују тачно и прецизно графичко представљање дилатације цервикса утеруса током порођаја, а могле би да утичу и на склоност акушера да интервенишу током порођаја.

Кључне речи: партограм, порођај, графичко представљање, дилатација цервикса. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Графичко представљање параметара у току порођаја путем партограма код нас се примењује од седамдесетих година прошлог века [1].

Данас је употреба партограма у породилиштима на неки начин законски регулисана [2]. Изглед партограма и подаци који се у њега уносе зависе од установе која га у свом раду употребљава [1].

Ова слобода би могла да важи за избор параметара који ће у партограму бити заступљени, као и у великој мери за начин представљања тих параметара (табеларно или графички). Међутим, параметри који се представљају графички требало би да буду представљени у складу с правилима графичког представљања.

Централни део сваког партограма је цервиграм, односно графикон дилатације цервикса утеруса у зависности од времена. Изглед овог графикона и прецизност уношења мерених величина могу директно да утичу на начин вођења порођаја и на интервенције које се предузимају. Тако су Картмил (*Cartmill*) и сарадници [3] утврдили да, што је нагиб линије дилатације за брзину дилатације од једног центиметра по једном сату (гранична брзина дилатације која раздваја нормалне порођаје од порођаја с успореном дилатацијом) мањи, склоност акушера да интервенишу је већа. Ово би се, између осталог, одразило у повећаном броју царских резова који би били изведени [3]. Овакав утицај нагиба линије дилатације на одлучивање акушера за интервенције постаје још значајнији ако се има у виду изражено неслагање акушера при доношењу одлука о интерв-

енцијама, и то не само различитих, већ при поновљеним одлукама и истих акушера [4].

ЦИЉ РАДА

С обзиром на утврђене велике разлике при цртању цервиграма у Великој Британији [3], одлучено је да се испитају партограми у Србији. Према Картмилу (*Cartmill*) и сарадницима [3] оптималан нагиб за брзину дилатације од 1 cm/h јесте 45 степени, а оптималан је и према правилима графичког представљања. Ако ово правило није поштовано у великом броју цервиграма, нема разлога да се претпостави да су друга правила графичког представљања поштована. Стога је циљ био да се цервиграми испитају и у погледу поштовања и неких других правила графичког представљања која би могла имати утицаја на тачност уношења измерених величина и, сходно томе, на тачност праћења порођаја.

Да би цервиграм верно представљао ток дилатације, неопходно је да измерене величине дилатације и времена буду у њега прецизно унесени, те су стога испитивани и параметри који утичу на прецизно уношење ових величина.

Пошто је употреба партограма код нас обавезна, испитана је и раширеност њихове употребе.

МЕТОД РАДА

Од већих породилишта (више од 1000 порођаја годишње) [5] затражене су информације о употреби партограма и обрасци партограма, уколико се у датом породилишту користе.

На цервиграмима је испитивано поштовање правила графичког представљања и то: обележеност оса, недвосмисленост обележавања подеока на скалама и нагиб линије цервиграма за брзину дилатације 1 cm/h . Испитивани су и параметри који утичу на прецизност уношења мерених величина у цервиграм. То су: величина најмањих подеока на скалама и димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ у mm .

РЕЗУЛТАТИ

У централној Србији и Војводини годишње се обави око 85 000 порођаја [6], а од тог броја 80 посто у породилиштима с више од 1000 порођаја годишње. Таквих породилишта је 26, а из 13 је добијена информација да користе партограме. Једанаест породилишта је послало узорке својих партограма.

Према добијеним подацима, бар 48 посто од свих порођаја обави се уз употребу партограма.

Табела 1 приказује употребу партограма у зависности од величине породилишта. Већа породилишта у већем проценту користе партограме за праћење порођаја.

Заступљеност правила графичког представљања у појединим цервиграмима дата је у табели 2.

Обележавање оса је заступљено на четири од 22 осе, а недвосмислено обележавање подеока на скалама на девет од 22 скале. Нагиб линије за брзину дилатације од 1 cm/h је само у цервиграму бр. 9 приближан оптималном нагибу од 45 степени. У свим осталим цервиграмима је знатно мањи и износи од 25 до 30 степени.

Могућност прецизног уношења мерених величина види се из података у табели 3. Димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ у свим цервиграмима, изузев цервиграма бр. 10, нису цели бројеви. Најмањи подеоци на временској скали крећу се у широком распону од 0,25h до 2h, а на скали на којој је приказана дилатација износи 1 cm на свим цервиграмима.

ДИСКУСИЈА

Необележеност оса, која је готово правило за цервиграме из установа у Србији, среће се и на цервиграмима насталим другде [7]. Ова појава, иако представља знак непоштовања правила графичког представљања, не утиче значајно на разумљивост цервиграма, будући да их углавном користе они који су их и цртали.

Тачност и прецизност уношења мерених величина у цервиграме зависи од параметара, као што су: недвосмислено обележавање подеока на скалама, димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ и најмањи подеоци на скалама.

Најмањи подеоци на временској скали цервиграма других аутора [8-10] максимално су 1 h , а на цервиграмима који се код нас употребљавају - у 7 од 11 цервиграма - износе 2 сата.

Двосмислено обележавање подеока на скалама наведених аутора се не јавља, док се на цервиграмима који су у употреби у Србији јавља на 13 од 22 скале.

Простор за цервиграм често се одреди тек пошто је одређен простор за друге параметре који се у пар-

ТАБЕЛА 1. Заступљеност употребе партограма према величини породилишта

TABLE 1. Use of partograms with number of labors in maternity hospitals

Број породиља у породилишту у 1995. години No. of patients in 1995	Број породилишта No. of maternity hospitals	Број породилишта у којима се користе партограми No. of maternity hospitals where partograms are used
1000 - 1999	11	3
2000 - 2999	10	6
≥ 3000	5	4

ТАБЕЛА 2. Одлике цервиграма из породилишта у Србији, које се односе на поштовање правила графичког представљања

TABLE 2. Characteristics of cervigrams from maternity hospitals in Serbia which illustrate compliance with general rules of graphic presentation

Редни број цервиграма No. of cervigram	Обележеност оса Labeling of axes		Недвосмислено означавање величина на осам Unambiguous labeling of scale divisions		Нагиб линије за брзину дилатације 1 cm/h Slope for 1 cm/h
	Време Time	Дилатација Dilatation	Време Time	Дилатација Dilatation	
1	-	-	+	-	29.6°
2	-	-	+	-	29.6°
3	-	-	+	-	29.9°
4	-	-	+	+	29.3°
5	-	-	-	-	25.8°
6	-	-	+	-	28.1°
7	-	-	-	-	25.8°
8	-	+	-	-	25.7°
9	-	+	-	+	47.4°
10	-	+	-	+	26.6°
11	-	+	-	+	25.5°

ТАБЕЛА 3. Одлике цервиграма из породилишта у Србији, које се односе на могућност прецизног уношења мерених величина

TABLE 3. Characteristics of cervigrams from maternity hospitals in Serbia which illustrate possibility of precise entering of data

Редни број цервиграма No. of cervigram	Димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ Dimensions of $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ fields in mm	Најмањи подеоци на скалама Smallest units on scales	
		Време Time (h)	Дилатација Dilatation (cm)
1	7.18 x 12.66	2	1
2	7.18 x 12.66	2	1
3	7.73 x 13.48	2	1
4	7.50 x 13.32	2	1
5	7.58 x 15.72	2	1
6	6.81 x 12.75	2	1
7	7.33 x 15.21	2	1
8	7.63 x 15.92	0.25	1
9	7.90 x 7.28	1	1
10	10 x 20	0.25	1
11	7.00 x 14.66	0.25	1

тограм уноси [8], што има за последицу да димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ нису цели бројеви. На овај начин отежава се уношење величина које су мање од најмањих подеока на скали. Само у цервиграму бр. 10, односно у једном од једанаест цервиграма у употреби код нас, димензије поља $1\text{ cm} \times 1\text{ h}$ цели су бројеви.

PARTOGRAMS USE IN SERBIA AND THEIR CHARACTERISTICS

M. LEKITSH

Institute of Biophysics, University School of Medicine, Belgrade

Graphic presentation of parameters during labor is done in Serbia since seventies [1]. Today partogram use is obligatory [2]. Choice of parameters and way of their presentation depend on institution in which they are being used [1].

However, the rules of graphic presentation should be obeyed when constructing cervigrams (graphs representing dilatation vs time). Furthermore, Cartmill and associates [3] found that the slope of the line which represents dilatation directly influences decisions of obstetricians towards interventions during labor. Steeper line reduces the number of decisions for intervention.

Importance of these findings is even greater when one has in mind the known inconsistencies in obstetric decision-making [4].

METHODS

From larger maternity hospitals (more than 1 000 labors per year) [5] information concerning use of partograms and partograms themselves were requested. Cervigrams were analyzed in order to evaluate labeling of axes, unambiguity in labeling divisions on scales and the slope of the dilatation line for dilatation of 1cm/h.

Evaluation of parameters which influence the precision of entering data into graphs such as the smallest units on scales and dimensions of 1 cm X 1 h fields in mm, was done.

RESULTS

The number of labors in central Serbia and Vojvodina is approximately 85 000 per year [6].

Of 26 maternity hospitals with more than 1 000 labors per year 13 use partograms during labor. Partogram forms were received from 11 maternity hospitals.

At least 48% of all births in central Serbia and Vojvodina take place in maternity hospitals which use partograms. Larger maternity hospitals tend to use partograms in greater proportion than smaller ones, as shown in Table 1.

How cervigrams comply with general rules of graphic presentation is shown in Table 2.

Labeling of axes is done on 4 of 22 axes and unambiguous labeling of divisions on scales on 9 of 22 scales. Slope of the line of dilatation for dilatation rate of 1 cm/h in one cervigram is approximately 45° (optimal slope). In the remaining 10 cervigrams the slope is significantly smaller being in the range from 25 to 30°.

Possibility of precise entering of data can be seen in Table 3.

Dimensions of 1 cm X 1 h fields in all cervigrams except one are not integers. Smallest units on time scales are between 0.25 and 2h.

DISCUSSION

Unlabeled coordinate axes, which are almost the rule for cervigrams in Serbia can be seen on other cervigrams [7]. However, it may not be of importance since cervigrams are mostly used by those who draw them.

Accuracy and precision of entering data into cervigrams depends on: unambiguous labeling of scale divisions, dimensions of 1 cm X 1 h fields and smallest units on scales.

Smallest units on time scales of cervigrams presented by other authors [8-10] are at most 1h, while cervigrams in Serbia in 7 of 11 have smallest units of 2h.

Unambiguous labeling of scale divisions on cervigrams of the same authors is not noticed. Cervigrams in Serbian maternity hospitals exhibit unambiguous labeling in 13 of 22 observed scales.

Since space for cervigram is often determined by the number of other parameters and space they occupy [8], dimensions of 1 cm X 1 h fields in mm are frequently not integers. This is the reason why values smaller than the smallest units on scales can be entered with great difficulty, if at all. Ten of eleven cervigrams from maternity hospitals in Serbia show such characteristics.

CONCLUSION

Cervigrams which are being used in maternity hospitals in Serbia show significantly lesser slope for 1cm/h dilatation than 45° and dimensions of 1 cm X 1 h fields in mm which are not being integers in all except in one cervigram for each characteristic. Unambiguous labeling of divisions is present in less than half (9 of 22) of scales and smallest units on time scales in most (7 of 11) of them are 2h.

Construction of cervigrams in such a manner does not provide accurate and precise graphic presentation of dilatation during labor and can be the source of error in obstetric decision-making. Lesser than optimal slope for 1cm/h dilatation may influence obstetricians decisions towards more interventions during labor when such interventions are not necessary.

Key words: Partogram, labor, graphic presentation, cervical dilatation. (SRP ARH CELOK LEK).

MIŁORAD LETIĆ

Institut za biofiziku Medicinskog fakulteta

11 000 Beograd, Višegradaska 26/II

Tel.: 011-361-57-67

ЗАКЉУЧАК

Анализа цервиграма на партограмима који се употребљавају у Србији показује да је на свима, изузев једног, нагиб линије за брзину дилатације од 1cm /h значајно мањи од оптималних 45 степени, да димензије поља 1cm x 1h у свим цервиграмима, изузев једног, нису цели бројеви и да је недвосмислено обеле-

жавање подскока заступљено на скалама мање од половине оса (9 од 22). Најмањи подеоци на временској скали већине цервиграма (7 од 11) су два сата.

Овакав начин цртања цервиграма не доприноси тачном и прецизном праћењу дилатације током порођаја и може допринети повећању броја грешака у одлучивању акушера. Смањен нагиб линије за брзи-

ну дилатације од 1cm/h може утицати ка повећању склоности акушера да интервенише током порођаја и у случајевима када то није оправдано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mladenović D, Milovanović V, Jovanović R. Mesto partograma u savremenom vodenju porodjaja. *Jugoslav Ginek Opstet* 1977;17:389-94.
2. Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije. Stručno-metodološko uputstvo za sprovođenje uredbe o zdravstvenoj zaštiti žena, dece, školske dece i studenata. Institut, Beograd 1997.
3. Cartmill RSV, Thornton JG. Effect of presentation of partogram information on obstetric decision-making. *Lancet* 1992;339:1520-2.
4. Barret JFR, Jarvis GJ, Macdonald HN, Buchan PC, Tyrrell SN, Lilford RJ. Inconsistencies in clinical decisions in obstetrics. *Lancet* 1990;336:549-51.
5. Zavod za zaštitu zdravlja Srbije "Dr Milan Jovanović-Batut". Posteljni kapaciteti i rad stacionarnih zdravstvenih ustanova u republici Srbiji u 1995. godini. Zavod, Beograd 1996.
6. Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja. Statistički godišnjak '96 o narodnom zdravlju i zdravstvenoj zaštiti u SR Jugoslaviji. Savezni zavod, Beograd 1997.
7. Beazley JM. Use of partograms in labour. *Proc R Soc Med* 1972;65:700.
8. Studd J. Partograms and nomograms of cervical dilatation in management of primigravid labour. *Br Med J* 1973;4:451-5.
9. Wilken H, Heinrich J, Straube W. Neue aspekte einer verbesserten geburtsleitung. *Zbl Gynak* 1986;108:1-16.
10. Dujardin B, De Schampheleire I, Sene H, Ndiaye F. Value of the alert and action lines on the partogram. *Lancet* 1992;339:1336-38.

Рукопис је достављен Уредништву 15. VIII 2000. године

ВЕСТИ

РАЗВОЈ ГЕРОНТОЛОШКЕ МИСЛИ И ПРАКСЕ У СРБИЈИ

Геронтолошко друштво Србије окончало је овогодишњи Месец солидарности са старим особама успешно и у потпуности, одржавши „округли сто“ с темом у наслову, али с циљем да овом приликом осветли допринос појединаца и установа „развоју геронтолошке мисли и праксе“ у нашој земљи. Тако нешто се ретко дешава на нашим стручним скуповима, па су тако први пут била изнета запажања савременика о појединим личностима које су значајније допринеле напретку на овом пољу, тако значајном и тако занемареном.

Догодило се тако да је проф. др Королија изнео своја сећања о доприносу проф. др М. Андрејевића у подизању првог нашег геријатријског одељења, да би одмах после тога доцент др Д. Милошевић говорио о „доприносу проф. др Королије“.

При томе је било најделикатније када је реч била о живим особама, па су тако на спомен др Ђ. Козаревића и његовог „доприноса“ прве реакције биле „шта се десило с Ђоком?“ и „да ли је Ђока жив?“, јер је у нас још увек неуобичајено да се о нечијој улози и доприносу говори за живота.

Када је реч о доктору Козаревићу, најпре је истакнуто да је он, као поклоник јавног здравља, још као студент меди-

не највише допринео оснивању демонстрационог центра „Медицинско село Јабучје“, што је данас потпуно заборављено, а у своје време значило и и те како било од значаја у настави јавног здравства за читав низ генерација студената медицине.

Као млад лекар, такорећи почетник, после успешно завршених студија у Америци, доктор Козаревић је у сарадњи са стручњацима Националног института за срце и плућа Националних института за здравље Америке, први у земљи започео лонгитудиналне проспективне студије о хроничним болестима. Треба се само подсетити да у то време, на почетку седамдесетих година у нашој земљи, није било сличних покушаја. Тих година холестеролом су се бавили фтизиолози и анализовали значај холестерола у завршним стадијумима туберкулозе, а на интерној клиници су прегледани болеснички картони и објављена прва студија „срце-рука“. У време када је коронарна болест означавана као „менаџерска болест“ - само за повлашћене, први резултати који су објављени у сарадњи с главним консултантом проф. др Божидаром Ђорђевићем из основа су променили ситуацију, указавши на присутну епидемијску распрострањеност коронарне болести. Посебан значај ови резултати имали су у превенцији хроничних болести „у процесу старења и у старости“ - како је од тада увек истицано.

Ж. В.

ДИЈАГНОСТИЧКЕ ВРЕДНОСТИ ХИСТЕРОСАЛПИНГОГРАФИЈЕ У ИСПИТИВАЊУ ФАЛОПИЈЕВИХ ТУБА КОД ИНФЕРТИЛНИХ ЖЕНА

Јасминка БАЧЕВАЦ¹, Ратомир ГАНОВИЋ²

1. Дом здравља, Тутин; 2. Гинеколошко - акушерска клиника „Народни фронт“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Хистеросалпингографија је радиографско испитивање ендоцервиксног канала, шупљине материце и лумена Фалопијевих туба, уз коришћење ра-диографског контрастног средства. Циљ рада је проценити поузданост хистеросалпингографске дијагностике стања туба на основу поређења с лапароскопским налазом. Студијом је обухваћено 140 инфертилних жена, код којих је учињен хистеросалпингографски преглед, а затим и лапароскопски преглед. Просечан временски интервал од једног до другог прегледа износио је 5,18 месеци. Хистеросалпингографски и лапароскопски налаз подударио се код 72 жене (51,4 посто). Најмању сензитивност хистеросалпингографија је показала у откривању оклузија с пратећим адхезијама (2 посто), а највећу у откривању проксималне оклузије туба (78 посто). Специфичност хистеросалпингографије била је највећа у дијагностици комбиноване оклузије (96 посто), а најмања у откривању пролазности туба с перитубарним адхезијама (25 посто). Лажно негативних хистеросалпингографских налаза оклузија туба било је 15,0 посто, а лажно позитивних 17,1 посто.

Кључне речи: хистеросалпингографија, лапароскопија, инфертилитет. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Хистеросалпингографија је радиографско испитивање ендоцервиксног канала, шупљине материце и лумена Фалопијевих туба, уз коришћење радиографског контрастног средства. Овај метод је интегрални део гинеколошког испитивања и његова вредност није умањена у савременој пракси.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је проценити поузданост хистеросалпингографски постављене дијагнозе стања Фалопијевих туба на основу поређења с лапароскопским налазом.

МЕТОД РАДА

Студијом је обухваћено 140 инфертилних жена. Хистеросалпингографски преглед је обављен у првој половини менструацијског циклуса, најчешће деветог дана. Интервенција је учињена без анестезије. Употребљени су инструменти по Шулцу. Као контраст коришћен је водени раствор јода (*Telebrix*), у количини 15 mL. Снимана су три радиограма.

Лапароскопски преглед је рађен у општој ендотрахејској анестезији. За вештачки пнеумоперитонеум коришћен је угљен-диоксид. За визуализацију органа мале карлице коришћен је лапароскоп по Шторцу. Ради провере пролазности туба, у шупљину материце убризгаван је индигокармин кроз шупљу матичну сонду. Почетна количина индигокармина износила је 20 mL, а поступак је понављан уколико није било отпора при убризгавању а боја се у тубама није појављивала.

Добијени подаци хистеросалпингографије и лапароскопског прегледа статистички су обрађени. У ту сврху коришћени су дескриптивни модели (израчунавање и одређивање мера централне тенденције, израчунавање релативних бројева и процената, груписање и табелисање података) и аналитички модели (тест хи-квадрат), а за ризик статистичке значајности $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

РЕЗУЛТАТИ

Временски интервал протекао од извођења хистеросалпингографије до лапароскопије износио је од 3 до 24 месеца, просечно 5,18 месеци. Хистеросалпингографски налаз на тубама приказан је у табели 1, а лапароскопски у табели 2.

Код 32 жене (22,9 посто) оба метода верификовала су нормалан налаз на тубама; оклузије туба откривене су код 35 жене (25,0 посто), а перитубарне

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција резултата хистеросалпингографског (ХСГ) налаза туба

TABLE 1. Distribution of results of tubal findings

Налаз HSG finding	N	%
1. Нормалан Normal	53	37.9
2. Оклузије туба Tubal occlusion	67	47.9
I) Проксималне Proximal	30	21.4
- унилатералне unilateral	14	10.0
- билатералне bilateral	11	7.9
- унилатералне и адхезије unilateral and adhesion	5	3.6
- билатералне и адхезије bilateral and adhesion	-	-
II) Дисталне Distal	28	20.0
- унилатералне unilateral	9	6.4
- билатералне bilateral	16	11.4
- унилатералне и адхезије unilateral and adhesion	3	2.1
- билатералне и адхезије bilateral and adhesion	-	-
III) Комбиноване Combined	9	6.4
3. Перитубарне адхезије с пролазношћу туба Peritubal adhesion with tubal passage	20	14.3
- унилатералне unilateral	3	2.1
- билатералне bilateral	17	12.1
N	140	100.0

ТАБЕЛА 2. Распредела резултата лапароскопског налаза туба

TABLE 2. Distribution of results of tubal laparoscopic findings

Лапароскопски налаз Laparoscopic finding	N	%
1. Нормалан Normal	56	40.0
2. Оклузије туба Tubal occlusion	64	45.7
I) Проксималне Proximal	18	12.9
- унилатералне unilateral	2	1.4
- билатералне bilateral	7	5.0
- унилатералне и адхезије unilateral and adhesion	2	1.4
- билатералне и адхезије bilateral and adhesion	7	5.0
II) Дисталне Distal	35	25.0
- унилатералне unilateral	8	5.7
- билатералне bilateral	2	1.4
- унилатералне и адхезије unilateral and adhesion	11	7.9
- билатералне и адхезије bilateral and adhesion	14	10.0
III) Комбиноване Combined	11	7.9
3. Перитубарне адхезије с пролазношћу туба Peritubal adhesion with tubal passage	20	14.3
- унилатералне unilateral	8	5.7
- билатералне bilateral	12	8.6
N	140	100.0

адхезије с тубарном пролазношћу верификоване су код пет жена (3,6 посто). Укупан број жена код којих се хистеросалпингографски налаз на тубама подударао с лапароскопским налазом износио је 72 (51,4 посто).

