

СИНДРОМ ЈЕНТЛ КОД ЖЕНА С АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ И ПОЗИТИВНИМ НАЛАЗОМ ЕХОКАРДИОГРАФСКОГ ТЕСТА СТРЕС-ДИПИРИДАМОЛ

Јелица МИЛОСАВЉЕВИЋ¹, Миодраг ОСТОЈИЋ², Босиљка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ²,
Михајло ЗДРАВКОВИЋ², Јелена МАРИНКОВИЋ², Наташа МИЛИЋ²

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

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ овог рада био је да прикаже однос позитивног резултата комбинованог дипиридамошког теста и примене интервентних поступака код жена с артеријском хипертензијом, односно да ли је у испитиваној популацији било знакова синдрома Јентл (дискриминација жена у односу на мушкарце у примени дијагностичких и терапијских поступака). Узастопно је испитивано 127 болесника (82 мушкарца, просечне старости $53,5 \pm 7,3$ године и 45 жена, $56,1 \pm 7,8$ година), с артеријском хипертензијом и болом у грудима, којима је урађен фармаколошки стрес-ехокардиографски тест (дипиридамош-атропин или дипиридамош-добутамин) ради откривања исхемије миокарда. Коронарографија је учињена код 84 болесника, 58 мушкараца и 26 жена. Дијагностичка вредност теста била је иста код жена (92,3 посто) и код мушкараца (89,1 посто). Код коронарографисаних 73,6 посто мушкараца и 66,7 посто жена резултат теста је био позитиван, али разлика између мушкараца и жена није била статистички значајна. Током двогодишњег надгледања болесника учињена је 31 реваскуларизациона интервенција на срцу (20 аорто-коронарних премошћавања и 11 коронарних ангиопластика), 25 код мушкараца и шест код жена ($p = 0,028$). Регистрован је тренд да је код жена с позитивним резултатом теста (28,6 посто) учињено мање реваскуларизационих интервенција него код мушкараца (45,3 посто), али разлика није била статистички значајна због малог броја болесника. Коксова мултиваријантна регресиона анализа је показала да је код жена негативна корелација према реваскуларизационим интервенцијама (релативни ризик за женски пол $RR = 0,1457$, 95%CI 0,0416-0,5101). Иако се дијагностичка вредност треће генерације дипиридамош-стрес-ехокардиографског теста не разликује између мушкараца и жена, код болесника с позитивним резултатом теста постоји тренд да же не мање подвргавају коронарографији и реваскуларизацији миокарда него мушкарце. Коксов регресиони модел показао је мали релативни ризик женског пола за реваскуларизационе поступке, указујући на могућ синдром Јентл у испитиваној популацији.

Кључне речи: синдром Јентл, женски пол, стрес-ехокардиографија, артеријска хипертензија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Бернадина Хели (*Bernardine Healy*) је 1991. године објавила рад у часопису „*New England Journal of Medicine*“ који је указивао на дискриминацију према женама с коронарном болешћу када је у питању упућивање на коронарографију и реваскуларизацију миокарда. Појава је названа синдром Јентл (*Yentl*) по имену јеврејске девојчице, из приче Нобеловца Исака Басевиса Сингера, која је морала да се претвара да је дечак да би уписала жељену школу [1]. После тога је објављен већи број радова који је потврђивао ова запажања, али је било и опречних резултата који су одражавали контроверзност овог проблема све до данашњих дана [2-6].

Дијагностика коронарне болести и процена њене тежине код жена много су сложенији него код мушкараца. Тест снимања електрокардиограма при физичком оптерећењу традиционално је тест с високим процентом лажно позитивних резултата код жена (38-67 посто), што може бити један од разлога за мање извођење коронарних ангиографија код жена него код мушкараца (28-45 посто). Ипак, једноставност примене овог теста и висока негативна предиктивна вредност чине га и даље тестом избора

код жена без базалних промена у електрокардиограму [5, 7]. Примена визуализационих метода, нарочито тзв. фармаколошке ехокардиографије при физичком оптерећењу, знатно је побољшала неинвазивну дијагностику коронарне болести код жена. У више радова је показано да је дијагностичка и прогностичка вредност ехокардиографије при физичком или медикаментном (фармаколошким) оптерећењу (стрес-ехокардиографија) подједнако добра код жена као и код мушкараца [8-11].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да прикаже однос позитивног резултата комбинованог дипиридамошког теста и примене интервентних метода код жена с артеријском хипертензијом, односно да ли је у испитиваној популацији било знакова синдрома Јентл.

МЕТОД РАДА

Анализовано је 127 узастопно издвајаних болесника с артеријском хипертензијом и болом у грудима, 82 мушкарца и 45 жена, којима је учињен стрес-ехокардиографски тест: код 72 особе с дипиридамош-атропином (дипиридамош $0,84 \text{ mg/kg}$ током 10 min плус атропин $0,25 \text{ mg/min}$ до 1 mg)

ТАБЕЛА 1. - Дефиниције коришћене за анализу дијагностичке вредности стрес-теста

TABLE 1. Definitions used in analysis of stress test diagnostic value

Sn	TP/ TP+FN
Sp	TN/ TN+FP
Acc	TP+TN/ T
PVp	TP/ TP+FP
PVn	TN/ TN+FN

Sn = сензитивност (% болесника са значајним коронарним стенозама који имају позитиван резултат теста); Sp = специфичност (% болесника без значајних коронарних стеноза који имају негативан резултат теста); Acc = дијагностичка тачност (% тачно дијагностикованих); PVp = позитивна предиктивна вредност (% болесника са позитивним тестом који имају коронарну стенозу); PVn = негативна предиктивна вредност (% болесника са негативним резултатом теста који су без коронарне стенозе); TP = број стварно позитивних; TN = број стварно негативних; T = број укупно тестираних; FP = број лажно позитивних; FN = број лажно негативних

Sn = sensitivity (% of patients with CAD who have abnormal test); Sp = specificity (% of patients without CAD who have normal test); Acc = diagnostic accuracy (% of true test results); PVp = positive predictive value (% of patients with abnormal test who have CAD); PVn = negative predictive value (% of patients with normal test without CAD); TP (true positive) = abnormal test result in individual with disease; TN (true negative) = normal test result in individual without disease; T = total number of tests performed; FP (false positive) = abnormal test result in individual without disease; FN (false negative) = normal test result in individual with disease; CAD = coronary artery disease