Анализом нормалног налаза на тубама утврђено је да не постоји статистички значајна разлика између налаза хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0,2; $p > 0,05$). Статистичка анализа резултата налаза проксималне оклузије туба није урађена због недовољног броја података. Код дијагнозе дисталне оклузије туба не постоји статистички значајна разлика у налазу хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0,689; $p > 0,05$). Такође, не постоји статистички значајна разлика у дијагнози комбиноване оклузије туба између налаза хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0,083; $p > 0,05$).

Пролазност туба је анализована и с аспекта билатералне пролазности према унилатералној пролазности и билатералној непролазности. Не постоји статистички значајна разлика у дијагнози споменутих стања између хистеросалпингографије и лапароскопије (билатерална пролазност: тест хи-квадрат = 1,125; $p > 0,05$; унилатерална пролазност: тест хи-квадрат = 3,457; $p > 0,05$; билатерална непролазност: тест хи-квадрат = 0,714; $p > 0,05$).

Оклузије туба могу бити без адхезија или их адхезије могу пратити. Постоји високо статистички значајна разлика у дијагностици оклузија без адхезија између хистеросалпингографије и лапароскопије (тест хи-квадрат = 28,698; $p < 0,01$). Иста је ситуација и код дијагностике оклузија с адхезијама (тест хи-квадрат = 25,92; $p < 0,01$). Код перитубарних адхези-

ја с пролазношћу туба не постоји статистички значајна разлика у дијагнози постављеној хистеросалпингографијом и лапароскопијом (тест хи-квадрат = 0; $p > 0,05$).

Највећу сензитивност је преглед хистеросалпингографијом показао у откривању проксималних оклузија (78 посто), а најмању у откривању оклузија туба с адхезијама (2 посто). Највећу специфичност хистеросалпингографија је показала у откривању комбинованих оклузија туба (96 посто), а најмању у откривању пролазних туба с адхезијама (25 посто).

Лажно негативних налаза хистеросалпингографијом било је 15 посто, а лажно позитивних 17,1 посто.

ДИСКУСИЈА

Прегледано је 140 жена хистеросалпингографијом и лапароскопијом. Време које је протекло између ова два дијагностичка захвата било је условљено врстом хистеросалпингографског налаза, појавом инфекције гениталних органа и третманом инфекције у интервалу између ових поступака, као и личном ажурношћу саме болеснице. Временски размак од једног до другог испитивања може се сматрати битним фактором у лапароскопској потврди или негирању хистеросалпингографског налаза. Две године су свакако довољно дуг период у току кога се могу погоршати сања или појавити нови патолошки процеси на гениталним унутрашњим органима жене [2]. С друге стране, пауза од три месеца између два споменута поступка даје шансу терапијском дејству хистеросалпингографије [3].

Хистеросалпингографијом је пролазност туба откривена код 67 жена (47,9 посто). У радовима других аутора тај проценат се креће од 49,3 [2], 50,0 [4], па све до 81,9 [5].

Као могући узроци већег процента оклузија туба откривених хистеросалпингографијом него лапароскопијом могу се навести (1) неједнаки анестезиолошки услови при обављању ова два дијагностичка поступка, (2) различита својства употребљених контрастних средстава, (3) анатомске варијације у ширини лумена туба и (4) грешке у интерпретацији резултата.

У овој студији је хистеросалпингографија чињена без анестезије, док је лапароскопија извођена у општој ендотрахејској анестезији. Стога је могућност настанка спазма туба приликом извођења хистеросалпингографије већа него при лапароскопији. По неким ауторима [2], спазам туба може бити изазван и разликом у температури између ткива и контраста.

За хистеросалпингографију и лапароскопију коришћена су различита контрастна средства. Telebrix, који је употребљен за хистеросалпингографију, вискознији је од идигокармина, употребљеног за лапароскопију. Вискознији контраст теже савладава физиолошки „затварач“ проксималног отвора тубе. Количина контрастног средства која је коришћена у поступцима такође је битан фактор. Већа количи-

DIAGNOSTIC VALUES OF HYSTEROSALPINGOGRAPHY IN EXAMINATION OF PATHOLOGIC FALLOPIAN TUBE IN INFERTILE WOMEN

J. BACHEVAC¹, R. GANOVITSH²

1. Health Centre, Tutin; 2. Department Gynaecology and Obstetrics, Belgrade

Hysterosalpingography (HSG) is a radiographic examination of endocervical canals, uterine cavity and Fallopian tube with the use of a radiographic contrast medium [1]. This method is an integral part of gynaecological examination and its value has not been underestimated in the modern gynaecological practice.

GOAL OF THE STUDY

The goal of the study was to evaluate the reliability of HSG in the diagnosis of Fallopian tube and to compare the obtained results with laparoscopic findings.

METHODS

The study included 140 infertile women.

HSG was performed in the first half of the cycle, usually on the ninth day, without anaesthesia. The instruments after Schultze were used; 15 mL of Telebrix-contrast was used. Three radiograms were done. Laparoscopic examination was carried out in general endotracheal anaesthesia. A Storz laparoscope was used. CO₂ was used for artificial pneumoperitoneum and indigolipstick for tube passage.

The obtained findings were elaborated statistically. Descriptive and analytic models were used. $p < 0.05$ and $p < 0.01$ were considered as a risk factor of statistical significance.

RESULTS

An approximate time interval between the two procedures was 5.18 months. Normal findings of HSG examination were noted in 53 women (37.9%); tube occlusion in 67 women (47.9%), and peritubal adhesion with tubal passage in 20 (14.3%) patients. A normal finding was found in 56 women (40.0%), tubal occlusion in 64 women (45.7%), and peritubal adhesion with tubal passage in 20 (14.3%) patients. HSG and laparoscopic findings regarding normal tubes were in agreement in 32 women (22.9%), tubal occlusion in 35 women (25.0%) and peritubal adhesion with tubal passage in 5 (3.6%) patients.

The best sensitivity of HSG was observed in detection of proximal tubal occlusion (78%), and the smallest in occlusion with the accompanying adhesion (2%). The best specificity of HSG was noted in the diagnosis of combined occlusions

(96%), and the smallest in tubal passage with peritubal adhesion (25%). There were 15% of false negative findings and 17.1% of false positive findings.

DISCUSSION

The time interval from one to the other procedure can be considered as an important factor in laparoscopic confirmation or negative HSG findings. With the continuation of the same time interval the conditions are made for the aggravation of old and occurrence of new pathological processes in genital internal female organs. The possible causes of differential diagnosis of tubal occlusion between HSG and laparoscopic examination might be: 1) unequal anaesthesia during HSG and laparoscopic examination; 2) different properties of contrast media; 3) anatomic variations in the width of lumen tubes; 4) erroneous interpretation of the results. The sensitivity of HSG in this study was different in various types of tubal passage. In other studies the sensitivity of HSG was from 65% [10] to 96% [7]. The high specificity was found during detection of combined tubal occlusion (96%). The results of other authors were similar [7, 10]. This is a good contribution to the statement that HSG is a useful test of tubal obstruction. A rather high percent of false positive results of HSG was established in this study. The possible reasons might be tubal spasm and endometrial polyp in the area of the uterine opening of the tubes.

CONCLUSION

On the basis of the obtained results, the following conclusions can be drawn: 1) HSG is a simple method for examination of female sterility; 2) HSG and laparoscopy are the complementary methods in the examination of tubal sterility; 3) HSG is inferior in relation to laparoscopy in the examination of peritubal adhesion.

Key words: Hysterosalpingography, laparoscopy, infertility. (SRP ARH CELOK LEK).

JASMINKA BAČEVAC

36320 TUTIN, Sulja Hamzagića 22

Tel.: 020-87-029; 063-8-173-259

на контраста, која се примењује у континуитету, може пре да уклони евентуални отпор који физиолошки проксимални затварачи пружају, него ограничена и мања количина средства. Такође, већа количина контрастног средства адекватно испуни физиолошки већу шупљину материце, „улије“ се у тубе, што није случај с мањом количином контрастног средства.

Анатомске варијације ширине лумена туба могу условити пуњење шире тубе пре него узане тубе, па

се може добити лажни налаз о појави унилатералне проксималне оклузије.

У дијагностици оклузија туба праћених перитубарним адхезијама, лапароскопија се показала моћнијом него хистеросалпингографија [6]. У новије време неки аутори [7] сматрају да хистеросалпингографија нема вредности у откривању перитубарних адхезија.

У анализи патологије туба код наших испитаница, хистеросалпингографија и лапароскопија су по-

казале подударност код 72 жене (51,4 посто). У другим студијама подударност се креће од 15 посто [7], преко 62,5 посто [8], 64,2 посто [2] до 75 посто [9].

Сензитивност хистеросалпингографије у овој студији различита је код разних типова пролазности туба. У другим студијама сензитивност хистеросалпингографије у откривању пролазности креће се од 65 посто [10] до 96 посто [7]. Специфичност хистеросалпингографије у овој студији била је највећа за комбиноване оклузије туба. У литератури ови подаци се крећу од 61 посто [7] до 83 посто [10], што по мишљењу споменутих аутора чини хистеросалпингографију корисним тестом за откривање опструкције туба.

Прилично је висок проценат лажно позитивних резултата. Могући разлог ове појаве је спазам туба. Лажно позитивни налаз хистеросалпингографијом може бити узрокован и полипима ендометријума у пределу отвора туба утеруса.

ЗАКЉУЧАК

На основу свега наведеног могу се донети следећи закључци:

1. Хистеросалпингографија је једноставан метод у испитивању неплодности жена;

2. Хистеросалпингографија и лапароскопија су комплементни методи у испитивању тубарне неплодности;

3. Хистеросалпингографија је инфериорна у односу на лапароскопију у откривању перитубарних адхезија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rajah R, Mc Hugo JM, Obhrai. The role of hysterosalpingography in modern gynecological practice. Br J Radio 1992;65(778):849-51.
2. Trpčevski T. Komparacija dijagnostičke preciznosti između hysterosalpingografije, laparoskopije i histeroskopije u ispitivanju infertilnih žena. Subspecijalistički rad. Medicinski fakultet, Beograd 1993.
3. Cundiff G, Carr BR, Marshburn PD. Infertile couples with a normal hysterosalpingogram. Reproductive outcome and its relationship to clinical and laparoscopic findings. J Reprod Med 1995;40(1):19-24.
4. Mol BW, Swart P, Bossuyt PM et al. Reproducibility of the interpretation of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology. Hum Reprod 1996;11(6):1204-8.
5. Grabiec M, Szymanski W, Ludwikowski G et al. HSG usefulness in diagnosing infertility. Ginek Pol 1994;65(3):121-4.
6. Majstorović J. Komparativne vrednosti hysterosalpingografije i celioskopije u dijagnostici opstrukcionog steriliteta u žena. Magistarski rad. Medicinski fakultet, Beograd 1984.
7. Letterie GS, Haggerty MF, Fellows DW. Sensitivity of hysterosalpingography after tubal surgery. Arch Gynecol Obstet 1992;251(4):175-80.
8. Adelusi B, al Nuaim L, Makanjuola D et al. Accuracy of hysterosalpingography and laparoscopic hydrotubation in diagnosis of tubal patency. Fertil Steril 1995;63(5):1016-20.
9. De Muylder X. Role of hysterosalpingography in the evaluation of infertility in Black Africa. Med Trop Mars 1995;55(2):160-4.
10. Swart P, Mol BW, Van der Veen F et al. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta analysis. Fertil Steril 1995;64(3):486-91.

Рукопис је достављен Уредништву 20. IV 2000. године

ПОВРЕДЕ МЕКИХ ТКИВА ВРАТА

Милан СТАНКОВИЋ¹, Александар МИЛИЧИЋ¹, Мирослав МИЛАНКОВ¹,
Драган САВИЋ¹, Васо КЕЦОЈЕВИЋ²

1. Клиника за ортопедску хирургију и трауматологију Института за хирургију Клиничког центра,
Нови Сад; 2. Служба хитне медицинске помоћи Дома здрвља, Нови Сад

КРАТАК САДРЖАЈ: Испитивано је 35 болесника који су у периоду 1988-1998. године задобили повреду меких ткива врата и били амбулантно лечени на разне начине. Потпун дијагностички и терапијски протокол примењен је код 13 болесника. Циљ је био упоредити њихово иницијално стање са стањем при контролном прегледу у светлу примењене терапије. Резултати су показали да се осам болесника (23 посто) жалило на изражен бол у врату, 25 (71 посто) на ограничену покретљивост врата, и на неуролошке симптоме 17(49 посто). Знаци остеохондрозе изолованог нивоа и нестабилности дисколигамената примећени су код једне петине испитаника. Своје стање је описивало као озбиљно 24 болесника (69 посто). Мекоткивне повреде кичме врата, мада се сматрају „лаким“, услед неадекватног лечења могу оставити теже последице које умањују квалитет живота болесника, па је њиховој дијагностици и лечењу потребно адекватно приступити.

Кључне речи: кичма врата, мекоткивна повреда, лечење. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Мада се сматрају лаким, повреде меких ткива или дисторзионе повреде кичме врата могу за собом оставити теже последице, као што су хроничан бол, ограничена покретљивост врата и, неретко, неуролошки испади. Током више година после повреде код знатног броја оваквих болесника опште стање се не побољшава, већ остаје непромењено или се чак и погоршава. На тај начин може се развити знатна инвалидност и умањити опште животне и радне активности човека [1-3].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се прикаже стање врата код болесника с претрпљеном дисторзионом повредом после вишегодишњег надгледања болесника и да се упореди њихово иницијално стање са стањем при контролном прегледу.

МЕТОД РАДА

Од 47 болесника, који су у периоду 1993-1998. године задобили повреду меких ткива врата и били лечени на Институту за хирургију Клиничког центра у Новом Саду, контролисано је и испитивањем обухваћено 35. Мушкараца је било 21 (60 посто), а жена 14 (40 посто). Старост болесника кретала се између 16 и 55 година (у просеку 38). Болесници су повређивани најчешће у саобраћајном удесу (28 болесника или 80 посто) и приликом спортских активности (три или 9 посто), док су се по два болесника повредила падом с висине и ударом терета у главу (6 посто). Испитивање је обухватало анкетисање болесника о симптомима и начину лечења. Посебна пажња усмерена је на постојање и интензитет бола у врату, његову локализацију и ирадијацију према опште прихваћеним параметрима Мек Гиловог система бодовања [4].

Клинички су мерени покрети врата, при чему је смањеност физиолошких покрета градуисана као лакша, средње тешка или тешка. У неуролошком статусу нотирани су симптоми и знаци оштећења нервних коренова или кич-

мене кождине. Стандардним и динамичким нативним радиографијама утврђивани су знаци нестабилности дисколигамената [5]. На крају, од испитаника тражио се податак о процени тежине тегоба, узимајући у обзир општи квалитет живота и свакодневне активности. Сви болесници иницијално су третирали амбулантно, под дијагнозама „*Whiplash injury*“, „*Distorsio coli*“, „*Hyperflexio coli*“ или „*Hyperextensio coli*“. Код 15 (43 посто) болесника у терапијске сврхе примењено је само аналгетичко средство, код њих 18 (54 посто) постављен је меки оковратник, док су два болесника (6 посто) у циљу лечења добили гипсани оковратник. После просечно двонедељног (1-6 недеља) ношења имобилизационог помагала њих укупно 13 (37 посто) упућено је на даље физикално лечење. Просечно време надгледања болесника износило је 3,5 године (1-6 година).

РЕЗУЛТАТИ

Бол у врату

Анализа бола у врату дата је у табели 1.

Клинички преглед

Ограничена покретљивост врата била је код укупно 25 болесника. Резултати су приказани графиконом 1. Лако ограничена покретљивост била је безболна, средње ограничена покретљивост праћена је болом при максималној амплитуди покрета, док је код тешког ограничења постојао изражен спазам мускулатуре врата.

Неуролошки статус

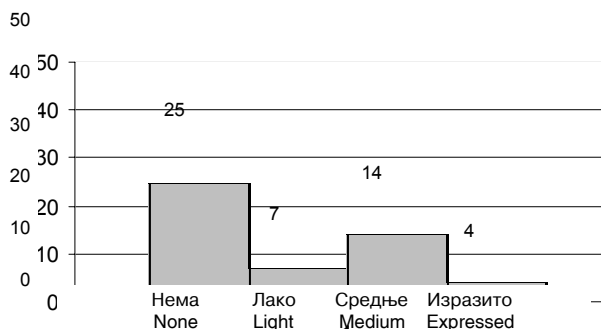
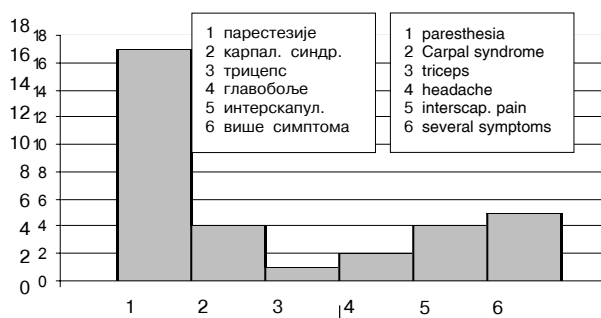
Неуролошки статус представљен је графиконом 2. Парестезије руку дерматомалне дистрибуције забележено је готово код половине испитиваних особа (47 посто).

При томе, на обостране парестезије жалило се њих десет (29 посто), а на једностране седам (20 посто). Повремене парестезије је приметило 14 болесника (40 посто), а сталне три 3 (9 посто). Од 14 болесника, с повременим парестезијама, удружени

ТАБЕЛА 1. Интензитет бола у врату (у %)

TABLE 1. Pain intensity in the neck (%)

Безболност - None	34
Лак - Light	43
Осредњи - Medium	14
Снажан - Severe	9

Графикон 1. Ограничење покретљивости врата (у %)
Graph 1. Limited mobility of the neck

ГРАФИКОН 2. Неуролошки статус при контролном прегледу

Graph 2. Neurologic finding at control examination

знаци синдрома карпусног тунела откривени су код четири (11 посто), а ослабљен рефлекс мишића трицепса код једног болесника (3 посто). Интерскапуларни бол забележен је код четири болесника (11 посто). На главобољу су се, као на изоловани симптом, жалила два болесника (6 посто), а на истовремени бол у врату, парестезије и бол у леђима пет болесника (14 посто).

Радиографско испитивање

Иницијалне радиографије учињене су само код десет (29 посто) болесника, те упоређивање иницијалног и финалног стања у већини случајева није било могуће. На контролним радиографијама знаци вишестажне остеохондрозе врата забележени су

ТАБЕЛА 2. Тежина тегоба при контролном прегледу

TABLE 2. Gravity of discomfort at control examination

Тежина тегоба Gravity of discomfort	Број - Но. (%)
Асимптомски - Asymptomatic	11 (31)
Средње изражене - Medium	17 (48)
Изражене - Expressed	5 (14)
Неиздрживе - Unbearable	2 (6)

код 17 испитаника (49 посто), док је код четири (11 посто) уочена остеохондроза изолованог нивоа. Знаци дисколигаментне нестабилности примећени су код три болесника (9 посто). Два болесника с нестабилношћу дисколигамената касније су морали бити хируршки оперисани због сталног бола и развоја неуролошког дефицита. Њима је учињена задња стабилизација оштећеног вертебралног сегмента трансартикуларно фиксираним парним плочама, по модификованом методу Рој-Камил [16].

Сумација шетоба

Анамнестички подаци о тежини тегоба, према Мак-Гиловом систему бодовања наведени су у табели 2.

ДИСКУСИЈА

Већи број аутора потврђује да повреде меких ткива врата могу дати перзистирајуће симптоме [1-3, 6, 7, 12]. Они обавештавају да се од свих болесника, који су повредили врат у саобраћајном удесу, 35 посто жали на дуготрајне болове у врату, који им и после више година од повреде ограничавају животну активност [3]. Гарган и Банистер [2] наводе да се само 12 посто болесника потпуно опоравило и било без симптома после десет година од повреде, док Скварџе (Squires) и сарадници [8] наводе податке да се чак код 28 посто болесника клиничко стање погоршало после више година од повреде. Најчешћи заостали симптом у раду Гаргана и Банистера [2] био је бол у врату, код 74 посто болесника. Други аутори у својим радовима наводе податке о заосталом болу у врату код 64 посто [9], односно код 98 посто [1], до код 100 посто [10] болесника. Резултати истраживања из овог рада уклапају се у резултате већине споменутих истраживача. Норис (Norris) и сарадници [9] примећују да болесници с објективним неуролошким знацима и укоченошћу врата чешће изнесе сталне симптоме, али не налазе јасну корелацију интензитета и трајања бола. Више студија говори о томе да је тешко објективно описати природу ових симптома [25]. Мак Наб (McNab) [11] за ове неуролошке симптоме наводи мишљење болесника да су више „досадни“ него онеспособљавајући. Дугогодишњи бол у врату, уз неуролошка оштећења, према неким ауторима [8], може довести и до психичке промене код болесника и тако додатно умањити квалитет његовог живота.

Неуролошка симптоматологија примећена код готово половине броја испитаника у овом раду уклапа се у објављене резултате других истраживача [2, 9, 10, 14, 15], док трећина асимптомских представља нешто мањи број и делимично се може објаснити чињеницом да је знатан број болесника неадекватно лечен, тј. без икакве имобилизације и каснијег физикалног третмана. Истим аргументима образлаже се и нешто већи број сопствених болесника с израженим и неиздржљивим тегобама - њих седам или 20 посто. Код тих болесника врло вероватно је реч о оштећењу интервертебралног диска, који је дискографијом или магнетском резонанци-

SOFT TISSUE INJURY OF THE NECK

M. STANKOVITSH¹, A. MILICHITSH¹, M. MIANKOV¹, D. SAVITSH¹, V. KECOJEVITSH²

1. Clinical Centre, Institute for Surgery, Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Novi Sad; 2. Health Centre, Emergency Service, Novi Sad

Thirty five patients were examined. All had soft tissue spinal cord injury and were not treated in a hospital. Complete diagnostic and therapeutical protocol was carried out only for 13 patients. The goal was to compare their initial condition with condition after the control examination after the therapy. Results showed that 8 patients (23%) suffered from pain in the neck, 25 (72%) had limited neck mobility, and 17 (49%) manifested neurological symptoms. Signs of osteochondrosis at isolated spinal levels and dyscoligamentary instability were noted in one fifth of the observed patients. In 24 patients

(69%) the condition was defined as „serious“. Although soft tissue spinal cord injuries are considered as „light“ injuries, they can cause serious consequences that reduce the quality of patient's life due to inadequate treatment. From that point of view, a serious approach to diagnosis and treatment is necessary.

Key words: Neck, soft tissue injury, treatment. (SRP ARH CELOK LEK).

јом морао бити идентификован, а једини успешни начин лечења би, према искуствима Славковића [20], као и других хирурга [21, 22, 24], требало бити предња спондилодеза оштећеног вертебралног нивоа. Број оваквих случајева се у радовима других аутора креће између 6 и 12 посто. Дегенеративне промене кичме врата после дисторзионих повреда се, према подацима из литературе [9, 10], виђају код 42 посто повређених особа, што је за око 20 посто мање од резултата добијених овом студијом. Образложење такве разлике могло би бити у већој просечној старости болесника обухваћених овом студијом и, делимично, услед неадекватног третмана одређеног броја испитаника. Треба нагласити да су резултати иницијалних радиографија негативни у већини случајева повреда „whiplash“, па тако и у овој студији, а да се на контролним снимцима често уочава осификација на предњим деловима повређених пршљенова, где је постојао превртебрални хематом. То је важно с аспекта судскомедицинског вештачења ових повреда [20, 23]. Јасна веза радиографског погоршања с погоршањем клиничког налаза може се наћи само у случајевима са знацима нестабилности дисколигамената, као и код болесника са старим спондилозним променама на кичми врата, слично налазима других аутора [17-19]. Разумљива је повезаност тежине тегоба с интензитетом бола, што одговара и налазима других испитивача [9, 17-19, 26].

ЗАКЉУЧАК

Иако се сматрају лаким, повреде меких ткива врата могу довести до хроничног бола и укочености врата, па и неуролошког оштећења, што може знатно нарушити квалитет каснијег живота болесника. Да би се максимално смањила могућност настанка

ових последица треба пажљиво приступити дијагностици и лечењу дисторзионих повреда врата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hohl M. Soft-tissue injuries of the neck in automobile accidents. *J Bone Joint Surg [Am]* 1974;56-A:1675-82.
2. Gargan MF, Banister GC. Long-term prognosis of soft-tissue injuries of the neck. *J Bone Joint Surg (B)* 1990;72-B:901-3.
3. Parmar HV, Raymakers R. Neck injuries from rear impact road traffic accidents: prognosis in persons seeking compensation. *Injury* 1993;24:75-8.
4. Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-99.
5. White AA, Pawabi MM. Clinical instability of the spine. In: Evarts C. *Surgery of the Musculoskeletal System*. Churchill, Livingstone 1983;4:219-44.
6. Robinson DD, Cassar-Pullicino VN. Acute neck sprain after road traffic accident: a long term clinical and radiological review. *Injury* 1993;24:79-82.
7. Deans GT, Magalliard JN, Kerr M, Rutherford NJH. Neck sprain - a major cause of disability following car accidents. *Injury* 1987;18:10-20.
8. Squires B, Gargan MF, Banister GC. Soft-tissue injuries of the cervical spine 15-year follow up. *J Bone Joint Surg (B)* 1996;78:955-7.
9. Norris SH, Njatt I. The prognosis of neck injuries resulting from rear-end vehicle collisions. *J Bone Joint Surg [Br]* 1983;65B:608-11.
10. Schutt CH, Dohan FC. Neck injury to women in auto accidents. A metropolitan plague. *JAMA* 1968;206:2689-92.
11. McNab I. Acceleration injuries of the cervical spine. *J Bone Joint Surg [Am]* 1964;46-A:1797-9.
12. Gotten N. Survey of one hundred cases of whiplash injury after settlement of litigation. *JAMA* 1956;162:865-7.
13. Gay JR, Abbott KH. Common whiplash injuries of the neck. *JAMA* 1953;152:1698-704.
14. Farbman AA. Neck strain: associated factors. *JAMA* 1973;223:1010-5.
15. Hohl M. Soft tissue injuries of the neck. *Clin Orthop* 1975;109:42-9.
16. Roy-Camille R. *Rachis traumatiques neurologique. 3e journee d'orthopedie de la Pitie*. Mason, Paris 1983.
17. Miličić A, Jovanović A, Milankov M, Savić D, Stanković M. Mogućnosti procene udaljene prognoze bolesnika s „Whiplash“ sindromom. *Med Pregl* 1994;(9-10):341-3.
18. Friedenberg ZB, Miller NJT. Degenerative disc disease of the cervical spine: A comparative study of asymptomatic and symptomatic patients. *J Bone Joint Surg (Am)* 1963;45:1171-8.
19. Greenfield J, Ilfeld FNJ. Acute cervical strain evaluation and short term prognostic factors. *Clin Orthop* 1977;122:196-200.
20. Slavković S. Povrede vratne kичме. U: Banović D (ured.). *Traumatologija koštano-zglobnog sistema. Dečje novine* 1989;229-58.
21. Algers G, Pettersson K, Hildingsson C, Toolanen G. Surgery for chronic symptoms after whiplash injury. *Acta Orthop Scand* 1993;64:654-6.

22. Pennie BH, Agambar LJ. Whiplash injuries: A trial of early management. *J Bone Joint Surg (Br)* 1990;72:277-9.
23. Radanov BP, Sturzenegger M, Di Stefano G. Long-term outcome after whiplash injury: A 2-year follow-up considering features of injury mechanism and somatic, radiological and psychosocial findings. *Medicine* 1995;74:281-97.
24. Scientific Monograph of the Quebec Task Force on Whiplash. Associated disorders: Redefining „whiplash“ and its management. *Spine* 1995;20(Suppl):8.

25. Simić P. Bolesti kičme. Obeležja, Beograd 1999;141-70.
26. Simić P. Bolesti kičme. Obeležja, Beograd 1999;355-408.

MILAN STANKOVIĆ

21 000 Novi Sad, Šekspirova 3, stan 55

Tel.: 021/468-273

Рукопис је достављен Уредништву 24. III 2000. године

ВЕСТИ

СТО ДВАДЕСЕТ ПЕТ ГОДИНА ДРУШТВА ЦРВЕНОГ КРСТА СРБИЈЕ

Годишњица оснивања Црвеног крста Србије на свечан начин обележена је у Крагујевцу 26. октобра 2001. године. Крагујевцу је припала част да ову годишњицу обележи због тога јер је у Крагујевцу основан и први одбор Црвеног крста у Србији. Било је то у исто време када се „састао јавни збор грађана београдских 25. јануара ов. год.“ (1876. Ж. В.) и основао „главно српско друштво за приватну помоћ рањеницима и болесницима у време рата“, како стоји записано у прогласу драгим „суграђанима“ од 2. фебруара 1876. године, с потписом председника Главног одбора, архиепископа београдског и митрополита српског Михаила. Одбор Црвеног крста у Крагујевцу основан је у исто време када и „Главни одбор“ после говора доктора Владана Ђорђевића, који је одржан „у Грађанској касини“ у Београду 8. јануара 1876. године, позивајући грађане „да се у Србији оснује једна мрежа од дружина и одбора, који би у мирно време спремали све оно што треба рањеницима и болесницима у ратно доба“.

Одбор Црвеног крста у Крагујевцу основан је у време политичких сукоба у земљи, везаним за демонстрације познате под именом „Црвено барјаче“. Била је то иницијатива угледног крагујевачког трговца Јована Спалајковића, оца нашег дугогодишњег министра спољних послова Мирослава Спалајковића. Окупивши групу грађана припремио је оснивачку скупштину и поднео статут, после чега је изабран први Одбор друштва у Србији.

Оснивање Друштва у Крагујевцу дало је повода за покретање добротворног рада, тако да је „прва престоница Србије“ постала и престоница „хуманитарног дела“, тог „најлепшег и најплеменитијег дела човечанства“, како је у то време говорио кнез Милан. Записи из прошлости говоре нам да су велике заслуге за рад Друштва црвеног крста имали лекари, а на првом месту др Илија Коловић, доајен крагујевачких лекара и сенатор, што је тадашњи Црвени крст у Крагујевцу довело до највиших остварења хуманитарног рада за ондашње прилике. Тада се говорило да је „Друштво црвеног крста Крагу-

јевца оставило дубок траг, не само у Крагујевцу, него и у целој земљи.“

О активностима Црвеног крста Крагујевца писале су новине у та давна времена. Странице ових новина биле су препуне написима о добротворним активностима широм Србије.

Бесега

Добротворне активности Црвеног крста проводиле су се у оквиру нарочитих приредби, које су означаване као *бесега*, јер су почињале говором, који је био посвећен Црвеном крсту и „хуманости“. *Бесега* су одржавали грађани, организације жена, ученици школа и радници наших првих фабрика.

Тако су, 18. фебруара 1878. године, приредили „беседу у корист Црвеног крста радници крагујевачке фабрике, у којима тече чиста српска крв, чији осећаји не могуше остати према позиву Црвеног крста, који беше управљен на све Србе за помоћ рањеницима.“ Најчувенија *бесега* одржана је у Крагујевцу на Срећење 1878. године. Говор који је том приликом одржао Крсман Паштровић, професор гимназије, у целини су пренеле Српске новине на првим страницама у два узастопна броја листа. Била је то права „ода човекољубљу“ у којој говорник најпре одаје признање грађанима „за њихова вредна прегнућа на пољу хуманитарног рада, тако узвишеног позива, јер тако доприносе новом сјају Крагујевцу, тој првој престоници Србије“, а све то у настојању да Крагујевац значи и као „престоницом хуманитарног дела.“

У време када „свест, која се код нас за ствар општу од дана на дан све више развија“ Паштровић истиче да се „у развитуку љубави и човекољубља огледају све поруке живота, било појединца или појединих народа, или њихове укупности, човечанства.“ То све закључује поруком Крагујевчанима да онда „када сви помажу срећи свију, слава је и величина народа најизвеснија.“

Ове речи изречене пре више од 120 година имају и данас свој „сјај и значење.“ Нису изгубиле свој смисао, али зато оваквих речи и „беседа“ нема у наше доба. Било је то пре 125 година, када се, према записима судећи, цео народ сврстао под „белу заставу с црвеним крстом.“

Жарко Вуковић

МУЛТИПЛА ЛОКАЛИЗАЦИЈА ТУМОРА ПОРЕКЛА ШВАНОВИХ ЋЕЛИЈА

Зоран МИЛУТИНОВИЋ¹, Маријана ВИДОЈЕВИЋ¹, Зоран ТРИФКОВИЋ¹,
Мирослав БУРГ¹, Иво БЕРИСАВАЦ², Сања МИЛЕНКОВИЋ³

1. Служба за оториноларингологију са максилофацијалном хирургијом и цервикалном патологијом Клиничко-болничког центра „Земун“, Београд; 2. Служба за неурохирургију Клиничко-болничког центра „Земун“, Београд; 3. Служба за патологију Клиничко-болничког центра „Земун“, Београд

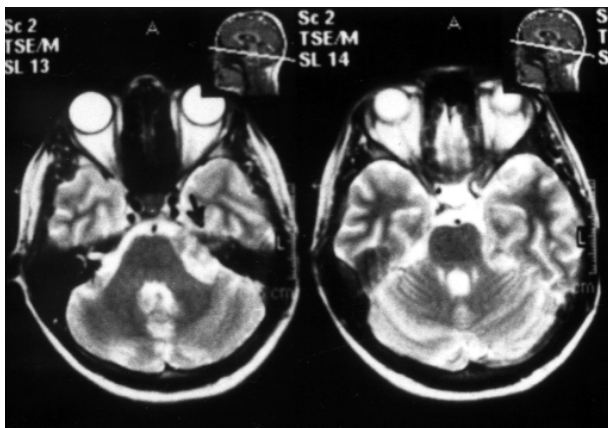
КРАТАК САДРЖАЈ: Неурофиброматоза (фон Реклингхаузендова болест) раније је сматрана јединственом болешћу, али данас се зна да је реч о две клинички и генетски различите болести. Много чешћи облик, раније познат као периферни, данас је означен као неурофиброматоза, тип један, док је ређи облик означен као неурофиброматоза, тип два (билатерални акустички неурофибром). У раду је приказана болесница, 30 година стара, с туморима следећих локализација: 1) леви понтоцеребеларни угао; 2) леви форамен југуларе; 3) предњи део канала кичме; 4.) мека ткива врата, десно; 5) фалкс церебри. Тумор врата је у целини одстранио хирург-оториноларинголог, остале туморе је оперисао неурохирург, изузев тумора фалкса церебри. Наведени су дијагностички и терапијски проблеми у третману ове болеснице с дуготрајном промуклошћу и отежаним гутањем.

Кључне речи: неурофиброматоза-тип два. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Приказ болеснице

Болесница, стара 30 година, из унутрашњости, примљена је на наше одељење због тумефакта на врату десно, промуклости, отежаног гутања, повремених вртоглавица, главобоља и болова у врату, слабости леве и трњења десне руке. Из анамнезе сазнајемо да болест почиње 1988, када се изненада јавила промуклост, због чега се болесница јавила специјалисти оториноларингологу који је дијагностиковао парализу нерва рекуренса, лево. Урађени су пасажа једњака и рендгенски снимак медијастинума који нису показали патолошке промене, те је од стране оториноларинголога ово стање схваћено као вирусна инфекција и саветовано је да се неко време сачека. Лекар опште праксе уочио је и мањи тумефакт на врату, десно, али природа тумефакта није разјашњена. У наредном периоду јавља се отежано гутање и слабост леве руке, коју није могла да дигне изнад главе. Године 1990. је због промуклости поново упућена оториноларингологу, који је у леву глашницу имплантисао алопластични материјал. До 1996. нема значајнијег погоршања болести. Марта 1996. болесница се самоиницијативно јавља у Центар за хипербаричну медицину, који прихвата третман парализе живца рекуренса, али тражи да се претходно учини рендгенски снимак кичме врата и електроенцефалограм, с обзиром на повремене губитке свести који су се јављали још од периода средње школе. Рендгенски снимак кичме врата није показао патолошке промене, а у електроенцефалограму је регистрована дискретна фокусна специфична активност, лево темпорално и позади, те је болесница хоспитализована на неуролошком одељењу регионалног здравственог центра у циљу испитивања, а и с обзиром на појаву јаке главобоље иза левог ува и слабости ногу. Неуролошким прегледом је констатована парализа нерва хипоглосуса, лево, слабија контракција платизме, десно, живљи мишићни тетивни, а нижи кожни тетивни рефлекси, десно. Прегледом очног дна, као и имуноелектрофорезом ликвора, нису нађене патолошке промене. Током боравка на овом одељењу консултован је оториноларинголог, који је открио тумефакт у епифаринксу те је урађена киретажа; патохистолошка анализа није показала патолошке промене. Болесница је отпуштена с неуролошког одеље-

ња под дијагнозом *Syndr. trunci cerebri*, без разјашњења етиологије, уз предлог да се учини компјутеризована томографија ендокранијума, који осим хипердензне зоне у пределу фалкса, која се не мења после инјичирања контраста, није показао друге промене. Природа ове описане промене није објашњена, али је саветовано да се по потреби понови испитивање компјутеризованом томографијом. Терапија није предложена. У наредном периоду, 1996. и током 1997. године, настаје нагли раст тумефакта на врату, те је по предлогу консултанта из Београда послата на наше одељење, у мају 1997. године. До тог периода, природна ниједне од наведених тегоба није разјашњена. Из анамнезе смо добили податке о раније наведеним тегобама. Оториноларинголошким прегледом је потврђен тумефакт испод угла мандибуле, десно, величине око $5 \cdot 4$ cm, јасно ограничен, фиксиран за подлогу, без промена коже, парализа нерава хипоглосуса, рекуренса и акцесоријуса, лево, као и суспектан тумор епифаринкса. Резултати лабораторијских анализа нису показали значајна одступања. Учињен је преглед врата ултразвуком 05.05.1997, који показује нехомогену промену, дијаметра $5 \cdot 4 \cdot 3$ cm, неравних и неправилних ивица, која лежи испред артерије каротис комунис и рачве артерије каротиде. Учињена је поновна киретажа тумефакта епифаринкса, а патохистолошки препарат је одговарао лимфоидном ткиву, без знакова малигнитета. Одлучили смо се на биопсију тумефакта врата. Међутим, због положаја иза великих крвних судова и макроскопског изгледа тумора (беличаст, чврст, јасно ограничен), што није одговарало налазу добијеном прегледом ултразвуком, биопсија није учињена, а болесница је упућена на преглед нуклеарном магнетском резонанцијом. Овај преглед ендокранијума и врата урађен је крајем маја 1997. године и нађена су три тумора различите локализације: 1) у левом понтоцеребеларном углу постоји мекоткивна зона која се шири у унутрашњи слушни ходник, испуњавајући га у целисти и лако компримујући стабло мозга (Слика 1-2); 2) у предњем делу канала кичме, у нивоу C₂-C₄, интрадурално, екстремедурално налази се велика, овална мекоткивна формација нехомогене структуре, која компримује припадајући део медуле спиналис, потискујући је према дорзално и лево (Слика 3); 3) у меким ткивима врата



СЛИКЕ 1 и 2. У левом понтоцеребеларном углу је мекоткивна зона која се шири у унутрашњи слушни ходник испуњавајући га у целости и лагано компримујући мождано стабло

FIGURE 1 and 2. In the left pontocerebellar angulus there is a soft-tissue zone which spreads into the internal acoustic meatus slightly compressing the brain trunci

налази се мекоткивна формација, смештена иза десног стерноклеидомастоидног мишића, јасно ограничена, нехомогене структуре, која потискује дисајни пут улесво. Ова формација се прати од нивоа C_2 до C_7 (Слика 4). У закључку се истиче да је могуће да је у питању мултипли неурофибром. После добијеног налаза магнетске резонанције, а уз консултацију неурохирурга, болесницу преводимо на неурохируршко одељење где је у јуну 1997. године урађена ламинектомија с ектирпацијом тумора спиналног канала, јер је у то време ова локализација тумора највише угрожавала болесницу, с обзиром да је постојао пирамидни дефицит, десно. Интраоперационо је нађен, субарахноидно, тумор жилаве конзистенције чији је један део после ектирпације остаје на вентралној страни медуле, јер би потпуно одстрањење сигурно довело до тешких неуролошких испада. Патохистолошки налаз: тумор порекла Шванових ћелија. Другом операционом акту се приступило у септембру исте године, после налаза компјутеризованом томографијом мозга којом је потврђен раније описани тумор понтоцеребеларног угла и слична промена на фалксу, први пут описана 1996. године. Преоперационим неуролошким прегледом је потврђена хемипареза десне половине тела, несигурнији ход него раније и повлачење парализе нерва аксесоријуса, лево, а аудиолошким прегледом је констатована перцептивна лезија слуха до 60 dB, лево. Интраоперационо се, међутим, поред тумора левог понтоцеребеларног угла, промера око 1 cm, који је одстрањен уз максимално очување нервних структура (VII и VIII), налази на тумор форамена југуларе, који због чврсте адхеренције за доњу групу нерава (IX, X и XI) није могао бити одстрањен у целини. Постооперационо се јављају знаци парализе нерва фаџијалиса, лево, што је према медицинској литератури честа постооперациона компликација [1]. Патохистолошки налаз: тумор порекла Шванових ћелија. У јануару 1998. године бива поново примљена на оториноларинголошко одељење ради хируршке операције тумефакта десне стране врата. Урађен је контролни преглед ендокранијума магнетском резонанцијом, која није показала знаке рецидива процеса у левом понтоцеребеларном углу. Преоперационо је поновљен ехограм врата који показује тумор раније описаних ехогених одлика, нешто већих димензија, 7×4 cm, иза десне артерије каротис комунис и њене рачве. Приступа се хируршком уклањању тумефакта врата, а интраоперационо откривамо да се тумор налази између васкуларне ложе и нерва вагуса у

дубини. После отварања танке овојнице, ектирпацијом тумор у целини, а део капсуле према нерву не одстрањујемо, с обзиром на могућност да је капсула у континуитету с нервом глосифарингеусом или вагусом (Слика 5).

Патохистолошким анализом је утврђено да су у свим случајевима били у питању тумори порекла Шванових ћелија (шваном, неурофибром) и да је за прецизну диференцијацију потребно бојење препарата протеином S-100.

У постооперационом току је потврђена хемипареза, десно, али у лакшем степену, уз побољшање хода, парализа нерава рекуренса и хипоглосуса, лево, добро опште стање. Ехографија абдомена - б.о. Аудиограм је показао угашен слух, лево, а офталмолошки преглед лагофталмус и ширу зеницу, лево. Испитивањем сензитивних евоцираних потенцијала регистровани су знаци посткомпресивне мијелопатије и пролазност асцендентних сензитивних евоцираних потенцијала - без особености, аудитивни евоцирани потенцијали, левострано - изостанак одговора [1]. После два физикална третмана настаје благо клиничко побољшање функције нерва фаџијалиса. Болесница је отпуштена с одељења с тим да се јави на контролни преглед за шест месеци, с контролним налазом прегледа нуклеарном магнетском резонанцијом.