ТАБЕЛА 2. Клиничке одлике болесника
TABLE 2. Clinical characteristics of patients

	Мушкарци Male	Жене Female	P
Број (%) Number of pts (% of pts)	82 (64.6)	45 (35.4)	< 0.05
Године Age (years)	53.5 ± 7.3	56.1 ± 7.8	> 0.05
Дијабетес мелитус (%) Diabetes (%)	11	26.7	< 0.05
Пушење дувана (%) Smoking (%)	74.1	28.9	< 0.01
HLK (%) LVH (%)	33.8	65.9	< 0.01
Претходни IM (%) PMI (%)	50	33.2	< 0.05
Атипичан бол у грудима (%) Atypical chest pain (%)	19.5	42.2	< 0.05

HLK = хипертрофија леве коморе срца; IM = инфаркт миокарда
LVH = left ventricular hypertrophy; PMI = previous myocardial infarction

и код 55 особа с дипиридамолом-добутином (дипиридамом 0.84 mg/kg/10 min плус добутином 5-40 mcg/kg/min у триминутним интервалима) у Здравственом центру у Јагодини.

Регионална функција леве коморе срца је анализована у моделу од 16 сегмената, према препорукама Америчког ехокардиографског удружења. Сваки сегмент је бодован од један до четири (нормокинезија = 1, хипокинезија = 2, акинезија = 3, дискинезија = 4). Одређиван је индекс бодова сегментне покретљивости леве коморе, базално и при максималној дози медикамената, сабирањем бодова за сваки сегмент и дељењем с бројем сегмената [12].

Све тестове и контролне прегледе је водио један лекар по унапред предвиђеном протоколу. Одлука о инвазивној дијагностици је доношена у референтној клиничкој установи, уз сагласност испитаника и на основу комплетног клиничког налаза, тако да није била непосредно условљена резултатом теста.

Коронарографисано је 84 болесника, 58 мушкараца и 26 жена, у Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду и Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње“ у Београду. Дијагностика коронарне болести је дефинисана налазом дијаметра стенозе једнаком или већом од 50 посто, у најмање једној коронарној артерији или њеној главној грани.

Болесници су надгледани две године ради откривања појава нових коронарних догађаја: спонтаних неповољних догађаја (смрт, инфаркт миокарда, хоспитализација због нестабилне ангине пекторис) и ревакуларизације миокарда (аортокоронарно премештавање, коронарна ангиопластика).

У статистичкој анализи коришћени су: тест хи-квадрат, за непараметарска обележја посматрања; те-тест, за континуисана обележја, сензитивност, специфичност, дијагностичка тачност, позитивна и негативна предиктивна вредност, за анализу дијагностичке вредности теста (Табела 1); Коксов регресиони модел, за издвајање независних предиктора будућих догађаја; и Каплан-Мејерова анализа, за кумулациону вероватноћу времена преживљавања без догађаја у вези са срцем. За све тестове величина $p < 0,05$ сматрана је статистички значајном.

РЕЗУЛТАТИ

Клиничке одлике болесника приказане су у табели 2. Код жена је значајно већа инциденција дијабетеса мелитуса него код мушкараца (26,7 према 11,0 посто), хипертрофије леве коморе срца (65,9 према 33,8 посто) и атипичне ангине пекторис (42,2 према 19,5 посто), а мања инциденција пушења цигарета (28,9 према 74,1 посто) и прележаног инфаркта миокарда (33,2 према 50 посто). Примењивост теста је била већа код мушкараца (93,9 посто) него код жена (91,1 посто), као и проценат позитивних резултата тестова (64,6 према 47,6 посто), али разлика није била статистички значајна. Код жена су се испољила у већој мери нежељена дејства у виду главобоље и црвенила лица, вишим нивоима систолног притиска крви (158,1 према 146,5 mmHg) и двоструког продукта (166,8 према 149,4) при максималној дози

ТАБЕЛА 3. Резултати теста и коронарографски налаз
TABLE 3. Test results and coronary angiography findings

	Мушкарци Male	Жене Female	P
Примењивост теста (%) Feasibility (%)	93,9	91,1	> 0,05
Позитиван тест (% бол) Positive test (% of patients)	64,6	47,6	> 0,05
Главобоља (% бол) Headache (% of patients)	24,4	55,6	$p < 0,01$
STA у mmHg SBP (mmHg)	146,5	158,1	$p < 0,01$
Дупли производ (Fr _x STA x 10 ⁻¹) Rate-pressure product (HRxSBPx10 ⁻¹)	149,4	166,8	$p < 0,01$
WMSI _{max} WMSI _{peak}	1.51	1.33	$p < 0.05$
DS<50% (% болесника) DS<50% (% of patients)	25.5	53.8	$p < 0.05$

WMSI_{max} = индекс скова сегментних покрета леве коморе на максималној дози; DS = дијаметар коронарне стенозе; Fr = фреквенција рада срца; STA = систолни крвни притисак

WMSI_{peak} = peak wall motion score index; DS = diameter stenosis; HR = heart rate; SBP = systolic blood pressure

медикамената, него код мушкараца. Индекс покретљивости зида леве коморе срца био је већи код мушкараца него код жена, како у базалним условима (1,23 према 1,08), тако и при максималној дози медикамената (1,51 према 1,33) (Табела 3).

Коронарографија је показала нормалне коронарне артерије (дијаметар коронарне стенозе или DS мањи од 50 посто) код 25,5 посто мушкараца и 53,8 посто код жена, са статистички значајном разликом (Табела 3, графикони 1 и 2). Сензитивност, специфичност, дијагностичка тачност, позитивна предиктивна вредност и негативна предиктивна вредност износили су код мушкараца 90,2; 85,7; 89,1; 94,9 и 70 посто, а код жена 100; 85,7; 92,3; 85,7 и 100 посто; $p > 0,05$ (Графикон 3). Коронарна ангиографија је учињена код већег процента мушкараца (73,6 посто) него код жена (66,7 посто), с транзиторним поремећајем покрета региона зида леве коморе срца, али разлика није била статистички значајна ($p = 0,601$).