СЛИКА 3. У предњем делу кичменог канала, у нивоу C_2 - C_4 , интрадурално, екстрамедуларно, налази се велика, овална мекоткивна формација, нехомогене структуре, која компримује припадајући део медуле спиналис, потискујући је према дорзално и лево

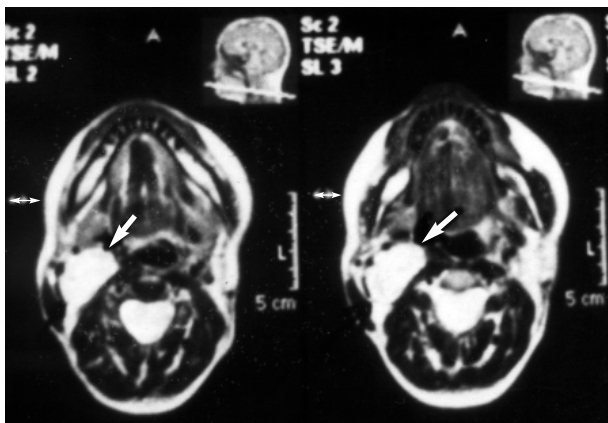
FIGURE 3. In the anterior part of the spinal canal at the level of C_2 - C_4 , there is a large, intradural, extramedullar, oval soft-tissue formation, of unhomogenous structure, compressing the medulla spinalis, pushing it backwards

Неурофиброматоза - фон Реклингхаузенова болест

Неурофиброматоза, такође позната као фон Реклингхаузенова болест, према аутору који је први описао 1882. године, сматрана је раније јединственом болешћу али данас је познато да је реч о две клинички и генетски различите болести. Много чешћи облик, познат раније као периферни, данас је означен као неурофиброматоза, тип један, док је ређи облик означен као неурофиброматоза, тип два (билатерални акустички неурофибром).

Неурофиброматоза, *тип један*, је често генетско обољење које захвата једно новорођенче на сваких 2500-3000 живорођених.

Класична клиничка слика, препознатљива на први поглед, с типичним кожним хиперпигментацијама и нодусима, заправо одговара овом типу. Код

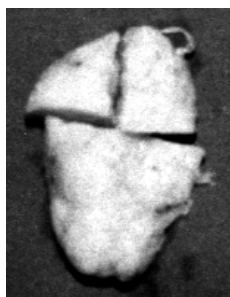


СЛИКА 4. У меких ткивима врата (означено стрелицом) налази се мекоткивна формација, смештена иза десног стерноклеидомастоидног мишића, јасно ограничена, нехомогене структуре, која потискује дисајни пут улево. Ова формација се прати од нивоа C₂-C₄

Figure 4. In the soft tissue of the neck (marked with an arrow) there is a soft-tissue formation localized behind the right sternocleidomastoid muscle, clearly defined, of unhomogenous structure, pushing the airway to the left. This formation is observed along the level of C₂-C₄

свега 50 посто болесника у породици оболели су и други чланови, те они с негативном породичном анамнезом у овом смислу представљају спонтане мутације гена [2]. Болест је везана за ген, смештен поред центромера 17. хромозома и представља један од највећих хуманих гена [2]. Одговоран је за кодирање протеина, познатог под називом неурофибрин, који се налази у свим ткивима, вероватно важан за регулацију умножавања (раста) ћелија.

Клиничка слика код типичних болесника од неурофиброматозе, тип један, постаје евидентна првих година живота када се развију мрље тзв. *café-au-lait*. Ове пигментисане макуле личе на пеге (*freckle like*), посебно у раном стадијуму, када су мале. Типично је да оне постају много веће и тамније с годинама и појављују се углавном на покривеним деловима тела. Мрље су различите величине, од једног или два милиметра до више центиметара, а по боји, од светле до тамносмеђе („кафе о ле“) и ретко су удружене с неким другим патолошким стањем. Једна од најтипичнијих локација ових мрља је аксила, али се могу наћи и у другим интертригинозним зонама (нпр., испод дојки, у препонама). Мрље „*freckle like*“ или дифузна пигментација аксила или других интертригинозних предела, као и мале округле беличасте мрље, типичне су и скоро патогномоничне за ову болест. Код 10 посто нормалне популације налази се једна или више мрља овог типа. Међутим, свака особа с више од шест оваквих мрља, од којих су неке пречника преко 1,5 cm, скоро увек јесте особа оболела од фон Реклингхаузенове болести. У групи од 223 болесника с неурофиброматозом, код 95 посто је постојала најмање једна мрља, а код 78 посто више од шест великих мрља [2]. Патохисто-



СЛИКА 5. Тумор врата, одстрањен у целини

FIGURE 5. Tumour in the neck, removed completely

лошки, ове мрље се одликују повећаном количином меланинског пигмента у базалном слоју епидерма. Пигмент може бити у облику циновских меланозома (макромеланозоми), што је одлика која је искоришћена за хистолошко разликовање од других пигментисаних лезија. Пошто се број ових мрља повећава с годинама живота, а налазе се код преко 90 посто болесника с неурофиброматозом, број ових мрља је стога значајан за постављање дијагнозе. Не само да ове лезије наговештавају почетак болести, већ код старијих особа често указују на облик и тежину болести. На пример, код болесника с мало мрља *café-au-lait* често је (1) касни почетак палпабилних неурофиброма, (2) локализација неурофиброма у једном сегменту тела, или (3) неурофиброматоза-два. Неурофиброми, друга важна одлика ове болести, појављују се углавном за време детињства или адолесценције после мрља *café-au-lait*, али се могу видети и на рођењу или се појављују у касном адултном добу. Необични симптоми су у вези с појавом ових тумора у разним органима, укључујући систем гастроинтестинума, апендикс, ларинкс, крвне судове и срце. Тумори су обично спорорастући. Убрзан раст је примећен за време трудноће и у пубертету. Изненадно увећање лезије указује на малигну алтерацију. Поред периферних неурофиброма, код болесника с неурофиброматозом-један такође се могу развити разни тумори централног нервног система (оптички глиоми, астроцити и др.), те симптоми и знаци зависе од локализације тумора. Акустички неурини, типичан за неурофиброматозу-два, фактички се никад не среће код болесника с неурофиброматозом-један. Необичне, светле лезије могу се наћи помоћу метода снимања T2w нуклеарне магнетске резонанције у мозгу (базалним ганглијама, таламусу, хипоталамусу, мозданом стаблу и церебелуму) код 74 посто болесника у групи испитаника с неурофиброматозом, тип један [2]; природа њихове болести није јасна, али је вероватно реч о хамартомима. Пигментни хамартоми ириса (нодуле Липш) налазе се код

више од 90 посто болесника с неурофиброматозом-један, а не налазе се код болесника с неурофиброматозом, тип два, ни код нормалних појединаца. Скелетне ненормалности постоје код скоро 40 посто болесника с овом болешћу. Оне обухватају цисте у костима, патолошке фрактуре, псеудоартрозе, дефекте костију кранијума с пулзирајућим егзофталмусом (дисгенеза сфеноидних костију), унилатералне малформације орбите, хипертрофије кости. Од осталих ненормалности могу се јавити рани пубертет, сколиоза, синингомјелија, општећења интелекта и др. Извесни тумори, укључујући неурилемоме, феохромоцитоме, ганглионеуроме, нефробластоме и леукемија, забележени су у овој болести.

Неурофиброматоза, тип два, знатно је ређе обољење од неурофиброматозе, тип један, захвата јед-

ну на 50 000 особа. Болест се наслеђује аутозомно доминантно и везана је за маркер *DNA* на 22. хромозому, који кодира протеин познат као мерлин, хомолог протеинима који играју улогу у везивању мембране ћелије за интрацелулни матрикс. Мутација тумор-супресорског гена на 22. хромозому узрокује вестибуларни шваном. До 1998. године откривене су 33 јединствене мутације [1, 3, 4], по неким ауторима 36 [5], али је показано да је варијабилност фенотипа узрокована и другим факторима [6]. Болест се обично појављује у адолесценцији или раном адултном

ТАБЕЛА 1. Дијагностичка мерила за неурофиброматозу, тип један

TABLE 1. Diagnostic criteria for neurofibromatosis, type one

Неурофиброматоза 1 је дијагностикована код особе која има два или више следећих мерила: <i>Neurofibromatosis 1 is diagnosed in an individual with two or more of the following signs or factors:</i>
• шест или више макула café-au-lait преко 5 mm у највећем дијаметру, у препубертетском периоду, и преко 15 mm у највећем дијаметру, у постпубертетском периоду; • six or more café-au-lait macules over 5 mm in greatest diameter in prepubertal individuals, and over 15 mm in greatest diameter in postpubertal individuals;
• два или више неурофиброма било ког типа или један плексиформни неурофибром; • two or more neurofibromas of any type or one plexiform neurofibroma;
• пеге у аксилу или ингвину; • freckling in the axillary or inguinal region;
• оптички глиом; • optic glioma;
• две или више Лисових нодула (iris hamartoma); • two or more Lisch nodules (iris hamartomas);
• различите лезије кости као сфеноидна дисплазија или исташење кортекса дугих костију с псеудоартрозом или без ње; • a distinctive osseous lesion such as sphenoid dysplasia or thinning of long bone cortex with or without pseudoarthrosis;
• првостепени сродник с неурофиброматозом, тип један, према горњим мерилима. • a first-degree relative (parent, sibling or offspring) with neurofibromatosis 1 by the above criteria.

From National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 1987;6(12), July 13-15.

ТАБЕЛА 2. Дијагностичка мерила за неурофиброматозу, тип два

TABLE 2. Diagnostic criteria for neurofibromatosis, type two

Неурофиброматоза, тип два, дијагностикована је код особе са следећим налазом: <i>Neurofibromatosis 2 is diagnosed in an individual who has the following:</i>
• билатерални акустички тумор доказан одговарајућим методама снимања (компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција); • bilateral eighth nerve masses seen with appropriate imaging techniques (e.g., CT scan or MRI);
Или Or
• првостепени сродник с неурофиброматозом, тип два, и; • a first-degree relative with neurofibromatosis 2 and either;
• унилатералним акустичким неуриниомом, или • unilateral eighth nerve mass, or
два од следећих тумора: two of the following:
• неурофибром, менингиом, глиом, сваном, јувенилни постериорни субкапсулни лентикларни опацитет. • neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma, juvenile posterior subcapsular lenticular opacity.

From National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 1987;6(12), July 13-15.

периоду, с тинитусом и губитком слуха због билатералног акустичког неуриниома, али се може се јавити и без акустичког неуриниома [7]. Иако се мрље *café-au-lait* могу јавити, оне су обично у малом броју. Осим акустичког неуриниома други тумори централног нервног система јављају се често, укључујући сваноме других нерава кранијума, менингеоме и спендимоме [8, 9].

Патихистолошки налаз

У неурофиброматози се могу наћи различите врсте тумора: неурофиброми, шваноми, менингеоми, глиоми, хамартоми. Неурофиброми и шваноми (неурилемом) су тумори периферних нерава порекла Шванових ћелија. Неурилемом је тумор саграђен од доминантне популације Шванових ћелија које граде целулну зону, Антони А, и миксоидну зону, Антони В. Неурофибром је сложенији тумор јер садржи две врсте ћелија, Шванове ћелије и фибробласте, који стварају мању или већу количину колагена, што утиче на чврстину тумора. Дакле, тумори се разликују по ултраструктури, јер неурилемом садржи хомогену популацију ћелија, док неурофибром садржи мешавину типова ћелија. Шванова ћелија показује позитивност на протеин S-100, зато је код шваноме униформна позитивност на ова имунохистохемијска антитела. Јасна диференцијација је омогућена електронском микроскопијом. Слагање ћелија у виду палисада је особеност тумора порекла Шванових ћелија и оне понекад образују и цикличне аранжмане, такозвана верокеј-тела.

Дијагностички поступци

- Детаљна инспекција;
- детаљна палпација (кутани и супкутани нодули);
- фамилијарна анамнеза;
- аудиограм (неурофиброматоза, тип два);
- офталмолошки преглед (Лисови нодули - неурофиброматоза, тип један)
- видни своцирани потенцијали;
- испитивање квоцијента интелигенције, електроенцефалографија;
- рендгенографија оптичког форамена и унутрашњег слушног ходника;
- компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција ендокранијума, спиналног канала, медијастинума и др. (испитивање и ненормалних сигнала поступком *T2w* 24-сатног урина код сумње на феохромоцитом).

Терапијски шрејман

- промене на кожи не би требало ексцидирати, осим ако представљају велики козметички проблем, или у случају наглог повећавања, што указује на малигну алтерацију;
- хируршка екстирпација кранијумских и спиналних неурофиброма (уколико стварају симптоме), глиоми и менингеоме такође захтевају хируршку ексцизију;
- зрачна терапија, код билатералних оптичких глиома;

- плексиформни неуроми који доводе до великих наружења (*elephantiasis neuromatosa*) представљају велики терапијски проблем.

Прогноза

- Прогноза је најповољнија код болесника с малим бројем лезија;
- болест је увек прогресивна;
- код 2-5 посто болесника постоји могућност малигне алтерације (*malignant peripheral nerve sheath tumors*) [10].

ЗАКЉУЧАК

Мултипло појављивање и типична локализација тумора, порекла Шванових ћелија, иду у прилог фон Реклингхаузенове болести. Код наше болеснице тешкоће у постављању дијагнозе су се јавиле због недостатка других мерила за сврставање у класични тип Реклингхаузенове болести са специфичним хиперпигментацијама коже и нодусима. Ни детаљним прегледом код наше болеснице нису нађене промене на кожи, а акустички неуроном се не јавља у типу један, те сматрамо да би налаз код ње одговарао много ређем типу два, с унилатералним акустичким неурономом, и још два тумора из потребне групе (види дијагностичка мерила), уз суспектан менингома на фалксу. „Негативна“ породична анамнеза се објашњава спонтаном мутацијом гена [11], а и старост болеснице у време појављивања болести је одлика типа два. Међутим, сигурна дијагностика је могућа једино анализом генског материјала, што у нашим условима за сада није могуће обавити.

У току испитивања болесника сматрамо да је било недоумица и колебања, као и да су учињени дијагностички пропусти:

- године 1988. појава тумефакта на врату није испитана и јављање неуролошке симптоматологије, у виду отежаног гутања и слабости леве руке, за коју се не зна да ли је занемарена од стране лекара или болесника, и о којој нема документације;
- године 1990. функционална хируршка операција - имплантација алопластичног материјала у гласницу, без поновљене дијагностике;
- године 1996. је болесник отпуштен с неуролошког одељења под дијагнозом *Syndr. trunci cerebri*, без разјашњења етиологије и предлога за лечење;

- учињена је компјутеризована томографија којом нису виђени тумори откривени после годину дана, за које се зна да су спорог раста, а уочена је промена на фалксу, чија природа није објашњена;

- године 1997. болесница је примљена у нашу болницу с тумефактом на врату, промуклошћу, суспектним тумором епифаринкса, неуролошком и аудиолошком симптоматологијом коју болесница није навела при пријему у болницу. Неуролошки симптоми и знаци су у први мах занемарени због негативног налаза на компјутеризованом томограму, с којим је болесница дошла у болницу. Урађен је преглед врата ултразвуком који је указивао на секундарни депозит и на основу тога, као и налаза у епифаринксу, одлучили смо се на епифарингоскопију с биопсијом и биопсију тумора врата.

С обзиром на негативан патохистолошки налаз тумора у епифаринксу и интраоперациони налаз на врату, који није одговарао налазу испитивања ултразвуком, одлучили смо се на преглед нуклеарном магнетском резонанцијом, који је олакшао постављање дијагнозе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Welling DB. Clinical manifestations of mutations in the neurofibromatosis type 2 gene in vestibular schwannomas (acoustic neuromas). *Laryngoscope* 1998;108(2):178-9.
2. Raymond DA, Maurice V, Allan HR. Neurofibromatosis of von Recklinghausen. In: *Principles of Neurology: Developmental Diseases of the Nervous System*. Mc Graw Hill, New York 1997;1014-8.
3. Korf BR. Neurocutaneous syndromes: neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and tuberous sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1997;10(2):131-6.
4. Louis DN, Seizinger BR. Genetic basis of neurological tumours. *Baillieres Clin Neurol* 1994;3(2):335-52.
5. Rutledge MH, Andermann AA, Phelan CM et al. Type of mutation in the neurofibromatosis type 2 gene (NF2) frequently determines severity of disease. *Am J Hum Genet* 1996;59(2):331-42.
6. Mautner VF, Baser ME, Kluwe L. Phenotypic variability in two families with novel splice-site and frame shift NF2 mutations. *Hum Genet* 1996;98(2):203-6.
7. Mautner VF, Lindenau M, Koppen J, Hazim W, Kluwe L. Type 2 neurofibromatosis without acoustic neuroma. *Zentralbl Neurochir* 1995;56(2):83-7.
8. Nitta T, Sato K. A clinical study of 21 patients with neurofibromatosis 1 and 2. *No Shinkei Gena* 1995;23(2):131-5.
9. Louis DN, Ramesh V, Gusella JF. Neuropathology and molecular genetics of neurofibromatosis 2 and related tumors. *Brain Pathol* 1995;5(2):163-72.
10. Higami V, Shimokawa I, Kishikawa M et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors developing multifocally in the central nervous system in a patient with neurofibromatosis type 2. *Clin Neuropathol* 1998;17(2):115-20.
11. MacCollin M, Ramesh V, Jacoby LB et al. Mutational analysis of patients with neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet* 1994;55(2):314-20.

MULTIPLE LOCALIZATION OF TUMOURS OF SCHWANN'S CELL TUMOUR

Z. MILUTINOVITSH¹, M. VIDOJEVITSH¹, Z. TRIFKOVITSH¹, M. BURG¹, I. BERISAVAC²,
S. MILENKOVITSH³

1. Ward of Oto-rhino-laryngology, Maxillar Surgery and Cervical Pathology, Zemun Clinical and Hospital Centre, Belgrade; 2. Ward of Neurosurgery, Zemun Clinical and Hospital Centre, Belgrade; 3. Ward of Pathology, Zemun Clinical and Hospital Centre, Belgrade

Neurofibromatosis (disease of Von Recklinghausen) was considered to be a unique disease. Today, however, it is known that it consist of two clinically and genetically different diseases. Neurofibromatosis type 1 is a more frequent disease formerly known as peripheral, while neurofibromatosis type 2 (bilateral acoustic neurinoma) is significantly less frequent. In this case report we present a 30-year old female patient who had several tumours with the following localizations: 1. the pontocerebellar angulus; 2. the left foramen jugulare; 3. the anterior part of the spinal canal; 4. the soft tissue of the neck; 5. falx cerebri. The tumour in the neck was removed completely by ENT surgeon while the others were partly removed by neurosurgeon. In this case report we de-

scribed diagnostic and therapeutic problems in the treatment of this patient with the longlasting hoarseness and difficult swallowing.

Key words: Neurofibromatosis type 2. (SRP ARH CELOK LEK).

ZORAN MILUTINOVIĆ
ORL odeljenje KBC „Zemun“
11 080 Beograd, Vukova 9
Tel.: 612-616 / 710,711,663

МАЛОРИ-ВАЈСОВ СИНДРОМ КАО УЗРОК НЕЗНАНЕ СМРТИ

Јелена МИЦИЋ, Слободан НИКОЛИЋ, Слободан САВИЋ

Институт за судску медицину Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Плићи или дубљи лонгитудинални расцепи у зиду споја желуца и једњака, који обично настају услед дуготрајног повраћања код алкохоличара, представљају Малори-Вајсов синдром. Ове руптуре могу бити узрок масивном спољашњем и/или унутрашњем кривављењу које води смртном исходу. Смрт може бити нејасна, тојест напрасна, сумњива и/или незнана. Форензичари се у својој свакодневной пракси релативно ретко срећу с овим синдромом, па је битно препознати га у обдукционом раду и разликовати од других болести и стања праћених профузним кривављењем из гастроинтестинума које доводи до смртног исхода. Аутори приказују један такав случај, мушкарца старог 54 године, дугогодишњег алкохоличара, који је нађен мртав у свом стану, а који је претходног дана, због тегоба у гастроинтестинуму, амбулантно збринут у Ургентном центру у Београду.

Кључне речи: Малори-Вајсов синдром, напрасна смрт, обдукција. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Плићи или дубљи лонгитудинални расцепи у зиду споја желуца и једњака, који обично настају услед дуготрајног повраћања код алкохоличара, представљају Малори-Вајсов синдром (*Mallory-Weiss syndrome*) [1], који су ови аутори први пут описали 1929. године [2]. Ове руптуре могу бити узрок масивном спољашњем и/или унутрашњем кривављењу које води смртном исходу. С обзиром на профузност и акутност оваквог кривављења, смрт може бити нејасна, тојест напрасна (умирање у врло кратком временском периоду), сумњива (било због опскурних околности умирања - трагови крви на месту умирања због хематемезе, умирање без сведока, сумња на насиље с обзиром да је најчешће у питању алкохоличар, и сл.) и/или незнана (без претходних симптома болести) [3], а самим тим и од интереса за истражне органе.

Форензичари се у својој свакодневной пракси релативно ретко срећу с овим синдромом, па је битно препознати га у обдукционом раду и разликовати од других болести и стања праћених профузним кривављењем из гастроинтестинума које доводи до смртног исхода.

Показ болесника

Мушкарац, 54 године, удовац, живео сам, без запослења, пушач и дугогодишњи нелечени алкохоличар. Раније није био оперисан, повређиван нити болнички лечен.

Хетероанамнезом нису добијени подаци о неком хроничном обољењу. Дан пре смрти, касно увече, жалио се суседима на болове у трбуху, муку, те им је рекао да је повраћао и имао учестале, водњикаве столице. Исте вечери превезен је колима хитне помоћи у Ургентни центар у Београду, где је амбулантно збринут и отпуштен кући. Сутрадан увече суседи су чули пуштање воде из његовог стана и, мислећи да је он хоспитализован, пошто га тог дана нико није видео, провалили су у стан и нашли га мртвог на поду собе.