Током две године надгледања болесника, урађен је 31 ревакуларизациони захват: 20 аорто-коронарних премештавања и 11 коронарних ангиопластика, 25 код мушкараца и шест код жена; разлика је статистички значајна ($\chi^2 = 4,825$; $p = 0,028$). У табели 4 приказан је однос пола, резултата теста, коронарографског налаза и поступака ревакуларизације миокарда. Код болесника којима је урађена ревакуларизација миокарда резултат теста је био позитиван 96,8 посто. Код 97,7 посто болесника с негативним налазом теста није забележена ревакуларизација миокарда током двогодишњег надгледања.

Процент урађених ревакуларизација у односу на тестом откривену исхемију миокарда износио је 28,6 посто (6/21) код жена и 45,3 посто (24/53) код мушкараца, али разлика није била статистички значајна ($\chi^2 = 2,5716$; $p = 0,1088$) због малог броја болесника. Процент урађених ревакуларизационих захвата у односу на коронарографски налаз био је такође већи код мушкараца (60,9 посто; 25/41) него код жена (50 посто; 6/12), али разлика није била статистички значајна ($\chi^2 = 0,4328$; $p = 0,5106$). Разлика између мушкараца и жена била је статистички значајна када је у питању однос између појаве ангине

ТАБЕЛА 4. Однос пола, резултата теста, коронарографског налаза и ревакуларизације миокарда

TABLE 4. Prognostic value of test results and coronary angiography finding for revascularization procedures according to gender

FTCA/ ACB PTCA/ CABG	Ехо+ Еcho+			Бол+ Angina+			Значајна коронарна стеноза Significant coronary stenosis		
	Мушк. Male	Жене Female	Укуп. All	Мушк. Male	Жене Female	Укуп. All	Мушк. Male	Жене Female	Укуп. All
PVn	95.8	100	97.7	96.8	100	97.7	100	100	100
PVp	45.3	28.6	40.5	52.2	17.8	40	60.9	50	58.5
Sn	96	100	96.8	96	83.4	96.8	100	100	100

PVn = проценат болесника с негативним параметром и без ревакуларизације миокарда; PVp = проценат болесника с позитивним параметром, с ревакуларизацијом; Sn = проценат болесника с ревакуларизацијом миокарда, и с позитивним параметром

PVn = % of patients with negative parameter without revascularization; PVp = % of patients with positive parameter who have revascularization; Sn = % of patients with myocardial revascularization who have positive parameter

ТАБЕЛА 5. Параметри с предиктивном вредношћу, коефицијент регресије, величина р и релативни ризик (RR) за ревакуларизацију миокарда

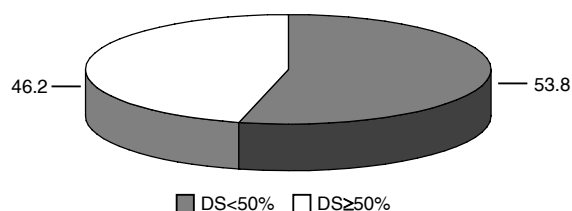
TABLE 5. Parameters with predictive value, regression coefficient, P value and relative risk (RR) for myocardial revascularization

	B	P	RR	95% CI (RR)
Пол Gender	-1.9263	0.0026	0.1457	0.0416-0.5101
BSA	-3.3161	0.0443	0.0363	0.0014-0.9191
Хипертриглицеридемија Hypertriglyceridemia	1.0822	0.0128	2.9511	1.2593-6.9157
Ангина пекторис на тесту Angina on test	1.7754	0.0218	5.9029	1.2953-26.901
Коронарографски налаз Coronary angiography findings	0.6644	0.0001	1.9432	1.4075-2.6829

BSA = површина тела
BSA = body surface area

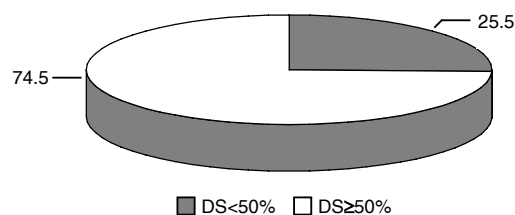
пекторис у току теста и ревакуларизације миокарда ($\chi^2 = 6,093$; $p = 0,0136$). Позитивна корелација између коронарографског налаза и ревакуларизације миокарда била је код 58,5 посто болесника са сигнификантним стенозама коронарних артерија, без статистички значајне разлике између мушкараца и жена (Табела 4).

У мултиваријантном Коксовом регресионом моделу, женски пол је показао негативну корелацију с



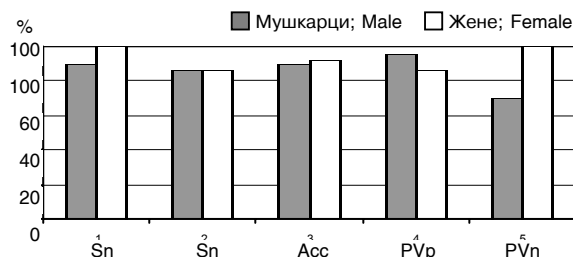
ГРАФИКОН 1. Коронарографски налаз код жена
DS = дијаметар стенозе

GRAPH 1. Coronary angiography findings in female
DS = diameter of stenosis



ГРАФИКОН 2. Коронарографски налаз код мушкараца
DS = дијаметар стенозе

GRAPH 2. Coronary angiography findings in male
DS = diameter of stenosis



ГРАФИКОН 3. Дијагностичка вредност комбинованог дипиридамолног теста у односу на пол

GRAPH 3. Dignostic accuracy of combined dipyridamole stress echocardiography test according to gender

реваскуларизацијом миокарда ($RR = 0,1457$; 95 посто CI 0,0416-0,5101). Овом анализом су, из сета варијабли клиничких, електрокардиографских, ехокардиографских, теста с оптерећењем и ангиографских, издвојене три варијабле с позитивном предиктивном вредношћу за реваскуларизацију миокарда: ангина пекторис при тестирању, хипертриглицеридемија, коронарографски налаз, и две варијабле с негативном предиктивном вредношћу (пол и површина тела) (Табела 5).