Приликом увијања, леш је затечен на поду собе, у лежећем положају, на леђима, обучен само у мајицу кратких

рукава, док је доњи део тела био без одеће и обуће. Стан је био видно запуштен и неуредан, по поду је било пуно воде, али у извештају није споменуто да су негде у стану пронађени трагови крви.

Пошто је била у питању нејасна и сумњива, незнана смрт, суд је наложио судскомедицинску обдукцију.

Реч је о средње развијеном и средње ухрањеном мушкарцу. Мртвачке мрље су биле слабо изражене, а кожа бледа. У устима и носу није било крви нити другог страног садржаја. Сем неколико мањих агоналних огуљотина коже на истуреним деловима главе, других спољашњих повреда није било. Обдукцијом су установљене макроскопске промене на органима које су указивале на дугогодишњи алкохолизам. Откривена је масна промена јетре (маса 2100 g), без цирозе; није било спленомегалије (маса слезине 150 g); фиброза панкреаса; хронични езофитис (просолика задебљања слузнице); хипертрофија, фиброза и масна инфилтрација миокарда (маса 450 g); атеросклероза тежег степена; мишићни мостић изнад десцендентне гране леве коронарне артерије, у горњој половини њеног тока; едем плућа (укупна маса плућа 1450 g); бенигна нефросклероза; течна крв, малокрвност свих ткива и органа, и без унутрашњих повреда меких ткива и костију.

У желуцу се налазило око 100 ml течне тамноцрвене крви; његова слузница била је слабије изражених набора. У пределу споја желуца и једњака, на површини промера око 5 · 5,5 cm, слузница је била отечена, подливена крвљу, модрикаста. На том месту налазило се неколико уздужних расцепа, дужине од 2 до 5 cm, који су захватили слузницу целом дебелином. (Слика 1). Микроскопским прегледом промене на слузници споја желуца и једњака откривене су непотпуне руптуре, с недостатком слузнице на тим местима, све до слоја субмукозе, са свежим кривављењима и неспецифичним инфилтратима акутне инфламације у околини (Слика 2). Танко и дебело црево целом дужином испуњени течном, тамноцрвеном крвљу, а њихова слузница без повреда и промена.

Хемијско-токсиколошком анализом у крви није откривен алкохол.

На основу обдукционог налаза, околности догађаја и искључења других узрока смрти, закључено је да је смрт по пореклу природна и да је наступила услед искривљења из расцепа слузнице споја желуца и једњака, а у склопу Малори-Вајсовог синдрома.

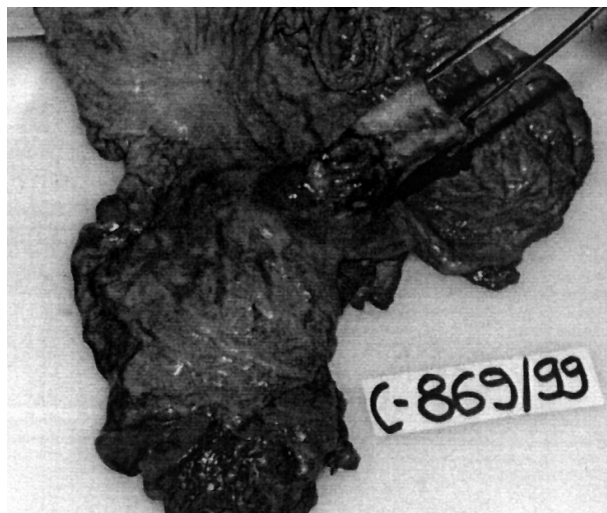
ДИСКУСИЈА И ЗАКЉУЧАК

Најчешћи узроци крвављења из горњих делова система гастроинтестинума (у око 90 посто случајева) јесу: пептички улкус, ерозивни гастритис, варикси једњака и Малори-Вајсов синдром. Много се ређе помињу тумори, запаљења, ангиодисплазије или улкус једњака [2]. Ова крвављења су често профузна, акутна и могу довести до фаталног искрвављења. Најчешћи клинички знаци крвављења из горњих делова тракта гастроинтестинума су хематемеза и мелена. Под дејством хлороводоничне киселине у желуцу настаје хемолиза и стварање хематина, који је црне боје, налик на катран. Стога, да би светлоцрвена крв постала тамна, потребно је да буде у контакту с хлороводоничном киселином око осам сати. Овај процес зависи и од концентрације желудачне киселине и њеног мешања с крвљу, као и брзине пасаже црева [2]. Дакле, боја повраћене крви и боја столице могу указати на време појаве крвављења.

Истовремена хематемеза и мелена указују да је крвављење тежег степена. Симптоми и знаци крвављења из гастроинтестинума зависе од извора и брзине крвављења, али и претходних болести.

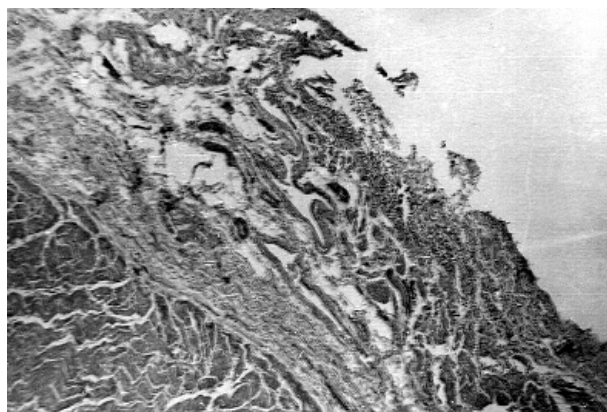
Рефлукс садржаја желуца у једњак спречавају: 1. сфинктер кардије (доњи сфинктер једњака); 2. субдијафрагмни сегмент једњака, на који споља делује притисак у трбуху; 3. притисак дијафрагме; и 4. желудачно-једњачки угао, тзв. Хисов вентил, чији је учинак већи уколико је угао оштар [4]. Повраћање је сложен рефлексни чин који је координисан из посебног нервног центра у продуженој мождини. Повраћању претходи наузеја (мука, мучнина). У току наузеје сфинктер кардије се опушта и престаје перисталтика, на тај начин мења се желудачно-једњачки угао и стварају се услови за регургитацију хране порастом притиска у трбуху (контракција дијафрагме и мишића трбуха). Пошто регургитација може бити силовита при великој разлици притисака (у једњаку у односу на притисак у желуцу, а због дејства пресе абдомена током повраћања, дефекације или нпр. кашља), може настати руптура слuzнице споја желуца и једњака [1, 4]. Током повраћања притисак у желуцу нарасте од 120 на 160 mmHg, а експериментално је доказано да руптуре слuzнице настају ако је притисак већи од 150 mmHg [2]. Нагло повећање притиска у трбуху може бити последица и директног дејства силе на предњи зид трбуха (нпр., шутирање или ударац у стомак). Расцепи су најчешће површини, али понекад могу бити и трансмурални и довести до перфорације једњака, а крвављења могу бити обилна, чак и фатална [5].

Малори-Вајсов синдром је узрок крвављења из горњих делова тракта гастроинтестинума у 5 до 10 посто случајева [1, 2]. Сматра се да је Малори-Вајсов синдром најчешће последица дуготрајног и честог повраћања код алкохоличара, код којих већ постоји запаљење слuzнице једњака и желуца, изазвано алкохолом [1, 2, 5], мада се у појединим студијама у знатном броју случајева бележи изостанак по-



СЛИКА 1. Изглед споја гастроезофагуса код Малори-Вајсовог синдрома

FIGURE 1. The appearance of the gastroesophageal junction in Mallory-Weiss syndrome



СЛИКА 2. Расцеп слuzнице код Малори-Вајсовог синдрома (увећање 125 пута)

FIGURE 2. Mucosal tear in Mallory-Weiss syndrome

враћања као провокационог фактора [6]. Многи овај синдром повезују и с хернијом хијатуса [1, 5]. Док поједини аутори сматрају да цироза јетре и портна хипертензија имају утицаја ка развоју овог синдрома [7], други ову корелацију негирају [8]. Портна хипертензија доводи до проширења анастомоза вена у кардији, па су руптуре варикса најчешћи узрок крвављења код особа с цирозом јетре. Код Малори-Вајсовог синдрома евентуална цироза јетре доприноси интензитету и профузности крвављења због смањене концентрације фактора коагулације у крви. Међутим, сматра се да постојећа портна хипертензија не представља додатни фактор који доприноси интензитету крвављења [9].

Описани су и случајеви јатрогене провокације овог синдрома у току ендоскопије гастроинтестинума [10, 11], као и после интензивне кардиопулмоналне реанимације [12].

Пред обдуцента овај синдром поставља неколико проблема. Први је да се открије узрок смрти: у овом случају то је унутрашње и/или спољашње искрвав-

MALLORY-WEISS SYNDROME AS CAUSE OF UNCLEAR DEATH

J. MICITSH, S. NIKOLITSH, S. SAVITSH

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

Longitudinal tears in the esophagus at the esophageogastric junction are termed Mallory-Weiss syndrome. They are encountered most commonly in alcoholics, attributed to episodes of excessive vomiting. These lacerations could be the cause of massive and severe external and/or internal fatal bleeding. Bleeding from upper gastrointestinal parts could be caused by this syndrome, as well as by ulcers, inflammations, esophageal varices, tumours, blunt abdominal injuries, etc. Such unclear deaths could be of interest to law authorities because they are suspicious, sudden and/or obscure. In daily forensic medical practice, this syndrome is relatively rare, and therefore it, it should be recognized. In this paper, the authors present the case of a single male, aged 54, a chronic drinker, who was found dead in his flat. During the previous day, he was observed medically in the Trauma Centre in Belgrade for nonspecific gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting and diarrhea). The mucous tears of esophageoga-

stric junction had been established by autopsy, as well as the massive internal gastrointestinal bleeding. On the basis of autopsy and microscopic findings, clinical data and circumstances, the established cause of natural death was fatal exsanguination from esophageogastric mucous tears due to Mallory-Weiss syndrome.

Key words: Mallory-Weiss syndrome, unclear death, autopsy. (SRP ARH CELOK LEK).

JELENA MICIĆ

Institut za sudsku medicinu Medicinskog
fakulteta Univerziteta
11000 Beograd,
Tel.:

љење (убедљив макроскопски налаз малокрвности, крв у тракту гастроинтестинума, околности догађаја - нпр., крв у околини тела на лицу места). Други је утврђивање извора крвавења. У овом случају, пошто је реч о крвавењу из горњих делова тракта гастроинтестинума, диференцијално-дијагностички долазе у обзир руптуре варикса једњака, пептички улкус, ерозивна запаљена слузнице било које етиологије, тумори, траума и др. Налаз макроскопски видљивих руптура слузнице на типичном месту довољан је за аутопсијску дијагностику Малори-Вајсовог синдрома. У оваквим случајевима неопходан је посебан обдукцијски преглед споја желуца и једњака: потпуно извртање непресеченог доњег дела једњака и горњег дела желуца после скидања претходно стандардно постављене лигатуре. Подаци о алкохолизму и епизоди повраћања у сваком конкретном случају само потврђују дијагнозу. Последњи и за истражне органе најважнији проблем је утврђивање порекла смрти. Изостанак спољашњих и унутрашњих механичких повреда предњег зида и органа трбуха указују на морбозно, тј. природно порекло руптура слузнице, па самим тим и на порекло смрти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Crawford JM. The Gastrointestinal tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds). Pathologic Basis of Disease. Saunders, Philadelphia 1994;759.
2. Glišić LJ, Bulajić M. Gastrointestinalno krvarenje - uzroci i etiologija krvarenja, dijagnoza, endoskopski i drugi načini lečenja. U: Glišić LJ, Perišić V, Davčev P, Hadžić N, Satler J (uredn.). Gastroenterologija. Naučna knjiga, Beograd 1990;861-4.
3. Milovanović M. Oštećenje zdravlja i smrt uopšte. U: Milovanović M (uredn.). Sudska medicina. Medicinska knjiga, Beograd 1988;3-4.
4. Tadžer I. Poremećaji pribora za probavu. In: Tadžer I i sar. (uredn.). Specijalna patološka fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd 1988;244-5.
5. Burić J. Bolesti jednjaka. U: Stefanović S i sar. (uredn.). Interna medicina. Medicinska knjiga, Beograd 1986;641.
6. Harris JM, DiPalma JA. Clinical significance of Mallory-Weiss tears. Am J Gastroenterol 1993;88(12):2056-8.
7. Paquet KJ, Mercado Diaz M, Kalk JF. Frequency, significance and therapy of the Mallory-Weiss syndrome in patients with portal hypertension. Hepatology 1990;11(5):879-83.
8. Wilcox CM, Alexander LN, Straub RF, Clark WS. A prospective endoscopic evaluation of the causes of upper GI hemorrhage in alcoholics: a focus on alcoholic gastropathy. Am J Gastroenterol 1996;91(7):1343-7.
9. Schuman BM, Threadgill ST. The influence of liver disease and portal hypertension on bleeding in Mallory-Weiss syndrome. J Clin Gastroenterol 1994;18(1):10-2.
10. Montalvo RD, Lee M. Retrospective analysis of iatrogenic Mallory-Weiss tears occurring during upper gastrointestinal endoscopy. Hepatogastroenterology 1996;43(7):174-7.
11. Penston JG, Boyd EJ, Wormsley KG. Mallory-Weiss tears occurring during endoscopy: a report of seven cases. Endoscopy 1992;24(4):262-5.
12. Norrfeet RG, Smith GH. Mallory-Weiss syndrome after cardiopulmonary resuscitation. J Clin Gastroenterol 1990;12(5):569-72.

ЛЕШ-НИЈАНОВ (*LESCH-NYHAN*) СИНДРОМ

Амира ПЕЦО-АНТИЋ, Зељко СМОЉАНИЋ, Никола ДИМИТРИЈЕВИЋ,
Мирјана КОСТИЋ, Оливера МАРСЕНИЋ, Мирослав ЂОРЂЕВИЋ,
Дивна КРУШЧИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Дефицијенција хипоксантичке фосфорибози-трансферазе (*HPRT*) има широк спектар клиничких манифестација: од комплетне дефицијенције ензима, синдрома Леш-Нијан с тешким неуролошким поремећајима, до делимичног недостатка ензима *HPRT*, удруженог само с повећаним стварањем мокраћне киселине и њеним последицама. Представили смо нашег петогодишњег болесника са синдромом Леш-Нијан. Дечак је примљен у клинику због болова у трбуху, повраћања и макрохематурије. Од 8-ог месеца живота лечен је под дијагнозом церебралне парализе због застоја у моторном развоју, невољних покрета, израженог спастичитета и тоничних напада. Неспособан је да седи или стоји самостално. Рођени брат и два ујака такође су лечени од „церебралне парализе“ и умрли у узрасту од 8 до 14 година. Клиничко испитивање је открило повећане концентрације мокраћне киселине у крви и урину, радиолошки неочигледну калкулозу бубрега и мокраћне бешике. Активност ензима *HPRT* у еритроцитима из крви потпуно је изостала, а активност аденин-фосфорибозил-трансферазе била је повећана у односу на контролне нивое активности. У болници је дечак лечен алопуринолом, алкализацијом урина, адекватном хидратацијом и дијетом сиромашном пуринама. Међутим, родитељи су одбили даље амбулантно лечење и надгледање болесника. Најважније питање је да ли су здраве сестре болесника хетерозиготи за дефицијенцију ензима *HPRT*. Генетско испитивање је у току.

Кључне речи: синдром Леш-Нијан, недостатак активности ензима *HPRT*, уратна нефропатија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Синдром Леш-Нијан (*Lesch-Nyhan*) је наследна болест која настаје због недостатка ензима хипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазе (*HPRT*). Синдром је добио назив по ауторима који су га први описали, 1964. године [1]. То је ретка болест, чија се инциденција процењује на 1 према 100 000 до 1 према 380 000. До сада су на Дечјој клиници у Београду лечена само два болесника са синдромом Леш-Нијан: код првог болесника, дијагноза болести је постављена на основу клиничке слике, али није потврђена лабораторијским испитивањима [2]. Тај болесник је интересантан и због тога што је био први у Југославији, код којег је 1968. године примењена перитонеумска дијализа за лечење акутне инсуфицијенције бубрега код деце [2].

У овом раду је приказан други болесник са синдромом Леш-Нијан, који је лечен на Дечјој клиници у Београду. Код овог болесника дијагноза синдрома Леш-Нијан потврђена је потпуним недостатком *HPRT* у еритроцитима из крви.

Намера нашег рада јесте да скрене пажњу на тешку дефицијенцију ензима *HPRT*, јер судећи по односу према члановима породице нашег болесника, на дефицијенцију се ретко мисли, па се погрешно проглашава церебралном парализом. Откривање ове болести је важно да би се спречило њено даље ширење. Захваљујући напретку медицине, посебно генетике, данас је могуће да се постави тачна дијагноза синдрома Леш-Нијан, да се открију здрави преносиоци болести и оболење фетуса, чиме се може спречити рађање деце са синдромом Леш-Нијан.

Приказ болесника

Петогодишњи дечак, из околине Јагодине, примљен је на Дечју клинику у Београду крајем октобра 1999. године због болова у трбуху, повраћања и макрохематурије. Рођен је у 31. гестационој недељи, као четврто дете из четврте трудноће, с масом тела 2700 g и дужином од 48 cm. Његов развој је текао нормално до трећег месеца живота, када се разболео од тешког гастроентероколитиса, после којег се запажа прогресијентна психомоторна ретардација. У осмом месецу живота испитан је на Институту за мајку и дете у Београду, а затим код више неуролога. Лечен је под дијагнозом церебралне парализе.

Од треће године гризе своје прсте на рукама и усне и повремено има болове при мокрењу. Није у стању да седи или стоји самостално. Углавном борави у наручју мајке, која му држи руке, да се не би повређивао.

Мајка, стара 33 године, с говорном маном од раног детињства. Отац, стар 42, хронични алкохоличар. Две сестре, старе 12 и 14 година, здраве. Старији брат и два мајчина брата од тетке, лечени под дијагнозом церебралне парализе и умрли узрасту од 8 до 14 година (Схема 1).

На пријему у болницу дечак, узраста 5 5/12 година, нормалне висине тела (106 cm), слабије ухрањен (тежина тела 14,3 kg) свестан, без едема, блеђег тена, не може да седи, нити да стоји без придржавања; одаје утисак хроничног, неуролошког тешког оболелог детета. Свеже ране од аутоматичке дисталних фаланги на прстима шака, хореоатетоза, аксијална хипотонија, спастичитет доњих екстремитета, тонични спазми, дизартија и ментална ретардација. Говор оксудан, слабо разумљив. Налаз на плућима, срцу и абдомену нормалан. Крвни притисак нормалан (110/65 mm Hg).

Лабораторијска испитивања су показала хипохромну анемију, повећане концентрације мокраћне киселине у крви (430 $\mu\text{mol/L}$) и урину (концентрација мокраћне кисели-

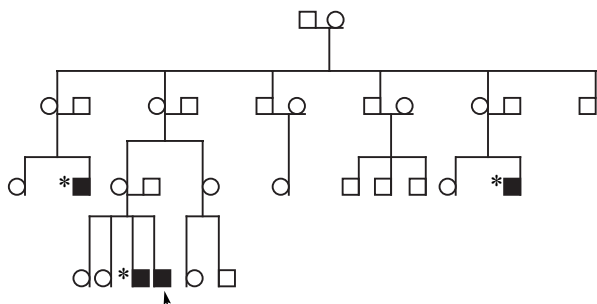


СХЕМА 1. Педигре фамилије нашег болесника указује на наслеђе везано за хромозом икс

FIGURE 1. The pedigree of the patient's family points to inherited X chromosome

не у утарњем урину 91 mg посто, а однос концентрација мокраћне киселине и креатинина у урину, скупљеном за 24 сата, био је 0,77), урин алкалан, с доста кристала урата, 2-3 леукоцита и 2-3 еритроцита. Глобална функција бубрега и протеинурија биле су у границама нормалних опсега за узраст детета.

Преглед ултразвуком уринарног система показао је да је леви бубрег проширеног система пијелокаликса, с више калкулуса, од којих је највећи у пројекцији пијелона, да је десни бубрег без дилатације система пијелокаликса, са сумњивим калкулусима у кранијалном полу; мокраћна бешика испуњена веома замућеним урином.

Нативни радиограм уринарног система био је нормалног налаза. Електроенцефалограм није показао патолошке промене. На евоцираним аудитивним потенцијалима добијени су слабо формиран одговори кортекса. Испитивање психолога је потврдило висок степен заостајања у свим сферама психомоторног развоја.

На основу типичне личне и породичне анамнезе, налаза тешке неуролошке болести и аутомутиације, удружене с уратном уролитијазом, постављена је дијагноза синдромом Леш-Нијан. Испитивање активности ензима HPRT и аденин-фосфорибозил-трансферазе (APRT) извршено је у болници у Лондону (Purine Research Laboratory Guy's Hospital), методом ензимског теста, у лизираним и у интактним еритроцитима из крви [3]. Овим испитивањима је потврђено да је наш болесник с потпуним недостатком ензима HPRT, а повећане активности ензима APRT, чиме је потврђена дијагноза синдромом Леш-Нијан. Код мајке и сестре болесника активност ензима HPRT и APRT биле су нормалне (Табела 1).

Ток болести

Болесник је лечен алопуринолом, дозом 7 mg/kg тежине тела/24 сата, подељено у две дозе, алкализацијом урина 8,4-процентним раствором NaHCO_3 , у дози 4 x 15 ml, и повећаним уносом течности. Ране на шакама (од аутомутиације), где је бактериолошким прегледом изолована клица *Klebsiella*, на одговарајући начин су залечене.

ТАБЕЛА 1. Активност HPRT и APRT у еритроцитима из крви болесника и његових сродника

TABLE 1. HPRT and APRT erythrocytes activities in the blood of patient and his relatives

Контролни резултати Control values	HPRT	APRT
	83-130	10-32
Болесник - patient	0	62
Мајка - mother	150	33
Сестра Јелена - sister Jelena	135	26
Сестра Ивана - sister Ivana	119	22

После 2,5 месеца обављен је преглед 24-сатног урина на пурине (у Гајс-хоспиталу у Лондону) који је показао следеће резултате: мокраћна киселина 6,118 mmol/24h = 8,59 mmol/L, хипоксантини 0,172 mmol/24h = 0,490 mmol/L и ксантини 0,172 mmol/24h = 0,239, док је pH урина био 6. Смањена је доза алопуринола на 5 mg/kg/24h и мајци скренута пажња да даје детету препоручене дозе раствора бикарбоната и доста течности. Нажалост, родитељи су одустали од даљих контролних прегледа и лечења детета.