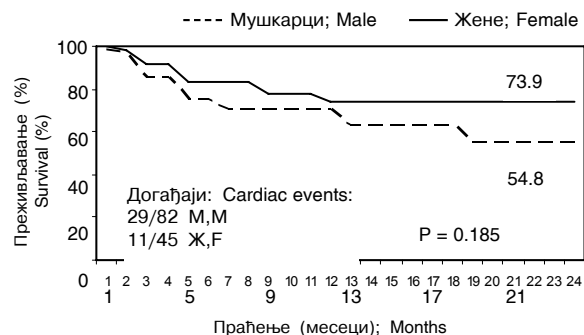
Неповољне догађаје током периода надгледања болесника (смрт, инфаркт миокарда и хоспитализација због нестабилне ангине пекторис) доживело је више жена (15,5 посто) него мушкараца (9,7 посто), али разлика није била статистички значајна ($\chi^2 = 0,831$; $p = 0,361$) због малог броја болесника.

У графикону 4 приказана је Каплан-Мејерова крива времена преживљавања без свих кардијалних догађаја у односу на пол. Мушкарци су лошије прошли него жене (54,8 посто према 73,9 посто), али разлика није статистички значајна ($p = 0,185$). Разлог за овај тренд је што су у догађаје у вези са срцем убрајани и реваскуларизациони поступци, који су, као што је већ наведено, чешће извођени код мушкараца него код жена.

ДИСКУСИЈА

Жене и мушкарци се разликују када је коронарна болест у питању. Болест се код жена испољава просечно десетак година касније него код мушкараца. Ангину пекторис као прву манифестацију жене доживе чешће него инфаркт миокарда. Код жена је чешћи атипичан бол него типична ангина пекторис. Код жена с типичном ангином пекторис мање је позитивних налаза коронарографијом него код мушкараца (62 према 89 посто). Жене с хроничном стабилном ангином пекторис чешће се жале на бол у мировању, током ноћи или током психичког стреса него мушкарци. На све ово утиче, поред хормонског стања, генски условљена вазомоторна реактивност, другачија хемостаза, биологија плака и функција ендотела код жена.

Коронарна ангиопластика и хируршке интервенције бајпасом код жена су удружене с већим морбидитетом. Такође, код жена је већи оперативни морталитет аортокоронарног бајпаса него код мушка-



ГРАФИКОН 4. Двогодишње преживљавање без свих коронарних догађаја у односу на пол

GRAPH 4. Two-year event-free survival (all cardiac events) according to gender

раца, вероватно из више разлога, од којих се најчешће наводе мања површина тела, мање димензије коронарних артерија, више коморбидних стања и чешће ургентне интервенције уместо елективних. Такође, после интервенција жене показују мање побољшање квалитета живота од мушкараца, мада се време преживљавања и учесталост реоперација не разликују значајно. Све ово може бити разлог за мање извођење реваскуларизационих поступака код жена са значајном коронарном болешћу (15-27 посто) него код мушкараца [4].

Показано је да је код жена с коронарном болешћу прогноза болести лошија него код мушкараца. Иако старије године живота и више неповољних фактора ризика међу женама могу доприносити овој разлици, више студија је показало перзистентно лошију прогнозу болести и после корекције за ове базалне разлике. Једно од објашњења јесу неповољне промене липидног профила, удружене са смањеним нивоом естрогених хормона. У периоду постменопаузе жене показују већу васкуларну нестабилност него мушкарци због улоге естрогених хормона у регулисању васкуларног тонуса. Ова поремећена вазомоторна реактивност због смањеног нивоа естрогених хормона, чији се рецептори налазе на системским и коронарним крвним судовима, испољава се већим хемодинамским оговором на стрес и физичко напрезање у тесту и у свакодневном животу. Алтернативно, лоше навике жена у вези с физичком активношћу или удружена обољења могу смањити кондицију и повећати кардиоваскуларну реактивност.

Повећана реактивност кардиоваскуларног система убрзава атеросклерозу и повећава ризик од кардиоваскуларних догађаја путем општења ендотела, руптуре плака и/или вазоконстрикције и следствене исхемије миокарда. На овај начин делимично би се могли објаснити и већи оперативни морталитет код жена при реваскуларизацији бајпасом, већи периперациони морбидитет и мање побољшање квалитета живота после аортокоронарног бајпаса него код мушкараца. Мање коришћење реваскуларизације миокарда и чешће извођење неселективних поступака може бити један од разлога неповољне

прогнозе болести код жена с коронарном болешћу [13-15].

С обзиром на утицај коронарне болести на морбидитет и морталитет код жена, веома је значајно питање да ли се женама пружа адекватна дијагностика и терапија у односу на мушкарце. Више студија се до сада бавило овим проблемом. Објављен је податак да мушкарци с позитивним резултатима нуклеарног стрес-теста остварују 6,3 пута већу шансу за дијагностичку коронарографију него жене. Различита преваленција коронарне болести и тешкоће у неинвазивној дијагностици коронарне болести код жена, представљају најчешће понуђена објашњења за ову појаву [4, 16].

Студија Ротерса ван Леннепа (*Roeters van Lennep*) и сарадника [6], објављена у часопису „*European Heart Journal*“ ове године, показала је да у групи коронарографисаних болесника са значајним коронарним стенозама није било разлике према полу у односу на упућивање болесника за ревакуларизацију миокарда, односно да нема знакова синдрома Јентл, током периода од 16 година. Коментар Орт-Гомера (*Orth-Gomer*) [17] у едиторијалу је да, иако ова студија указује да нема синдрома Јентл, и даље треба радити на овом значајном проблему, као и да су потребне нове студије које ће показати да ли заиста постоје разлике између полова када је коронарна болест у питању.

У нашем раду жене су показале другачији хемодинамски одговор при тестирању, као и да је било више васкуларних нежељених дејстава него код мушкараца. Добијена је подједнако добра дијагностичка вредност ехокардиографских параметара исхемије миокарда у комбинованом дипиридамоломском тесту, који с истом високом вероватноћом указују на функционо значајну коронарну стенозу и код жена и код мушкараца. Овим радом је потврђено високо место фармаколошке стрес-ехокардиографије у дијагностици коронарне болести код жена.

У табелама 4 и 5 приказани су однос пола, коронарографског налаза, резултата теста и ревакуларизације миокарда, изражених предиктивном величином и мултиваријантним моделом. Од 31 болесника, који је подвргнут ревакуларизацији миокарда, позитиван резултат теста је био код 30 болесника (97 посто), и то код жена стопроцентно (6/6), а код мушкараца 96,0 посто (24/25). Велики проценат болесника с позитивним резултатом теста, а који нису подвргнути ревакуларизацији миокарда (44/74; 60 посто), вероватно је утицао да у мултиваријантном моделу схо-позитивност на тесту не буде предиктор ревакуларизације миокарда. Према дизајну студије резултат теста није имао директан утицај на примену коронарографије и ревакуларизације миокарда, већ је та одлука доношена на основу комплетног клиничког налаза. Није било статистички значајне разлике између мушкараца (1/1; 2 посто) и жена (1/2; 2 посто) у одбијању предложене инвазивне дијагностике и терапије.

Током периода надгледања болесника регистрован је тренд већег броја спонтаних неповољних до-

гађаја, а мање заступљености инвазивне дијагностике и ревакуларизационих поступака код жена него код мушкараца, али није добијена статистички значајна разлика између мушкараца и жена у овим параметрима због малог броја болесника, нарочито жена. У мултиваријантном моделу, који је укључивао клиничке параметре, електрокардиограм, ехокардиографски налаз и резултате теста, женски пол је показао малу вероватноћу за ревакуларизацију миокарда (Табела 5). Значајна разлика између мушкараца и жена у погледу ризика подвргавању ревакуларизацији миокарда одржавала се и после корекције за базалне разлике у клиничким параметрима. Резултати добијени у овој студији су у складу с описаним подацима из литературе, који указују на синдром Јентл и његов потенцијалан утицај на лошије време преживљавања жена с коронарном болешћу.

До сада није објављена студија у којој је упоређиван однос према полу позитивног налаза стрес-ехо-теста и упућивања испитаника на коронарографију и ревакуларизацију миокарда. Масовнија примена стрес-ехокардиографије и више објављених студија с резултатима примене овог метода код жена вероватно би утицала на однос према резултатима неинвазивне дијагностике код жена и постављању индикација за инвазивне поступке.

ЗАКЉУЧАК

Дијагностичка вредност комбинованог дипиридамоломског теста била је подједнако висока код жена и код мушкараца. Забележен је тренд мањег примењивања инвазивне кардиолошке дијагностике и мање ревакуларизационих захвата код жена него код мушкараца. У мултиваријантном регресионом моделу женски пол је показао негативну корелацију с ревакуларизационим поступцима, независно од година старости, клиничког налаза и резултата теста, указујући на синдром Јентл у испитиваној популацији.

ЛИТЕРАТУРА

1. Healy B. The Yentl Syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:274-6
2. Johnson PA, Goldman L, Orav EJ, Zhou L, Garcia T, Pearson SD et al. Gender differences in the management of acute chest pain. Support for the "Yentl syndrome". *J Gen Intern Med* 1996;11:209-17
3. Swahn E. The care of patients with ischaemic heart disease from a gender perspective. *Eur heart J* 1998;19:1758-65
4. Douglas PS. Coronary artery disease in women. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease* (5th ed). Saunders, Philadelphia 1997.
5. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD. Chronic coronary artery disease. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease* (5th ed). Saunders, Philadelphia 1997.
6. Roeters van Lennep JE, Zwinderman AH, Roeters van Lennep HWO, Westerveld HE, Plokker HWM, Voors AA et al. Gender differences in diagnosis and treatment of coronary artery disease from 1981 to 1997. No evidence for the Yentl syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:911-8
7. Chunzeng Lu, Fragasso G, Dabrowski P, Sheiban I, Chierchia S. Diagnosis of coronary artery disease in female hypertensive patients with chest pain and positive exercise test: comparison of technetium-99m sestamibi SPECT, dipyrindamole and dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 1998;19(Abstr suppl):1842
8. Cortigiani L, Dodi C, Paolini EA, Bernardi D, Bruno G, Nannini E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in women with chest pain and unknown coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1975-81

YENTL'S SYNDROME IN HYPERTENSIVE WOMEN WITH POSITIVE DIPYRIDAMOLE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY

J. MILOSAVLJEVITSH¹, M. OSTOJITSH², B. VUJISITSH-TESHITSH², M. ZDRAVKOVITSH², J. MARINKOVITSH², N. MILITSH²

1. Medical Centre, Jagodina; 2. Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

The aim of this study was to assess the possible gender differences between positive (new wall motion abnormality) combined dipyridamole stress echocardiography and coronary angiography or myocardial revascularization procedures. We evaluated 127 consecutive patients (82 males, 53.5 years old and 45 females, 56.1 years old) with systemic hypertension and chest pain (angina or atypical chest pain) who underwent pharmacological stress echocardiography (dipyridamole-atropine or dipyridamole-dobutamine) for detection of myocardial ischaemia. Coronary angiography was carried out in 84 patients (58 males and 26 females). Diagnostic accuracy of the test was the same in women as in men (92.3 vs 89.1%, females vs males, respectively). Coronary angiography was done in 73.6% of male and 66.7% of female patients with positive test; the difference was not significant. Over a two-year follow-up there were 31 myocardial revascularization procedures (20 coronary surgery and 11 angioplasty), 25 in men and 6 in women ($p = 0.028$). There was a trend in women with positive test to have less surgery or angioplasty (28.6%) than in men (45.3%), but the difference was not significant. Cox multivariate regression analysis revealed that women were less likely to receive revasculari-

zation (relative risk for females $RR = 0.1457$, 95%CI 0.0416-0.5101). Conclusion: Although diagnostic accuracy of third generation dipyridamole stress echocardiography was not different between men and women, in patients with positive test there was a trend in women to undergo coronary angiography and coronary surgery or angioplasty in lesser degree than in men. Cox multivariate model showed low relative risk of females for revascularization procedures and possible Yentl's syndrome in studied population.

Key words: Yentl's syndrome, gender, stress echocardiography, systemic hypertension

JELICA MILOSAVLJEVIĆ

Koronarna jedinica,

Zdravstveni centar "Jagodina"

35 000 Jagodina, Karadjordjeva bb

Tel.:035/224-288/lok. 37; faks:035/221-484

E-mail: jmilosavljevic@ptt.yu

9. Marcovitz P, Shayna V, Armstrong WF. Gender specific outcomes after dobutamine stress echocardiography: Increased incidence of death and myocardial infarction in women with an ischemic response. JACC (Abstract Suppl)1994;(2):55.
10. Mesa A, Falcone M, Hernandez A, Stainback R, Wilansky S. Long-term prognosis in women with normal dobutamine echocardiography. Am J Cardiol 1999;83:1127-9.
11. Dionisopoulos PN, Collins JD, Smart SC, Knickelbine TA, Sagar KB. The value of dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease in women. J Am Soc Echocardiogr 1997;10:811-7.
12. Schiller NB, American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.