ДИСКУСИЈА

Цитоплазматски ензим HPRT катализује прелазак хипоксантина и гуанина у инозин-монофосфат и гуанин-монофосфат, који су неопходни за синтезу *de novo* пурина. Захваљујући овој регенерацији пуринских мононуклотида из њихових метаболичких продуката, нормално се само мали део пурина разгради до крајњег продукта метаболизма, мокраћне киселине, која се излучује урином. Недостатак ензима HPRT изазива хиперпродукцију мокраћне киселине и поремећај метаболизма неуротрансмитера [4, 5].

Ген који је одговоран за синтезу ензима HPRT налази се на дугом краку хромозома икс (Xq26-q27.2) [3]. Болест преносе женске особе, а оболевају мушка деца, мада је описано само неколико женских особа са синдромом Леш-Нијан [5]. У око 30 посто случајева, синдромом Леш-Нијан је последица нове мутације.

Изгледа да место мутације дефицијенције ензима HPRT одређује клиничку слику, а не њена величина [4-7]. Мутација која је изазвала супституцију аминокиселина изан места каталитичке активности ензима HPRT, утиче више на концентрацију ензима, док се његова активност одржава у распону од 8 до 62 посто, а клиничке последице су у вези углавном с повећаним стварањем и излучивањем мокраћне киселине. Значи, такви болесници пате само од уратне уролитијазе и уратног артритиса. Уколико болесник носи мутацију која погађа активно место ензима, активност HPRT је мања од 8 посто и такав болесник је веома несрећан, јер је, уз компликације хиперпродукције мокраћне киселине, и с тешким, неизлечивим неуролошким поремећајима.

Неуролошки симптоми синдромом Леш-Нијан јављају се одређеним редоследом: застој у моторном развоју се појављује у узрасту 3-6 месеци, крајем прве године знаци оштећења кортикоспиналних путева, а између 12 и 18 месеци јављају се невољни покрети тела у виду хорсиформних, невољних трзајева тела и екстремитета, гримасе лица, а нешто ређе атетоза. Аутомутилација се јавља између друге и четврте године, а обично се губи крајем прве деценије живота. Налазоралне аутомутилације помаже у дијагностици синдромом Леш-Нијан, јер се јавља још једино код синдрома Рили-Деј. Ментална ретардација је честа, али се тешко процењује због поремећаја у понашању и моторном развоју. Око 50 посто болесника је с конвулзијама.

Уз одговарајуће вежбе и едукацију, неки болесници постигну мали ментални напредак, али сви остају везани за кревет или у најбољем случају за

LESCH-NYHAN SYNDROME

A. PECO-ANTITSH, ZH. SMOLJANITSH, N. DIMITRIJEVITSH, M. KOSTITSH, O. MARSENITSH,
M. DJORDJEVITSH, D. KRUSHCHITSH
University Children's Hospital, Belgrade

Deficiency of hypoxanthine phosphoribosyltransferase (HPRT) has a broad spectrum of clinical manifestations, from the complete enzyme defect, the Lesch-Nyhan syndrome with severe neurological deficiency to the partial defect associated only with uric acid overproduction and its consequences. We present a 5 - year old boy with Lesch-Nyhan syndrome. He came to our hospital because of abdominal pain, vomiting and gross haematuria. At the age of 8 months he was categorized as a "cerebral palsy" patient due to involuntary movements and high degree of spastically and tonic spasms. He remained incapable of sitting or standing alone. The patient's brother and two uncles were also categorized as "cerebral palsy" cases and died at the age of 8-14 years. Clinical examination revealed hyperuricaemia and hyperuricosuria, radiolucent renal and urinary bladder stones. HPRT enzyme activity was totally absent, while adenine phosphoribosyl transferase activity was increased compared to control. The patient was treated with allopurinol, urinary alkalization, low-purine diet and adequate hydration while he was

in hospital. However, his parents refused further treatment and follow-up. The most important issue is whether the healthy sisters of the patients are heterozygotes for HPRT deficiency. This DNA analysis is now in progress.

Key words: Lesch-Nyhan syndrome, HPRT deficiency, urate nephropathy. (SRP ARH CELOK LEK).

ACKNOWLEDGEMENTS

We wish to thank professor Dr. Stewart Cammeron, Dr. Anna Simmonds and Dr. Lynette Fairbanks who enabled free of charge investigations in Purine Research Laboratory in Guy's Hospital in London. Also, we thank dr. Milosh Ognjanovitsh who helped us in securing transportation of blood and urine samples to London during blockade of International airtransport from Belgrade.

AMIRA PECO-ANTIĆ

Dečja klinika

11000 Beograd, Tiršova 10

инвалидска колица. Дуготрајна прогноза је лоша, јер већина болесника умире због аспирационе пнеумоније или уремије.

Патогенеза неуролошке болести није разјашњена, али се доводи у везу с поремећајем метаболизма неуротрансмитера, посебно допаминергијских путева.

За разлику од нервне, патогенеза болести бубрега сасвим је јасна. У њеној основи је повећано стварање и излучивање мокраћне киселине урином. Због тога настаје уролитијаза, опструкциона уропатија и инсуфицијенција бубрега, од које нелечени болесници умиру крајем прве деценије живота. Повећано излучивање урата, може настати већ у добу неоворођенчета, или младог одојчета, када се на пелени могу наћи наранџасти кристали мокраћне киселине. Важно је нагласити да се у крви болесника са синдромом Леш-Нијан не морају до пубертета наћи повећане концентрације мокраћне киселине, јер је у том периоду њен ренални клиренс висок. Због тога, код деце са синдромом Леш-Нијан и нормалном функцијом бубрега, хиперурикозурија (2-3 пута већа од нормалне) има већу дијагностичку вредност од хиперурикемије [5].

Код појединих болесника настаје анемија с мегалобластним променама у косној сржи [6]. Лечење неуролошке болести је за сада немогуће [5, 6]. Инсуфицијенција бубрега се може спречити применом алопурина и алкализацијом урина [6]. Алкализација урина је врло важна мера. То потврђује чињеница да је растворљивост мокраћне киселине у киселом урину (pH 5) свега 0,9 $mmol/L$, а у алкалном

(pH 8) она износи 12 $mmol/L$. При лечењу алопурином мора се редовно проверавати ниво хипоксантина и ксантина у урину, јер постоји опасност да се њихови нивои повећају и изазову ксантинску нефропатију [5]. За разлику од уратних, ксантински кристали се теже растварају и алкализација урина нема на њих велики утицај; растворљивост ксантина при pH урина 5 је 0,5 $mmol/L$, а при pH 8 растворљивост ксантина је 0,9 $mmol/L$.

Болесник којег смо описали болује од синдрома Леш-Нијан с потпуном дефицијенцијом ензима HPRT и повећаним (као што је и очекивано) ензимом APRT. С великом вероватноћом се може претпоставити да су рођени брат и два ујака од тетке по мајци, такође боловали од синдрома Леш-Нијан. Могућност да су сестре хетерозиготи, теоретски износи 50 посто.

Наш болесник је осуђен на неизлечиву неуролошку болест и вероватно уремију, јер родитељи немају могућности да га редовно лече. Од ширег значаја је да ли су здраве сестре носиоци гена за ензим HPRT, у ком случају могу допринети даљем ширењу ове тешке болести. Одговор ускоро очекујемо из болнице Гајс у Лондону. У случају да је позитиван, скренуће се пажња девојчицама и њиховим родитељима да је могућа поуздана дијагностика пре рођења детета, чиме се може избећи рађање болесног детета. Дијагноза код пренатуса поставља се испитивањем ензима у хорионским ресицама за време првог триместра трудноће, а после из крви фетуса [3].

ЗАКЉУЧАК

Код детета с моторном ретардацијом, која је почела између 3-6 месеца живота, а нарочито када је праћена оралном аутомутијацијом, треба испитати урикозурију и извршити преглед ултразвуком уринарног тракта. У случају позитивног налаза (повећана урикозурија и уратна уролитијаза), потребно је спровести одговарајуће даље испитивање и лечење дефицијенције ензима *HPRT*.

Женским сродницима болесника с дефицијенцијом ензима *HPRT* саветовати да у трудноћи траже постављање дијагнозе за дефицијенцију ензима *HPRT* пре рођења детета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 1964;36:561-70.
2. Rolovic M, Perisic N, Smiljanic SI, Jankovic M. Intermittentna peritoneumska dijaliza u лечењу akutne tubulske insuficijencije bubrega u dece. *Srp Arh Celok Lek* 1970;90:583.

3. Simmonds HA, Duley JA, Davise PM. Analysis of purines and pyrimidines in blood, urine and other physiological fluids. In: Holmes F (ed). *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics. A Laboratory Manual*. Wiley, New York 1991:397-425.
4. Page TT, Nyhan WL. Spectrum of *HPRT* deficiency: an update. *Adv Exp Med Biol* 1989;253A:129-33.
5. Cameron JS, Moro F, Simmonds A. Gout, uric acid and purine metabolism in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993;7:105-18.
6. Hidalgo-Laos RI, Kedar A, Williams CA, Neiberger RE. A new point mutation in a hypoxanthine phosphoribosyltransferase-deficient patient. *Pediatr Nephrol* 1997;11:645-8.
7. Eads JC, Scapin G, Xu Y, Grubmeyer C, Sacchettini JC. The crystal structure of human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase with bound GMP. *Cell* 1994;78:325-34.

ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујемо проф. др Спјуартиу Камерону, др Ани Симондс и др Линети Фејрбенкс који су омогућили бесплатно испитивање у Истраживачкој лабораторији Пурин у Болници Гејс у Лондону (У. К.). Такође, захваљујемо др Милошу Огњановићу, који је у време црекинутој међународној авионској саобраћаја из Београда, помогао да узорци крви и урина безбедно стигну у Лондон.

Рукопис је достављен Уредништву 29. IX 2000. године

РЕТРОПАНКРЕАСНИ ХЕМАТОМ КОЈИ ЈЕ ИМИТИРАО ТУМОР КОД БОЛЕСНИЦЕ С АМИЛОИДОЗОМ ЈЕТРЕ

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Марјан МИЦЕВ¹, Сергеј ЗОГОВИЋ¹, Наташа ЧОЛОВИЋ²,
Мирјана СТОЈКОВИЋ¹, Предраг МИЉИЋ²

1. Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за хематологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Кривављење у амилоидози јетре је често и јавља се код до 40 посто болесника. Испољава се спонтаним или провоцираним кривављењима (повреде, дијагностички захвати и сл.). Најчешћа су спонтана кривављења у кожи и систему гастроинтестинума. Спонтана кривављења у простор ретроперитонеума су ретка и могу бити дифузна и завршити се леталним исходом, или су локализована, када се ствара хематом, као код наше болеснице. Аутори приказују 62 године стару болесницу код које су се, три месеца пре пријема у нашу установу, испојили знаци кривављења у кожи. Лабораторијски тестови нису показали јасан узрок кривављења, па је хеморагијски синдром протумачен као последица виремије. Због болова под десним ребарним луком урађена су испитивања трбуха ултразвуком и компјутеризованом томографијом, која су показала благо дилатисани канал холедохус и тумор локализован иза главе панкреаса. Уз благу конјуговану хипербилирубинемију изгледало је да је реч о тумору, који припада задњој страни или иза задње стране главе панкреаса. На хируршкој операцији је утврђено да није у питању тумор него хематом. Хистолошким прегледом исечка јетре потврђено је да је реч о амилоидози јетре, вероватно примарној, јер никакав узрок није нађен да би се сврстала у секундарну амилоидозу. Постоперациони опоравак је био нормалан. Болесница је преведена на одељење интернистичке хепатологије, где је после три месеца изненада умрла са знацима попуштања функције бубрега, срца и јетре. Колико нам је познато, до сада није описан случај да је локализовано кривављење у простор ретроперитонеума имитирало клиничку слику тумора.

Кључне речи: јетра, амилоидоза, хематом у ретроперитонеуму. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Амилоидозу одликује екстрацелуларна депозиција фибриларног протеина амилоида у различитим ткивима или органима [1]. Име јој је дао Вирхов 1854. године на основу типичног пребојавања приликом бојења јодом или сумпорном киселином. Овај протеин показује јединствена биохемијска својства и ултраструктурну дифракцију кс-зрака. Амилоид се може депоновати локално (локализована амилоидоза), без клиничких последица, или може захватити сва ткива и органе (системска или генерализована амилоидоза), узрокујући тешке патофизиолошке промене, или се пак болест може приказати негде између ова два екстрема [1]. Патогенеза амилоидозе није у потпуности разјашњена, али је познато да је мултифакторска и сматра се могућим имунолошким поремећајем, у коме се у серуму формира солубилни прекурсор протеина који дефектном или дефицијентном протеолизом ствара амилоид. Клиничка дијагноза се обично поставља тек кад је болест одмакла.

Амилоидоза може бити примарна, када нема знакова неког ранијег или истовременог другог обољења, и секундарна, често у склопу мултипног мијелома, хроничних инфективних болести (остеомијелитис, туберкулоза и сл.) и хроничних инфламационих болести (нпр. реуматидни артритис). Постоје и хередо-фамилијарна и локална амилоидоза, и амилоидоза која је у вези са старењем, као и амилоидоза која је у вези с дуготрајном хемодијализом [1].

Амилоид је аморфан, созинофилан, екстрацелуларан и може се таложити у сва ткива и органе. Захваћени орган може бити гумасте конзистенције, а ткиво воштане или љубичасте или сиве боје. Захваћени орган може бити увећан, нарочито кад је реч о амилоидози јетре, бубрега, слезине и срца. Амилоид се боји хематоксилин-созином љубичасто и показује метахромазију с љубичастим кристалима. Бојење конго-црвеним показује јединствену зелену бифригенцију када се гледа светлосно-поларизујућим микроскопом, што је најкориснији појединачни поступак којим се амилоид доказује [1]. Данас се зна да постоје амилоиди с различитом биохемијском структуром. Сви типови хуманог амилоида састоје се од финих неразгранатих ригидних фибрила, промера око $10 \cdot 10^{-9}m$ (100Å). Изолована фибрила је нежна, танка, неразграната, фиброзна својстава, промера $7 \cdot 10^{-9}m$, (70Å), с тенденцијом да латерално агрегишу. Свака се фибрила састоји од протофибрила, промера $3-3,5 \cdot 10^{-9}m$ (30-35Å). Друга компонента амилоида је компонента плазме или пентагонална јединица (компонента Р или АР) с различитом ултраструктуром, хемијским својствима и дифракцијом с кс-зрацима, идентична алфа-глобулину у серуму, а слична је С-реактивном протеину [2].

Добијен из фибрила, пурификовани амилоид је протеин чији састав варира зависно од клиничког облика амилоида. Највећи део примарног протеина амилоида садржи резиде ен-терминалне аминокиселине, идентичне разним регионима лаког ланца.

Класа ламбда-ланаца у примарној амилоидози два пута предоминира над ланцима лаке класе капа, што је обрнут случај у амилоидози у склопу мултиплог мијелома [1].

Амилоидоза јетре може довести до низа компликација [2-12]. Крвављење је честа компликација примарне амилоидозе јетре, која се јавља код до 40 посто болесника. Крвављење је најчешће спонтано (у кожу и систем гастроинтестинума), а може бити и провоцирано (посттраумско или после дијагностичких захвата). Спонтана крвављења у простор ретроперитонеума су ретка. Она могу бити дифузна или локализована. Дифузно крвављење у простор ретроперитонеума може бити фатално [13].

Према нама доступној литератури, локализовано крвављење у ретроперитонеум под сликом тумора није описано. Стога приказујемо болесницу коју смо хируршки лечили.

Приказ болеснице

Болесница, стара 62 године, домаћица, примљена је у болницу због болова под десним ребарним луком и сумње на тумор главе панкреаса, виђен на компјутеризованом томограму пре доласка у нашу установу (Слика 1). Иначе, болесница се разболела пре око три месеца, са склоношћу



СЛИКА 1. Компјутеризовани томограм абдомена показује тумор у глави панкреаса

FIGURE 1. Abdominal CT scan showing a mass in the head of pancreas

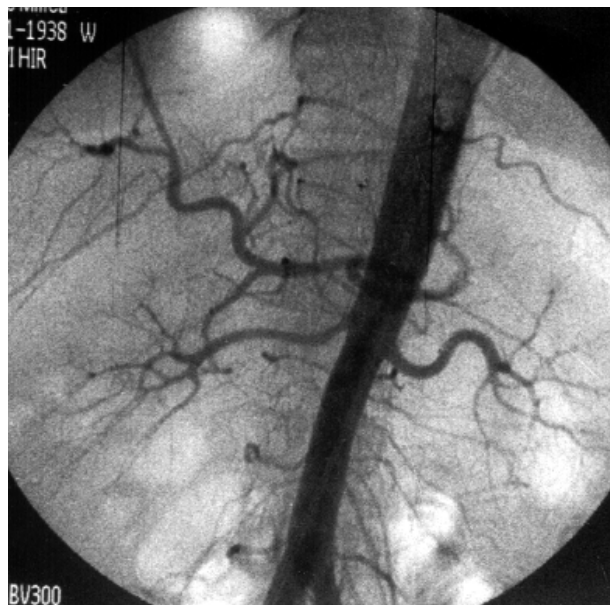


СЛИКА 2. Ултрасонограм показује масу тумора иза главе панкреаса, промера 7 x 6 cm

FIGURE 2. Ultrasonographic finding showing a mass behind the head of pancreas, 7 x 6 cm in diameter

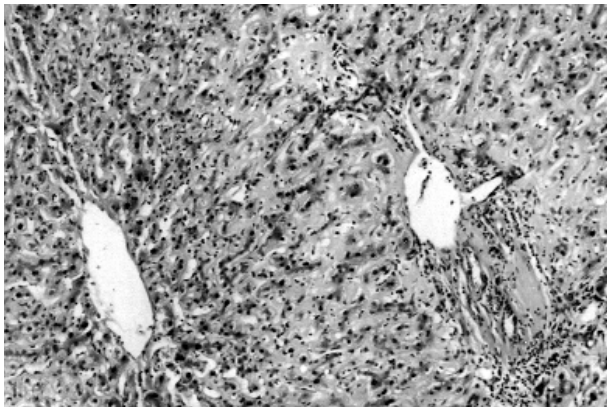
да ствара хематоме услед минималне трауме, и лаког крвављења из десни. Испитивана је у другој установи под дијагнозом хеморагијског синдрома чија је појава приписана виремији. Иначе, од пре две године се лечила од нестабилне артеријске хипертензије, а лекове је користила по потреби. Осим неколико местимичних крвних подлива мањег обима по телу, субиктеруса и умерене осетљивости на притисак под десним ребарним луком, објективни налаз је био у нормалним границама. У лабораторијским налазима од нормалних резултата одступали су: билирубин = 46,3 $\mu\text{mol/L}$, директни = 25,5 $\mu\text{mol/L}$; SGOT = 73 (норм. <27) U/L; алкална фосфатаза 950 = U/L (норм. 30-90); gamma-GT = 841 (норм. <37) U/L; SE = 50 mm/1h; PTT = 32,0 (норм. 26-42) јед.; PT = 14,7 (контрол. резултат 11,9); INR = 1,26; крвна слика је била у границама нормалних величина, тромбоцити $370 \cdot 10^9/L$; у седименту урина је нађено доста свежих и бледих еритроцита и маса бактерија. Осим благо сниженог нивоа протромбина (0,59 јединица, норм. 0,7-1,4), фактори коагулације су били у границама нормалних величина.

Налаз ултрасонографијом је у основи потврдио донети налаз компјутеризованог томограма, тј. да се иза главе панкреаса налази хиперехогена тумефакција, промера $7 \cdot 6 \text{ cm}$ и да су интрахепатички и екстрахепатички део билијарног стабла благо дилатисани (Слика 2). Под дијагнозом тумора, који се налази иза главе панкреаса, болесницу смо лапаротомисали 05.04.2000. године. На операцији је нађена лако увећана јетра гумасте конзистенције, жуторујичасте боје, због чега смо претпоставили да је реч о јако израженој стеатози јетре. Жучна кеса је била без калкулуса, а дуктус холедохус благо проширен. Иза главе панкреаса нађен је добро ограничен хематом, величине која је одговарала налазу на компјутеризованом томограму, старости од неколико недеља, који није био особито чврсто инкапсулисан. На другим органима није било патолошких промена. Слезина је била лако увећана. Није било знакова изражене портне хипертензије. Хематом је евакуисан. У зидовима хематома се није палпирало ништа патолошко. Глава панкреаса је била без знакова тумора. Због увећаних нивоа билирубина, алкалне фосфатазе и gamma-GT, урађена је холецистектомија с пероперационом холангиографијом, која је показала нормалан налаз. На крају, учи-



СЛИКА 3. Висцерална ангиографија показује нормалан налаз

FIGURE 3. Normal visceral angiography



СЛИКА 4. Евидентна перисинусоидна и портна акумулација беструктурног светло-еозинофилног материјала (H&E, 64x).

FIGURE 4. Evident perisinusoidal and portal accumulation of morphous proteinous material (H&E, 64x)

њена је биопсија јетре и трбушни зид реконструисан на уобичајен начин.

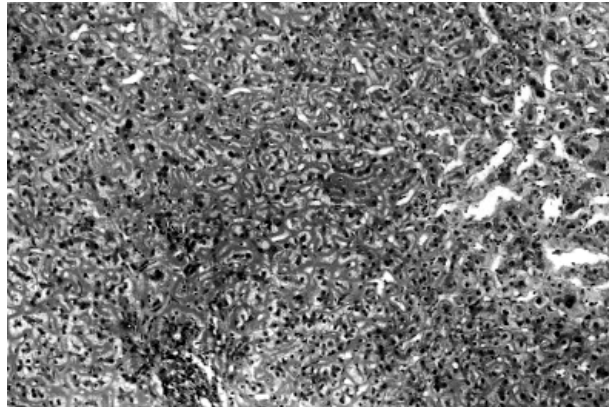
Постоперациони ток је био нормалан. Рана је зарасла *per primam*. У циљу искључења висцералне анеуризме у регији хематома, урађена је ангиографија која је показала нормалан налаз (Слика 3).