13. Mercurio G, Zoncu S, Rosano GMC. Mechanisms of cardiovascular activity of ovarian hormones. Eur Heart J (Suppl G) 2000;2:7-14.
14. Savić-Milosavljević J. Preziviljavanje bolesnika sa preležanim infarktom miokarda, kojima je urađen aortokoronarni bajpas. Magistarski rad. Medicinski fakultet, Beograd 1990.
15. Merz CNB, Kop W, Krantz DS, Helmers KF, Berman DS, Rozanski A. Cardiovascular stress response and coronary artery disease: Evidence of an adverse postmenopausal effect in women. Am Heart J 1998;135:881-7.
16. Daly SC, Roger VL, Leibson C, Miller TD, Pellikka PA, Bailey K. Cardiology services after stress testing: are there sex differences? A population based study. J Clin Epidemiol 2000;53:661-8.
17. Orth-Gomer K. New light on the Yentl syndrome. Eur Heart J 2000;21:874-5.

Рукопис је достављен Уредништву 27. X 2000. године

КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ ВРЕМЕНА НАДЖИВЉАВАЊА И ТЕЖИНЕ ТРАУМЕ КОД СМРТНО СТРАДАЛИХ ОСОБА У САОБРАЋАЈУ

Слободан НИКОЛИЋ, Јелена МИЦИЋ, Зоран МИХАИЛОВИЋ
Институт за судску медицину Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Урађена је ретроспективна аутопсијска студија, која је обухватала 272 испитаника (193 мушкарца и 79 жена) старијих од 18 година, смртно страдалих у саобраћајним задесима и који су надживљавали трауму краће од 15 дана. Просечна старост испитаника била је 51,08 година ($SD = 18,08$). Најзаступљеније су особе страдале као пешаци (њих 134). Тежина трауме се изражавала бројем бодова *ISS* (енгл. *Injury Severity Score*). Пикови дистрибуције узорка по *ISS* (од 75, око 41-50 и око 26-35) објашњавају се бројем захваћених региона тела и тежином повреда у њима. Умрлих на лицу места, са смртоносним повредама једног региона тела било је 87. Код оних чији је резултат *ISS* мањи од 75, а нису надживљавали повреду, било је 73, а њихов просечан резултат *ISS* је 31,87 ($SD = 11,30$). Оних који су надживели повреду (просечно надживљавање 4,79 дана, $SD = 3,77$) било је 112 и њихов просечни *ISS* је 18,05 ($SD = 15,33$). Број бодова *ISS* оних који су надживели трауму, статистички је значајно мањи него код оних који су на месту умрли, а резултат *ISS* им је мањи од 75 ($t = 7,015$; $p < 0,001$). Између времена надживљавања и тежине трауме изражене путем бодова *ISS*, у нашем узорку, постоји слаба негативна корелација (коефицијент просте линеарне корелације $r = -0,452$). Наш је узорак довољно велик и репрезентативан ($t = 8,37$). Коефицијент детерминације $r^2 = 0,20$ показује да је директна зависност времена надживљавања од тежине трауме само око 20 посто, а да већим делом корелација зависи од тзв. трећих фактора (нпр. брзине доласка у болницу после повређивања, добре тријаже у амбуланти, благовремене и тачне дијагностике, правилног лечења, болничке неге и превенције компликација и сл.). Меру односа између времена надживљавања и тежине повреде одредили смо линијом регресије, која у нашем случају има облик: време надживљавања $\approx 52 - 3 \text{ ISS}$. На овај смо начин добили и величину *ISS* за критичну повреду, која износи 17. У нашем узорку је било 22 испитаника чији је $ISS \leq 17$. Њих шесторо умрло је на лицу места, а 16 их је надживело повреду просечно 8,56 дана ($SD = 3,88$). Мишљења смо да би у случајевима повређивања с надживљавањем, низак *ISS* требало пре да укаже да је реч о компликацији повреде, а не о њеној последици.

Кључне речи: време надживљавања, повреде у саобраћају, бодовање *ISS*, корелација, обдукција. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

У циљу објективизације и могућности упоређивања различитих повреда, као и утврђивања њихове тежине, употребљавају се данас различити системи бодовања и процене тежине повреда [1]. Једни системи заснивају се искључиво на патофизиолошким променама (нпр. енг. *Trauma Score* - *TS*, одређује се на основу висине систолног притиска крви, фреквенције дисања, респирационог напора, капиларног одговора, стања свести на основу тзв. Глазговске скале коме: *GCS* - *Glasgow Coma Scale*). Други се пак одређују на основу степена дезинтеграције анатомске структуре органа и система, тзв. Скраћена скала повреда - *AIS* (*Abbreviated Injury Scale*) и тзв. Бодовање тежине повреда - *ISS* (*Injury Severity Score*). Док је коришћење првих система важно у тријажи и хоспитализацији повређених особа, други се могу користити и за постморталну евалуацију повреда.

Године 1971. *American Medical Association*, *The American Association for Automotive Medicine* и *The Society of Automotive Engineers* формирали су *AIS* као систем за

процену траума ради униформног одређивања тежине повреда код страдалих особа у саобраћајним несрећама [2]. Састављено је више верзија, а последња 1990. године, када је систем проширен пенетрантним повредама и механичким повредама које нису настале у саобраћајним несрећама. Најновија верзија *AIS* дели све повреде (посебно отворене и затворене) у шест региона тела (глава и врат, лице, грудни кош, трбух, удови и кожа), а повреде се у овим регионима по својој тежини класификују у шест категорија (постоје, дакле, табеле које обухватају око 2000 повреда). Тежина повреда по *AIS* је следећа: лака повреда - један бод, средње тешка повреда - два, тешка повреда која није опасна по живот - три, тешка повреда опасна по живот - четири, критична повреда (неизвесно преживљавање) - пет и смртоносна повреда - шест бодова.

Систем *Injury Severity Score* разрадили су Бекер (*Backer*) и сарадници [2, 3] 1974. године. Ово се бодовање заснива на резултатима *AIS*. Резултат *ISS* представља збир квадрата највећих резултата *AIS* из три региона тела у којима су најтеже повреде. На овај начин добијају се дисконтинуисани резултати

од нуле (нема повреде) до 75 (смртоносна повреда). Ако је резултат неке повреде по AIS шест (тај број бодова је, рецимо, додељен потпуној руптури аорте), онда је ISS аутоматски 75 (смртоносна повреда). Пошто најтежа повреда има пет бодова, а ISS сабира бодове квадрата најтежих повреда из три региона тела, то је максималан број бодова 75. Систем ISS је лак за коришћење, може се применити за појединачне повреде, али и за вишеструке повреде различитих региона тела и, пошто се заснива пре свега на анатомским променама, може се користити и у форензичкој патологији. Велики су му недостаци што се њиме не распознају изоловане повреде од мултиплих у истом делу тела (резултат ISS, нпр., код прелома фемура је 9, али је тај резултат исти и код истовременог прелома фемура и обе тибије: тежа повреда „маскира“ лакшу), затим, што се не узимају у обзир године озлеђене особе и подаци о претходним болестима и што систем није довољно сензитиван за компаративне клиничко-аутопсијске студије [4].

ЦИЉ РАДА

Испитати степен корелације између времена надживљавања и степена тежине трауме код смртно повређених особа у саобраћајним несрећама. На основу овога одредити степен тежине критичне повреде у нашим условима.

МЕТОД РАДА

Учињена је ретроспективна аутопсијска студија на материјалу Института за судску медицину у Београду. Анализовани су обдукциони протоколи и доступна медицинска документација (историје болести, хируршке операционе листе, отпусне листе и др.) особа старијих од 18 година, смртно страдалих у саобраћајним задесима (сви повређени тупином механичког оруђа, тј. сви с непенетрантним повредама), који су надживљавали трауму најдуже 15 дана (лечени и умрли пре свега у Ургентном центру у Београду). Студија је обухватала обдукована тела у целој 1998. години. Резултати су обрађени одговарајућим статистичким методима (тест хи-квадрат, коефицијент просте линеарне корелације, те-тест, коефицијент детерминације, линеарна регресија).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Узорак је обухватао 272 испитаника и то 193 мушкарца и 79 жена. Мушкарци су статистички значајније заступљенији од жена ($\chi^2 = 4,76$; $0,01 < p < 0,05$). Просечна старост испитаника у узорку била је 51,08 година ($SD = 18,08$) и то мушкараца 49,84 ($SD = 17,41$), а жена 54,09 ($SD = 19,38$) година. Дистрибуција узорка по полу и годинама старости приказана је у табелама 1 и 2. Узорак није обухватао децу и млађе адолесценте, јер су механизми повређивања и врсте повреда код њих другачији него код одраслих особа. Пошто постоје посебне таблице (AIS) за затворене и отворене повреде, то смо се ограничили само на повређене особе у саобраћајним не-

срећама, тј. само за страдале особе од повреда нанесених тупином механичког оруђа веће површине. Дистрибуција узорка по својству повређивања у саобраћају приказана је у табели 3. Најзаступљеније су особе страдале као пешаци.

У сваком појединачном случају одређивана је величина ISS комбинацијом података из доступне медицинске документације и обдукционог протокола (податке о повредама које су болнички збринуте и не виде се на обдукцији, а које улазе у систем бодовања, добијали смо из медицинске документације, нпр. хемопнеумоторакс који је дрениран или руптура слезине која је хируршки одстрањена). За све оне испитанике без отворене историје болести, сматрали смо да нису надживљавали трауму (умрли на лицу места, нађени мртви, умрли на путу до болнице), јер је било немогуће реконструисати колико су дуго живели после несреће. Дистрибуција испитаника по величини ISS приказана је у графикону 1. Постоје практично три пика: први, с ISS од 75 (сви без надживљавања и сви с неком од смртоносних повреда, нпр. комплетна руптура аорте, деструкција можданог стабла, детракција делова тела и сл.); други, с ISS око 41-50 (најчешће критичне повреде једног региона тела, у комбинацији с тешком повредом другог региона, која је опасна по живот); и трећи, с ISS око 26-35 (најчешће, критичне повреде у једном региону тела, с мање-више лакшим у другим).

Укупно 87 особа није надживљавало повреду и у систему ISS повреда је бодована са 75.

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција испитаника по полу
TABLE 1. Sex distribution of patients

Пол - Sex	Број - Number
Мушкарци - Males	193
Жене - Females	79
Укупно - Total	272

ТАБЕЛА 2. Дистрибуција испитаника по животном добу
TABLE 2. Age distribution of patients

Године Age	18-35	36-45	46-55	56-65	66-75	>75	Укупно Total
Број Number	67	41	48	48	42	26	272

ТАБЕЛА 3. Дистрибуција узорка по својству повређивања
TABLE 3. Distribution of patients according to mechanism of injury

Својство - Categories of injured patients	Број - Number
Пешак - Pedestrian	134
Возач - Car driver	51
Сувозач - Assistant car driver	32
Путник - Car passenger	12
Бициклист - Bicyclist	17
Мотоциклист - Motorcyclist	6
Шинско возило - Injured by railroad vehicle	11
Остало - Other	9
Укупно - Total	272

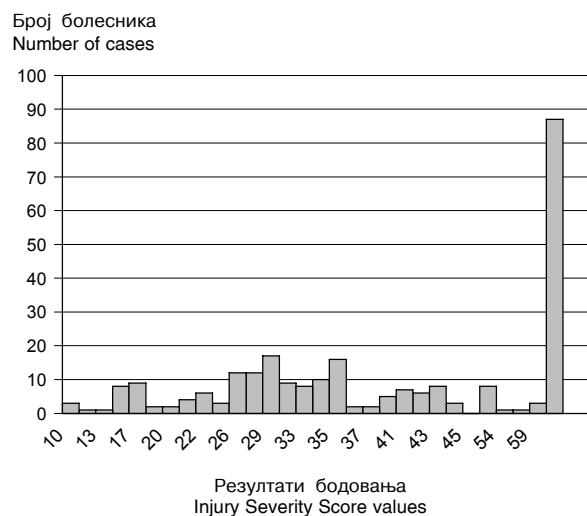
Оних, чији је *ISS* мањи од 75, а такође нису надживљавали повреду, било је 73: њихов просечан *ISS* износио је 31,87 ($SD = 11,30$). Оних, који су надживели повреду (просечно надживљавање 4,79 дана, $SD = 3,77$) било је 112 и њихов просечни *ISS* је 18,05 ($SD = 15,33$). Величине *ISS* оних који су надживели трауму статистички су значајно мање од *ISS* оних који су на месту умрли, а *ISS* им је мањи од 75 ($t = 7,015$; $p < 0,001$).