Патохистолошки преглед исечка јетре показао је да је анатомска организација јетре у глобалу очувана, да доминира јака паренхиматозна акумулација беструктурног светло-еозинофилног протеинског материјала, пре свега у перисинусоидним Диссовим крвним судовима, а слабија у портним просторима и делимично у зидовима крвних судова (Слика 4). Хистохемијским бојењем доказано је да је реч о депозитима амилоида, који одговарају депозицији типа AL (Слика 5). На основу типа дистрибуције и компарације резултата хистохемијских метода, укључујући и претретман калијум-перманганатом методом конго-ред, била је приметна варијација по зонама у расподели амилоида. Уочавала су се и неспецифична портна инфламациона инфилтрација, умерена фиброза, знатна перипортна пролиферација дуктуса и ирегуларност граничне плоче. Постављена је патохистолошка дијагноза: *Amyloidosis diffusa hepatis*. После добијања хистопатолошког извештаја урађена је анализа имуноглобулина и компоненте M, која је показала нормалан налаз.

По добијању хистопатолошког налаза убрзо долази до појаве протеинурије, а ускоро и пораста нивоа билирубина. Функција бубрега се почела погоршавати. После побољшања функције бубрега развија се прогресивна слабост срца која је не реагује на лечење, те настаје леталан исход, три месеца после хируршке интервенције.

ДИСКУСИЈА

Компликације у виду хеморагије су честе код болесника с амилоидозом. Крвављење се јавља било као опште или као локализовано. Најбољу анализу манифестација хеморагије дали су Јуд (Yood) и сарадници 1983. године [13] испитујући 100 болесника. Једна или више манифестација крвављења јавиле су се код 41 болесника. Најчешће је било крвављење у кожи (код 23 болесника), у систему гастроинтестинума (18 болесника), крвављење после дијагностичких захвата (осам болесника), хематурија (три болесника), хемоптизије (два болесника). Разна друга крвављења су се јавила код четири болесника, од



СЛИКА 5. Хистохемијским бојењем доказана је дифузна амилоидоза јетре (Congo red, 64x)

FIGURE 5. Histochemical staining showed an evidently amyloid deposition in liver parenchyma (Congo red, 64x)

којих је један крвавио у перикард, једна болесница је крвавила у вагину, код једног је настало јако пост-траумско крвављење и један болесник је крвавио у ретроперитонеум тако јако да је то довело до смрти.

Према томе, крвављење у простор ретроперитонеума је реткост. Код наше болеснице, срећом, крвављење је било локализовано, вероватно зато што није потицало из већег крвног суда, тако да је отпор ткива био довољан да настали ретропанкреасни хематом заустави даље крвављење. На тај начин је настао хематом који је дао слику тумора на компјутеризованом томограму и испитивању ултразвуком.

Узроци крвављења у амилоидози могу бити бројни. То могу бити тешка оштећења јетре која не ствара довољну количину фактора коагулације, нарочито оних за чије је стварање неопходан витамин К. Међутим, најважнији узрок јесте дефицит десетог фактора коагулације који се јавља код око 40 посто болесника с амилоидозом. Овај дефицит је вероватно последица везивања десетог фактора за депозите амилоида [14]. Али, крвављење се често дешава и с нормалним резултатима тестова коагулације, сугеришући да је најчешће условљено инфилтрацијом крвних судова амилоидом [13], што је био случај и код наше болеснице. Код ње, осим благо сниженог нивоа протромбина, благо продуженог протромбинског времена (14,7, нормално 11,9) и благо повећаног INR (интернационални нормализациони однос), 1,26 (нормално, до 1,00), није било других одступања у резултатима тестова коагулације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen AS. Amyloidosis. In: Isselbach KJ et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 13th ed. Mc Grow-Hill, New York 1994;1625-30.
2. Chopra S, Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Hepatic amyloidosis. A histopathologic analysis of pruritic (AL) and secondary (AA) forms. Am J Pathol 1984;115(2):186-93.
3. Jimenez SM, Martin GJ, Rebollo J et al. Massive hepatic amyloidosis: a case of hepatic failure and haemorrhagic pancreatitis of fatal evolution. An Med Inter 1998;15(6):316-8.
4. Zeijen RN, Sels JP, Flendring JA, Arends JW. Portal hypertension and intrahepatic cholestasis in hepatic amyloidosis. Neth J Med 1991;38(5-6):257-61.

RETROPERITONEAL HAEMATOMA MIMICING A TUMOUR IN A PATIENT
WITH PRIMARY AMYLOIDOSIS OF THE LIVERR. CHOLOVITSH¹, M. MICEV¹, S. ZOGOVITSH¹, N. CHOLOVITSH², M. STOJKOVITSH¹, P. MILJITSH²

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

2. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Bleeding in patients with amyloidosis is considered as a frequent complication appearing in up to 40% of cases. It may be spontaneous or provoked. Spontaneous bleeding in the skin or in the gastrointestinal tract is the most frequent. Spontaneous bleeding in the retroperitoneum is rare. It may be diffuse, with possible lethal outcome, or localised, causing haematoma, as in our patient.

We present a 62-year old woman with a three-month history of spontaneous, subcutaneous bleeding. No laboratory or other findings could explain the cause of bleeding, as the haemostatic tests were within or close to normal limits. US and CT performed for right subcostal pain discovered a tumour attached to the back of the head of pancreas. Due to mild conjugated hyperbilirubinaemia the »tumour« was held to be the cause of patient's difficulties. However, at operation it turned out to be a retropancreatic haematoma, which was removed and drained. Because of conjugated hyperbilirubinaemia cholecystectomy with operative cholangiography (which was normal) were performed. Due to steatotic appe-

areance of the liver a biopsy was performed. Histological examination revealed amyloidosis. The recovery was uneventful and the patient was transferred to hepatology unit for further treatment where she died 3 months later due to gradual deterioration of kidney and heart function.

To our knowledge, retroperitoneal haematoma in liver amyloidosis mimicking retropancreatic tumour has not been reported so far.

Key words: Liver, amyloidosis, retroperitoneal haematoma. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOJE ČOLOVIĆ
Institut za digestivne bolesti
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 6

5. Serra L, Poppi MC, Criscuolo M, Zandomenighi R. Primary systemic amyloidosis with giant hepatomegaly and portal hypertension: a case report and review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1993;25(8):435-8.
6. Bion E, Brenard R, Pariente EA et al. Sinusoidal portal hypertension in hepatic amyloidosis. *Gut* 1991;32(2):227-30.
7. Levy-Lahad E, Steiner-Salz D, Berkman N et al. Reversible functional asplenia and subcapsular liver hematoma: two distinctive manifestations of amyloidosis. *Klin Wochenschr* 1987;65(22):1104-7.
8. Rubinow A, Koff RS, Cohen AS. Severe intrahepatic cholestasis in primary amyloidosis: a report of four cases and review of literature. *Am J Med* 1978;64(6):937-46.

9. Bujanda L, Beguiristain A, Alberdi F et al. Spontaneous rupture of the liver in amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1997;92(8):1385-6.
10. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32(1):45-9.
11. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997;25(1):118-21.
12. Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988;85(1):73-80.
13. Yood RA, Skinner M, Rubinow A, Talarico L, Cohen AS. Bleeding manifestation in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983; 249: 1322-4.

УЛОГА РАДИОТЕРАПИЈЕ У КОМБИНОВАНОМ ЛЕЧЕЊУ МЕДУЛОБЛАСТОМА

Марина НИКИТОВИЋ, Ивана ГОЛУБИЧИЋ
Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Медулобластом, примитивни неуроектодермни тумор задње јаме лобање, представља петину тумора централног нервног система дечје доби. Најчешће се дијагностикује у узрасту 5-6 година; 20 посто болесника су инфанти и исто толико одрасле особе. Примарно лечење је хируршко, али иако је врста хируршке интервенције важан прогностички фактор у лечењу медулобластома, хируршко одстрањење примарног тумора је микроскопски непотпуно, те је неопходно спровести постоперациону радиотерапију. Сам тумор показује тенденцију ширења путем ликвора и у време постављања дијагнозе код 10-30 посто деце постоје субарахноидне дисеминације. Стога, данас је опште прихваћен став да је у радиотерапијском лечењу медулобластома неопходно спровести зрачење комплетног кранио-спиналног предела. После првог дела терапије превентивног зрачења кранио-спиналног предела, у другом делу се зрачи само лежиште примарног тумора, предео задње јаме лобање до радикалне дозе за тумор. Избор адекватног поступка зрачења, прецизно дефинисање волумена мете и дозе тумора треба да обезбеди оптимално кранио-спинално сузбијање болести и време преживљавања, уз минималан ризик за касна оштећења. Са савременим хируршким и радиотерапијским приступом петогодишње преживљавање се креће између 50 и 70 посто. Хемиотерапија може имати утицај на време преживљавања, али само за селективну групу болесника.

Кључне речи: радиотерапија, медулобластом. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Медулобластом је примитивни тумор неуректодермног порекла задње јаме лобање, који се преодоминантно јавља у дечјем узрасту. Представља 20 посто тумора централног нервног система дечје доби [1]. Први пут је категоризован као малигна неоплазма церебеларног региона у Бејлијевој и Кушинговој (*Bailey and Cushing's*) класификацији тумора централног нервног система 1925. године. Класификација Светске здравствене организације тумора централног нервног система из 1993. године укључује медулобластом као један од педијатријских ембрионих тумора, описан као специфичан примитивни неуроектодермни тумор задње јаме лобање [2].

Медулобластом је мек, трошан, фибрилан тумор. Хистолошки, тумор се састоји од униформних малих, округлих, недиферентованих ћелија с хиперхроматским једрима. Ћелије могу формирати псевдородозете. Тумор често показује диференцијацију у правцу нервне и/или глијалне линије (астроцити и/или олигодендроцити); могу се јавити и мезенхимски (примитивни мускуларни) елементи [3].

Најчешће се дијагностикује у узрасту 5-6 година. Апроксимативно, 20 посто случајева оболевања се јавља код инфанта млађих од две године, а слична пропорција се јавља код адолта. Тумор је чешћи код дечака него код девојчица [4]. Медулобластом потиче из средње линије церебеларног вермиса и четврте коморе мозга.

Симптоми и знаци који се јављају, као и код других тумора задње јаме лобање, могу се груписати у три клиничка синдрома: синдром притиска који је удружен с повећаним интракранијумским притиском и узрокује повраћање, летаргију и стазу папила очних живаца; церебеларни синдром, који се испо-

љава неуролошким поремећајима, условљеним оштећењем церебелума, најчешће је праћен атаксијом; и „синдром суседства“, који је последица ширења тумора у суседне структуре и манифестује се неуролошким поремећајима везаним за ове структуре.

Медулобластом има тенденцију ширења дуж вен-трикулног система и цереброспиналне течности. У време постављања дијагнозе код 10-30 посто деце настаје субарахноидна дисеминација [5]. Зато је при постоперационој процени стања („стажирање“) потребно спровести детаљан преглед структура интракранијума, који најчешће подразумева компјутеризовану томографију или магнетску резонанцију кранијума, ради процене степена хируршке ресекције и потенцијалне субарахноидне метастазе [6]. Ради процене евентуалне проширености болести дуж спиналног канала, постоперационо се такође чини мијелографија, компјутеризована тимографија, мијелограм, магнетска резонанција спиналног канала с гадолинијумом, и цитолошки преглед цереброспиналне течности [6].

За „стажирање“ медулобластома најчешће се користи Чанг-Харисијадисов систем, који је опште прихваћен од кооперационих педијатријских група.

ИЗБОР ТЕРАПИЈЕ

Хируршко лечење

Кушингов извештај из 1930. године о његовом искуству у лечењу 61 болесника с медулобластомом указао је да је примена само хируршке терапије недовољна за излечење болесника. Двадесет осам болесника је примало додатну „ограничену“ постопера-

циону зрачну терапију. Само један болесник је био жив после три године.

Следећа студија из 1953. године указала је, применом „већих“ поља зрачења и већих доза зрачења, на могућност лечења медулобластома хируршким интервенцијама и постоперационом зрачном терапијом.

Улога савремене хирургије у лечењу медулобластома подразумева ослобађање од опструкционих симптома хируршком декомпресијом тумора и када је неопходно уградњом шанта, а затим хируршким уклањањем самог тумора. Већина аутора се слаже да је врста хируршке интервенције важан прогностички фактор у лечењу медулобластома: код болесника с тоталном или суптоталном ресекцијом већа је вероватноћа дугогодишњег преживљавања него код оних код којих је учињена само биопсија пре примене терапије зрачењем [7-9]. У недавним радовима тврди се да је тотална ресекција могућа код 30-40 посто болесника, а код још 30-50 посто „скоро тотална“ ресекција, што обухвата више од 90 посто болесника [8-10].

Хируршко одстрањење примарног тумора је непотпуно у микроскопском погледу, те је неопходно спровести постоперациону радиотерапију.

Поставља се питање улоге венстрикуло-перитонеумског или венстрикулно-венског шанта у настанку екстракранијумских метастаза. Савремено схватање заступа став да уградња шанта, без обзира на тип, локализацију, инсерцију филтера, не предиспонује развој екстракранијумских метастаза [11].

Хемиотерапија

Последњих година порастао је интерес за процену улоге хемиотерапије у лечењу медулобластома. Подаци из литературе указују да хемиотерапија може утицати на време преживљавања, али само за селективну групу болесника. Међународно удружење педијатријских онколога поредило је резултате примене конвенционе хирургије и постоперационе зрачне терапије и хируршког лечења - зрачне терапије - винкристин, CCNU код 286 болесника. Подаци међународног удружења педијатријских онколога индикују предност примене хемиотерапије код болесника млађих од две године, деце код које је урађена биопсија и парцијално хируршко одстрањење тумора, и с тумором који инфилтрује мождано стабло [12]. *The Children's Cancer Study Group* и *Radiation Therapy Oncology Group* поредили су резултате хируршког лечења и зрачне терапије и хируршког лечења плус зрачне терапије плус винкристин, лонустин (CCNU), преднисон код 233 болесника. Примена хемиотерапије је показала предност само у групи болесника T3, T4 и M1-M3 [13]. *The Children's Cancer Group* рандомизовала је групу од 298 болесника с напредовалим медулобластомом или супратенторијумским примитивним неуроктодермним тумором с кранио-спиналном зрачном терапијом плус винкристин, лонустин (CCNU), преднисон и кранио-спинална зрачна терапија плус хемиотерапијом “8 лекова у једном дану” („8-in 1“). Није постојала ста-

стистички значајна разлика у времену преживљавања између две групе [14].

Радиотерапија

Значај примене радиотерапије у лечењу медулобластома први је објавио Кушинг 1930. године, а 1936. године је објављена студија у којој је истакнут значај примене „превентивног зрачења“ комплетног неуроаксиса, засновано на резултатима Кушингових налаза. Блум (*Bloom*) и сарадници [15] објавили су 1969. године резултате лечења медулобластома кранио-спиналном зрачном терапијом с 32 посто петогодишњим преживљавањем и с 25 посто десетогодишњим преживљавањем. С модерним хируршким и радиотерапијским поступцима петогодишње преживљавања се креће између 50 и 70 посто [8, 15-19].

ПЛАНИРАЊЕ РАДИОТЕРАПИЈЕ

Волумен зрачења

Ћелије медулобластома показују тенденцију дисеминације путем цереброспиналне течности, дуж целог субарахноидног простора. С обзиром да могу расти без строме, ћелије могу преживети у цереброспиналној течности довољно дуго да се „настане“ у кранио-спиналном пределу. Ризик од поновне појаве болести дуж спиналног канала, према подацима с аутопсије, највећи је ризик од дисеминације у централни нервни систем код неадекватно лечених болесника и већи је од 50 посто [20, 21]. Стога је данас опште прихваћен став да је у радиотерапијском лечењу медулобластома неопходно спровести зрачење комплетног кранио-спиналног предела [7, 15-21]. После првог дела превентивне зрачне терапије кранио-спиналног предела, у другом делу се зрачи само лежиште примарног тумора, предео задње јаме лобање, до радикалне дозе тумора. [7, 15-21].

У својој студији Ландберг и сарадници су објавили да код болесника лечених само хируршким поступком време преживљавања износи нула посто, а код оних код којих је постоперационо зрачена само задња јама лобање десетогодишње преживљавање је 5 посто, када је зрачена задња лобањска јама и спинални канал 25 посто; док у групи болесника код којих је спроведена кранио-спинална радиотерапија десетогодишње преживљавање је износило 53 посто [20]. У анализи 93 болесника, лечених због медулобластома у Данској од 1940. године, показано је да примена кранио-спиналне радиотерапије побољшава резултате лечења [22]. Најновија клиничка анализа с применом радиотерапије „ограниченог волумена“, што је подразумевало укључивање само задње јаме лобање и спинални канал у зрачни волумен, у комбинацији с интензивном хемиотерапијом, указао је на велики проценат интракранијумских рецидива тумора изван предела задње јаме лобање [21].

Метод зрачења

Примена кранио-спиналног метода зрачења има за циљ озрачивање комплетног субарахноидног про-

стора, кранијумског и спиналног. Без обзира који се од расположивих метода користи, циљ је заједнички: хомогена дистрибуција дозе у дефинисаном волумену мете. Један од најшире распрострањених метода, који се примењује и у нашем Институту, јесте зрачење кранијума и проксималног дела цервикалног канала (најчешће до C_4) из два супротна паралелна латерална поља, и спиналног канала из директних поља [23, 24]. Најчешће се примењује фотонско зрачење. С обзиром да кранијумско поље треба да озрачи комплетан интракранијумски субарахноидни простор, волумен мете мора да укључи и субарахноидни простор око оптичког нерва, што практично значи укључивање врха орбите. Такође, пољима мора да буде обухваћена крибриформна плоча и темпорална јама. Хиподозирање крибриформне регије се сматра узроком супратенторијског рецидива тумора код болесника с медулобластомом [25].

Спинално поље треба да укључи спинални канал до пршљена S_2 . За спинална поља доза се калкулише на предњу површину тела пршљена C_7 и L_5 .

Уколико је реч о млађим болесницима при зрачењу кранијума цела цервикална кичма може бити укључена у планирани волумен, а спина се може зрачити из једног директног поља.

Стога, поједини клиничари користе специјално предње поље, електронско или фотонско, као „додатак“ на регион крибриформне плоче [26]. Међутим, овде се јавља проблем остваривања хомогености дозе у комбинацији с латералним пољима. Зато се већина аутора слаже да „специјално додаток“ предње крибриформно поље није неопходно, уколико се обрати адекватна пажња на спровођење заштите супфронталне регије при латералним пољима.

У појединим болничким центрима примењује се директно задње електронско поље за зрачење спиналног канала [27, 28]. Циљ је да се смањи излазна доза кроз тело пршљена и редукција токсичности. Наравно, при планирању електронског поља мора се извршити корекција за апсорпцију у костима тела пршљенова. Такође, мора се спровести детаљна дозиметрија у фантому пре примене електронског поља у кранио-спиналној радиотерапији. Гаспар и сарадници [27] су изнели своје резултате у којима нису уочили разлику у касним компликацијама код 32 болесника лечених електронским спиналним пољем, у односу на болеснике лечене фотонским пољем.

Додата доза на предео задње јаме лобање се планира из два паралелна, супротна латерална поља. Предња ивица задње јаме лобање, на профилној радиографији је задњи клиноид. Горња ивица тенториума представља половину или две-трећине дистанције од базе до врха лобање. Прегледи сагиталном или короналном компјутеризованом томографијом или магнетском резонанцијом могу добро показати ову локацију. Доња и задња ивица поља су ван калварије.

Доза зрачења

Медулобластом је релативно радиосензитиван тумор. Радиотерапија је обавезан вид постоперационог лечења. Међутим, најтеже је прецизно дефинисати примену адекватне превентивне дозе на спинални канал и супратенторијумски кранијум у лечењу медулобластома. Највећи број савремених података износи преживљавање изнад 50 посто у случају примене кранијумске дозе од 35 до 40 Gy и спиналне дозе од 30 до 35 Gy (конвенционо фракционирање 150-180 cGy, једном дневно) [7, 8]. Томита и сарадници [29] су изнели одличне резултате применом кранио-спиналне радиотерапије с 25 Gy, али у селективној групи болесника у раном стадијуму медулобластома ($T1-3a$ MO) после тоталне или скоро тоталне ресекције. У рандомизованој клиничкој студији POG/CCSG поређени су резултати примене стандардне кранио-спиналне радиотерапије - 36 Gy са 180 cGy, по фракцији, с редукованом кранио-спиналном радиотерапијом - 23,4 Gy са 180 cGy, по фракцији, и применом пуне дозе од 54 Gy, на предео задње јаме лобање. Резултати су потврдили боље време преживљавања и кранио-спинално сузбијање болести када се примењују „пуне“ дозе кранио-спиналне радиотерапије [30]. Данас се већина аутора слаже да је редукција дозе на кранио-спинални предео удружена с повећаним ризиком од поновне појаве болести изван региона радикално озраченог предела задње јаме лобање. У случају дисеминације болести дуж спиналног канала у време дијагностике може се применити кранио-спинална радиотерапија с вишим дозама, 38 до 40 Gy, с „додатком“ до 45 или 50 Gy на метастатска места.

Већина података из литературе потврђује да доза преко 50 Gy на предео задње јаме лобање побољшава како локално сузбијање болести тако и време преживљавања. Највећи број аутора примењује дозе 54-56 Gy, конвенционално фракционисано са 160-180 cGy, једанпут дневно, на предео задње јаме лобање [7, 15-17, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bloo, HJ. Medulloblastoma in children: increasing survival rates and further prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:2023-7.
2. Kleihues P. Neuroepithelial tumors. In: Kleihues P, Burger PC, Scheut-hauer BW (eds). *Histological Typing of the Central Nervous System*. Springer, New York 1993;80-8.
3. Friedman HS, Oakes WJ, Binger SH, Wilstrand CJ, Bigner DD. Medulloblastoma: tumor biological and clinical perspectives. *Neuroncol* 1991;11:1-15.
4. Roberts RO, Lynch CF, Jones P, Hart MN. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *J. Neuropathol Exp Neurol* 1991;50:134-44.
5. Deutsch M. Medulloblastoma: staging and treatment outcome. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1103-7.
6. Miller JH, Fishman LS. Brain tumors. In: Miller JH (ed). *Imaging in Pediatric Oncology*. Williams-Wilkins, Baltimore 1985;77-9.
7. Bloom HJG, Glees J, Bell J. The treatment of long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950-1981. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;18:723-45.
8. Jenkin D, Goddard K, Annstrong D, Becker L, Bemy M, Chan H et al. Posterior fossa medulloblastoma in childhood: treatment results and a proposal for a new staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:265-74.

9. Schofield DE, Yunis EJ, Cieyer JR, Albright AL, Berger MS, Taylor SR. DNA content and other prognostic features in childhood medulloblastoma. Proposal of a scoring system. *Cancer* 1992;69:1307-14.
10. Albright AL, Wisoff JH, Zelter PM, Deutch M, Finlay J, Hammond D. Current neurosurgical treatment of medulloblastomas in children. *Pediatr Neurosci* 1989;15:276-82.
11. Berger MS, Baumeister BH, Geyer JR, Nuksteuh J, Kaner PM, LeRoux PD. The risk of metastases from shutting in children with primary central nervous system tumors. *J Neurosurg* 1991;73:872-7.
12. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJG, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre controlled trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Eur J Cancer* 1990;26:464-9.
13. Evans AE, Jenkin RDT, Spoto R, Ortego JA, Wilson CB, Wara W et al. The treatment of medulloblastoma: results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNS, vinorelbine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72:572-82.
14. Stevens KR Jr, Cherlow J, Zeltzer P et al. The effect of pre-irradiation chemotherapy on the delivery of radiation therapy for medulloblastoma and supratentorial PNET. Results of the CCG 921 randomized protocol. *Int J Radiat Oncol Phys* 1993;27(Suppl):132-3.
15. Bloom HJG, CTeles J, Bell J. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. *AJK* 1991;105:43-62.
16. Hughes EN, Shillito J, Sallan SE, Loeffler JS, C'assady JR, Tarbell W. Medulloblastoma at the Joint Center for Radiation Therapy between 1968 and 1984. *Cancer* 1988;61:1992-8.
17. Silverman CL, Simpson JR. Cerebellar medulloblastoma: the importance of posterior fossa dose to survival and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1869-76.
18. Golubić I, Bokun J, Janićević M, Cvetković D, Nikitović M, Radošević-Jelić LJ. Medulloblastoma in children and young adults: treatment results and prognostic factors; single institution experience. *J BUON* 2000;5:11-6.
19. Tarbell W, Loeffler JS, Silver B, Lynch E, Lavally BL, Kupsky WJ et al. The change in patterns of relapse in medulloblastoma. *Cancer* 1991;68:1600-4.
20. Landberg TG, Lindgren ML, Cavallin-Stahl EK, Svahn-Tapper GO, Sundbarg G, Carwicz S et al. Improvements in the radiotherapy of medulloblastoma 1946-1975. *Cancer* 1980;45:670-8.
21. Bouffet E, Bernard JL, Frappaz D et al. M4 protocol for cerebellar medulloblastoma: supratentorial radiotherapy may not be avoided. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:79-85.
22. Hershatter BW, Halperin EC, Cox EB. Medulloblastoma: the Duke experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1829-937.
23. Thatcher M, Cilicksman AS. Field matching considerations in craniospinal irradiation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1989;17:865-9.
24. Bilge H, Kemikler G, Ogur N, Kaalabay A, Tungal N, Kuter S. Dose distribution at the junction in cranio-spinal irradiation; block techniques. *J BUON* 1998;3:251-6.
25. Jereb B, Reid A, Ahuja RK. Patterns of failure in patients with medulloblastoma. *Cancer* 1982;50:2941-7.
26. Jereb B, Krishnaswami S, Reid A, Allen JC. Radiation for medulloblastoma adjusted to prevent recurrences to the cribriform plate region. *Cancer* 1984;54:602-4.
27. Gaspar LE, Dawson DJ, Tilley-Guilliford SA, Baneqee P. Medulloblastoma. Long-term follow-up of patients treated with electron irradiation of the spinal field. *Radiology* 1991;180:867-70.
28. Maor MH, Fields RS, Hogstrom KR, Van Eys J. Improving the therapeutic ratio of craniospinal irradiation in medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:687-97.
29. Tomita T, McLane DG. Medulloblastoma in childhood: results of radical resection and low dose neuroaxis radiation therapy. *J Neurosurg* 1986;238-42.
30. Deutsch M, Thomas P, Krischer J, Kun L. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuroaxis irradiation (3.600 cGy/20) with reduced neuroaxis irradiation (2.340 cGy/13) in patients with low stage medulloblastoma: a combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. *J Neurosurg* 1993;8:251-6.

MARINA NIKITOVIĆ

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 14

Tel.: 361-4660 ;faks: 685-300

BIBLID 0370-8179, 129(2001) 9-10 p. 272-274

СИСТЕМ „EVIDENCE-BASED“ У ОНКОЛОГИЈИ

(Природа и значај одлуке лекара засноване на евидентном*, доказаном податку)

Иван ПОПОВ, Светислав ЈЕЛИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАКА САДРЖАЈ: Већина лекара би се сложила да доношење одлуке о лечењу треба да буде засновано на претходном покушају да се досегне истина у процесу сазнавања у струци и да се делује у складу с том истином. Међутим, свакодневна клиничка пракса често није у складу с наведеним принципом. Предност над доказима често има „лично искуство“, „навике“ или „ауторитет“. Резултат клиничке студије може бити различито интерпретиран од стране лекара. Може се рећи да је одлука о лечењу подложна субјективној процени лекара, заснованој на квалитету личног знања и сазнања. Ни сви докази у науци нису једнаке ваљаности тј. неспорности, те су једна сазнања ближа истини од других. То нам указује на чињеницу да мора постојати рационалан (научни) систем за процену резултата истраживања, помоћу кога одлучујемо да једном податку више верујемо него другом. Комбинација принципа науке у идентификацији и процени доказа и разборитости у њиховој примени, чини основу система „evidence-based“ („засновано на доказу“) у онкологији, са задатком приближавања ка истини о најбољој дијагностици и лечењу. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Већина лекара би се сложила да доношење одлуке о лечењу треба да буде засновано на претходном покушају да се досегне истина у процесу сазнавања у струци и да се делује у складу с том истином. Филозофи верују да достизање истине, и деловање у складу с њом, доприноси ишчезавању зла и бољитку света у целини. Енглески филозоф Берtrand Рассел написао је: „Навика да се делује у складу с доказима, извесност коју докази пружају, уколико би се уопштено применили довели би до исправљања многих неправди којима је човечанство бременито“.

Према томе, порука за медицину је јасна: морамо применити најбољу дијагностику и лечење, засноване на доказима који су објављени у науци. Међутим, свакодневна клиничка пракса често није у складу с наведеним принципом. Предност над доказима често има „лично искуство“, „навике“ или „ауторитет“ [1]. Главни разлог би могао да буде начин на који се долази до података и како се они интерпретирају. Наиме, лекар се у клиничком раду служи још увек претежно чулима путем којих долази до података. Неопходно је, стога, да тако добијене податке провери објективним методама мерења, бројања, тј. применом научних поступака. Осим тога, исти резултат клиничке студије може бити различито интерпретиран од стране лекара [3]. Може се рећи да је одлука о лечењу подложна субјективној процени лекара, заснованој на квалитету личног знања и сазнања. Према томе, клиничка медицина је увек била, а вероватно ће увек остати, дисциплина подложна интерпретацији [2]. С друге стране, ни сви докази у науци нису једнаке ваљаности тј. неспорности, те су поједина сазнања ближа истини од других. То нам указује на чињеницу да мора постојати рационалан (научни) систем за процену резул-

тата истраживања, којим ће се одредити да једном податку више верујемо него другом. Ако је тако, поставља се питање; на који начин би докази требало да буду процењивани и како сачинити компромис између „објективне истине“ и субјективне природе интерпретације истине у клиничкој пракси?

Давид Хофстатер, истраживач у области вештачке интелигенције, верује да је тешко апсолутно дефинисати шта је то довољан доказ, али да се истини може приступити и упутством о тумачењу података које би се заснивало на принципима не само логике и разума, већ и интуиције и разборитости [4]. Комбинација принципа науке у идентификацији и процени доказа и разборитости у њиховој примени, чини основу система „evidence-based“ („засновано на доказу“) у онкологији, са задатком приближавања ка истини о најбољој дијагностици и лечењу.

Правила за бележење и сређивање података који су последица клиничких истраживања

У последњих неколико година развијена су правила за евидентирање и сређивање података да би помогла у процени ваљаности доказа који су резултат клиничких истраживања, односно сачињено је хијерархијско рангирање доказа у односу на њихову блискост истини. У табели 1 приказана су правила за бележење и рангирање резултата клиничких студија различите категорије која се примењују у онкологији. Правила су сачињена на основу познавања принципа „доброг протокола клиничког истраживања“, односно на ваљаности тј. неоспорности резултата клиничког истраживања које је добро дизајнирано. Многи лекари с правом верују да доказ који је проистекао у рандомизованом, проспективном, надгледаном клиничком истраживању, има већу

*) У Вујаклијиној лексикону страних речи и израза реч „евидентан“ (лат. *evidens, videre*) дефинише се као „очигледан, очевидан, по себи јасан и разумљив, непосредно мишљењем или опажајем увиђан као истинит“. Енглеска реч „evidence“ често се преводи као „доказ“.

ТАБЕЛА 1. Ниво доказа и степен препоруке

Ниво	Врста доказа
I	Докази проистекли из мета-анализа, бројних, добро дизајнираних, клинички надгледаних студија. Рандомизоване клиничке студије с ниским нивоом „лажно-позитивних“ и „лажно-негативних“ грешкама (велика „снага“ доказа).
II	Докази проистекли из најмање једне добро дизајниране студије. Рандомизоване клиничке студије с високим нивоом „лажно-позитивних“ и „лажно-негативних“ грешкама (мала „снага“ доказа).
III	Докази проистекли из добро дизајниране, нерандомизоване, клинички надгледане студије једне групе истраживача.
IV	Докази проистекли из добро дизајнираних, компаративних, дескриптивних студија и студија издвојених случајева (case-study).
V	Докази проистекли из „приказа болесника“ и „личног искуства“.
Степен	Препорука
A	Докази нивоа један или докази потврђени у поновљеним студијама нивоа два, три или четири.
B	Докази нивоа два, три и четири који имају својство доследности.
C	Докази нивоа два, три и четири који немају својство доследности.
D	Докази који немају својство систематског приступа

вредност него други, који је последица спорадичног или неконтролисаног клиничког искуства. Међутим, у историји медицинске онкологије постоје и примери да је комбинација лекова постала стандард за лечење, а да није прошла кроз фазе контролисаних клиничких истраживања пре него што је постала стандард. То је случај с комбинацијама лекова, названих *MOPP* и *PVB*, за лечење Хочкиновог лимфома и карцинома тестиса [5]. Ипак, реч је о спорадичним случајевима који не представљају правило.

Живимо у времену информатике, те је обим података које примамо огроман. То је додатни, практичан разлог за коришћење система „*evidence-based*“ у онкологији. Забележено је да се немачки математичар и филозоф Лајбниц жалио на тешкоће у прикупљању и сређивању великог броја научних података (а живео је и радио у 16-том веку). Данас је, међутим, знање у медицини неупоредиво обимније и увећава се експоненцијалном прогресијом, дуплирајући свој садржај сваких десет година [6]. Да би пратио клиничку онкологију данас, лекар би требало да прима око десет медицинских часописа, што значи да би у току једног месеца требало да прочита преко 200 чланака и око 70 уводних чланака [6]. У САД, од студента медицине се очекује да прочита више од 11 хиљада страница медицинског текста у току године дана [7], а од лекара у клиничкој пракси се очекује да познаје основне податке који су садржани у шест милиона чланака [8], објављених у неколико од 20 хиљада биомедицинских часописа који се штампају у току једне године [9]. Више од 15 хиљада лекова су у употреби, с просечно 250 нових лекова који се у току једне године уведу у клиничку праксу [10]. Израчунато је да лекар у клиничкој пракси треба да памти око два милиона појмова у вези са свакодневним лекарским послом [10]. Јасно је да капацитет мозга има своје границе за похрањивање и обраду података, те да најбоља одлука о лечењу стога може бити доведена у питање.

Иронија савремене медицинске онкологије (па и медицине уопште) јесте чињеница да, упркос огромном порасту знања, подаци о користи и ризику у вези с расположивим могућностима у лечењу обично су супротстављени, а често и не постоје [11]. Развој технологије у информатици и лак приступ ограниченим изворима података, парадоксално, повећава збрку и код болесника и код медицинског особља. Приступ подацима од стране лекара такође је знатно искривљен „континуисаним програмима едукације“ од стране фармацеутских компанија и произвођача медицинске опреме, који свој специфични интерес уграђују у наведене програме. Овај проблем је посебно актуелан у земљама у развоју, као што је наша, где услед недостатка новца, лекари и установе нису у могућности да лако добављају медицинске часописе из струке и науке. Практично, знатан извор података на тај начин постају рекламни текстови које лекари бесплатно и непрекидно добијају од фармацеутске индустрије. Овакво стање доводи до конфузије и код лекара и код болесника, посебно у тренуцима доношења одлука о лечењу, када и лекар и болесник често постављају питање којим се подацима може веровати. Систем „*evidence-based*“ у онкологији, као метод за процену постојећих података у науци, постаје императив савремене онкологије. Основни циљ „*evidence-based*“ у онкологији јесте помоћ лекару у идентификацији најбољих доказа у науци и процени њихове примењивости у рутинској пракси.

Да би се постигао споменути циљ, „*evidence-based*“ у онкологији, примењује се следећи систем анализе:

1. Дефинисање проблема у јасна питања у вези с клиничком праксом;
2. Истраживање, уз максималну ефикасност, најбољих података у литератури који дају одговоре на спорна питања;
3. Критички приступ у процени података, који укључују процену тачности тј. снагу податка, неоспорност, тј. приближавање ка истини, као и примењивост податка у рутинској пракси;
4. Сажимање и уклапање тако анализованог податка с искуством из клиничке праксе, и мишљењима стручњака у задатим областима;
5. Надгледање и анализа утицаја податка, који је проверен у претходним фазама испитивања у рутинској пракси.

Анализе података се објављују у посебним часописима, нпр. „*Evidence-based Oncology*“ (Churchill-Livingstone, Harcourt Publishers). Изабрани чланак из примарних публикација се објављује у информационом облику, као проширени сажетак, који садржи главне доказе-резултате. У посебној табели се приказује, оценама и описно, анализа „*evidence-based*“, с процењеном корисношћу и ризицима примене изведених доказа. Изабрани стручњаци, изабрани од стране уредништва за област у којој је доказ изведен, а који не припадају тиму аутора, пишу свој ко-

ментар са задатком да индивидуално и независно процене и бројевима (од нуле до четири) оцене тачност, неоспорност и посебно применљивост податка у рутинској клиничкој пракси [12, 13]. На овај начин, омогућује се лекарима да добију податке који су проверени снажним системом анализе и који се са знатном поузданошћу могу употребити у процесу доношења одлуке о лечењу болесника. Наравно, часописи овога типа не могу представљати једини извор података. За многе лекаре и научнике и даље ће оригинални чланак „*in extenso*“, као и друге публикације, бити од неоспорног значаја за прикупљање знања у струци.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taubes G. Looking for the evidence in medicine. *Science* 1996;272:22-4.
2. Tanenbaum S. What physicians know. *New Engl J Med* 1993;329:1268-71.
3. Jick H, Rodriguez LAG, Perez-Gutthann S. Principles of epidemiological research on adverse and beneficial drug effects. *Lancet* 1998;352:1767-70.
4. Hofstadter D. Godel, Escher, Bach. An Eternally Golden Braid. Basic books, New York 1999.
5. Djulbegović B, Hadley T. Evaluating the quality of clinical guidelines. Linking decisions to medical evidence. *Oncology* 1998;12:310-5.

6. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. A Basic Science for Clinical Medicine*. 2nd eds. Little Brown, Boston 1991.
7. Taylor CR. Great expectations. The reading habits of year II medical students. *New Engl J Med* 1992;326:1436-40.
8. Fletcher RH, Fletcher SW. Evidence-based approach to the medical literature. *JGIM* 1997;12 (Suppl 2):5-12.
9. Chalmers I, Altman DG. *Systematic Reviews*. BMJ Publishing Group, London 1995.
10. Gremy F. The future of information processing in medicine and public health. *Comput Prog Biomed* 1980;11:71-80.
11. Edy D. Connecting value and costs: what do we ask, and what do we ask them. *JAMA* 1990;264:1737-9.
12. Popov I. Commentary on the article „Paliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis“ by the Colorectal Cancer Collaborative Group, *BMJ* 2000. *Evidence-based Oncology* 2001;2:49-50.
13. Jelić S. Commentary on the article „Zoledronic acid is more effective than pamidronate for hypercalcemia of malignancy“ by Major P et al. *J Clin Oncol* 2001. *Evidence-based Oncology* 2001;2:159-162.

НАПОМЕНА: Аутори су за овај чланак користили, осим цитиране литературе, и упутства за анализу „*evidence-based*“ која су добијена од уредништва часописа „*Evidence-based Oncology*“ приликом писања коментара по позиву за тај часопис (Цит. 12, 13), а која се не могу подвести под уобичајено цитирање литературе.

IVAN POPOV

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 14

Tel.: 011/685-755

ВЕСТИ

СРПСКО ДРУШТВО ЦРВЕНОГ КРСТА И ДОКТОР ВЛАДАН ЂОРЂЕВИЋ

Ове године, када се широм земље обележава 125 година од оснивања Друштва црвеног крста Србије, права је прилика да се сетимо др Владана Ђорђевића, који је далеке 1876. године покренуо иницијативу за оснивање ове хуманитарне организације. О томе др Ђорђевић каже у својој књизи „Срце и душа Европе“, публиковане 1927. године, да је сматрао „целог живота као своју дужност да пропагандише оснивање хуманитарних завода у нашем народу и јер га није могла никада никаква равнодушност и никаква хладноћа и немар оних којима је био рад помоћи, уморити у том послу.“ Због укупног дела др Ђорђевића, овде ћемо споменути да је он 1872. године први покренуо иницијативу за увођење здравственог осигурања, као што је, као члан општинске комисије за збрињавање сиротиње, исте године тражио да се оснују установе „чувалица“ за чување деце „сиротних родитеља“, што све до сада није било познато у нашој јавности.

О својој иницијативи за оснивање Црвеног крста пише у својој књизи даље „стога је он, 8. јануара 1876. године, пред Грађанском касином имао предлог да се у Србији оснује једна мрежа од дружина и одбора, који би у мирно доба спремали све оно што треба рањеницима и болесницима у ратно доба“, а као предлагач, своје предавање завршио је речима: „Нека би Црвени крст на белој застави донео и Српској војсци онај благослов и ону помоћ, коју је то знамење човечности и братске љубави према ближњима донело другим савременим војскама у свету.“

Десет дана после овог предавања др Ђорђевића, 18. јануара 1876. године, збор најугледнијих Београђана је после опширне дебате изабрао Привремени одбор, са задатком да изрази статуте за Српско друштво приватне помоћи ратним рањеницима и болесницима.

Како је предлагач др Ђорђевић већ био припремио те статуте, то их је Привремени одбор после два дана и усвојио, а кнежевска влада 48 сати касније и потврдила, 23. јануара 1876. године. На основу одобрених статута Друштва, Привремени

одбор сазвао је Јавни збор 25. јануара 1876. године у општинској дворани, на којем је обављено уписивање чланова и на којем је изабрана Централна управа или Главни одбор.

Када је после неколико дана, 2. фебруара 1876. године, објављен проглас „драгим суграђанима“ о оснивању „Главног одбора Друштва за приватну помоћ...“ на велико изненађење међу члановима овог одбора није било имена др Владана Ђорђевића, покретача оснивања Друштва, који је израдио и статут Друштва!

О свему овоме др Ђорђевић пише опширно у својој књизи из 1876. године „Црвени крст на белој застави“, али зато у књизи „Срце и душа Европе“, из 1927. године, констатује једино да „о порођајним мукама српског друштва Црвеног крста не вреди данас ни једне речи потрошити!“

Реч је, како он записује, о „политичким партизанским интригама противу оснивача друштва.“ Уствари, због сукоба с политичарима из групе опозиције који нису дозволили да у прогласу о оснивању Друштва буде назначена и улога и подршка кнеза Милана, др Ђорђевић се демонстративно повукао из даљег рада у Друштву и како је записао „мирно отишао за начелника санитета Јужно-моравске дивизије.“

Иако имена др Ђорђевића нема на списку чланова Главног одбора у прогласу „драгим суграђанима“ од 2. фебруара 1876. године, његова улога у оснивању Друштва црвеног крста никада није била заборављена. О томе сведочи и то што је приликом обележавања 120 година од оснивања Друштва била издата 1996. године специјална марка с његовим ликом. А као одговор онима који су негирали његову улогу зато што није било његовог имена на списку чланова Главног одбора 1878. године, др Марко Леко, председник Црвеног крста Србије је у предговору књиге „Срце и душа Европе“ посвећене Црвеном крсту записао да је др Ђорђевић био „оснивач Црвеног крста и члан Главног одбора“, додајући да је од „чланова првог Главног одбора једини др Владан Ђорђевић доживео педесетогодишњицу нашег Црвеног крста.“

Жарко Вуковић