Установљено је да између времена надживљавања и тежине трауме, изражене бодовањем *ISS*, у нашем узорку постоји слаба негативна корелација (кофицијент прости линеарне корелације $r = -0,452$), тј. што је траума тежа, то је период надживљавања краћи. Наш је узорак довољно велик и репрезентативан ($t = 8,37$). Израчунавањем коефицијента детерминације ($r^2 = 0,20$) показало се да је објашњени варијабилитет, тј. директна зависност времена надживљавања од тежине трауме само око 20 посто, а остатак од 80 посто зависи од трећих фактора (нпр., брзине доласка у болницу после повређивања, добре тријаже у амбуланти, благовремене и тачне дијагностике, правилног лечења, болничке неге и превенције компликација и сл.).

Меру односа између времена надживљавања и тежине повреде одредили смо линијом регресије, која у нашем случају има облик: време надживљавања $\approx 52 - 3 \text{ ISS}$. Ово је приказано у графикаону 2. На овај смо начин добили и величину критичног *ISS* за наш узорак. У нашем је узорку повреда, која се у систему *ISS* бодује с око 17 бодова, критична и за повређену особу потенцијално смртоносна. То се слаже и с резултатима других аутора [2, 3, 5]. По Фридману [3], повређене особе код којих је резултат *ISS* до 14 ретко умиру. По Стонеру, клинички се повреде квалификују према *ISS* на следећи начин: лаке повреде 1-6 бодова, средњетешке 7-12, и преко 12 тешке. По Колопију, лаке повреде су 1-7, умерене 8-13, тешке 14-20 и преко 20 бодова су критичне повреде. Треба нагласити да ни у једном случају квалификација повреда по *ISS* не репрезентује квалификацију повреде у правном смислу (лака, обична и квалификована тешка повреда тела, по нашем законодавству).

У нашем узорку је код 22 испитаника бодовање по *ISS* износило ≤ 17 . Њих шесторо није надживљавало повреду и у свим случајевима је реч о страдалим у путничким возилима, код којих је узрок смрти било механичка асфиксија услед притиска на грудни кош и трбух, било поремећај у дисању и/или у крвотоку услед критичне повреде грудног коша (тораксни капак, контузије и руптуре плућа, са следственим хемопнеумотораксом и сл.). Остали, њих 16, просечно су надживљавали повреду 8,56 дана ($SD = 3,88$) и у закључку о узроку смрти у обдукционом протоколу наводе се најчешће бронхопнеумонија, емболија тромбом и масним емболусом, сепса и др. Понекад је тешко рећи да ли су ти узроци смрти у патофорензијском смислу последице или компликације задобијене повреде, која је више-ма-

ГРАФИКОН 1. Дистрибуција узорка по тежини трауме
GRAPH 1. Distribution of patients according to severity of injury



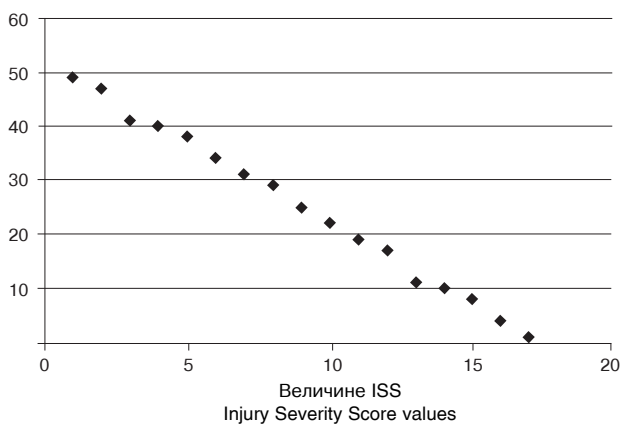
ње критична по *ISS*, тј. да ли је смрт неизоставно морала наступити као последица повреде (благовремено лечење је смрт само одложило за неки временски период), или је смрт наступила због компликација које нису болнички предупређене, нису препознате или су настале због неких, у правном смислу, посебних својстава организма (нпр. претходно тешко хронично обољење, које се погоршава и компликује задобијеним повредама и чије погоршање доводи до смртог исхода). Мишљења смо да би у таквим случајевима (повреда с надживљавањем) низак резултат *ISS* требало пре да укаже да је у питању компликација повреде, а не њена последица. На пример, синдром системске масне емболије је компликација изолованог прелома фемура, а не његова последица [6, 7].

Иностране студије такође показују да је одређени

ГРАФИКОН 2. Линија регресије: време надживљавања $\approx 52 - 3 \text{ ISS}^*$.

GRAPH 2. Regression line: survival period $\approx 52 - 3 \text{ ISS}^*$.

Време надживљавања у данима
Survival period in days



*ISS - Injury Severity Score

CORRELATION BETWEEN OUTLIVING PERIOD AND TRAUMA SEVERITY IN PERSONS INJURED IN TRAFFIC ACCIDENTS

S. NIKOLITSH, J. MICITSH, Z. MICHAILOVITSH

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION

In forensic pathology, only trauma systems based on disintegration of anatomic structure of organs and tissues, could be used for objectivisation, comparison and establishing of severity of injuries. Trauma systems based on pathophysiological values are useless. The Abbreviated Injury Scale (AIS) and its derivate Injury Severity Score (ISS) are the most common. AIS coded injuries are divided into six body regions and injuries are assigned a six-digit score in relation to their severity. ISS results the sum of the squares of the highest AIS values from the three most severely injured body regions. In this way, the ISS values are discontinued and vary from 0 (absence of injuries) to 75 (incompatible-with-life injury).

PURPOSE

The purpose of this paper is to establish the correlation degree between outliving period and trauma severity in persons fatally injured in traffic accidents, and according to this finding to point out the ISS value of critical injury.

MATERIAL AND METHOD

A retrospective autopsy study was performed; it included the material of the Institute of Forensic Medicine in Belgrade of 1998. The autopsy reports and accessible clinical medical data were analyzed for persons over the age of 18, fatally injured in traffic accidents who survived trauma less than 15 days. The sample was statistically prepared (χ^2 -test, t-test, correlation coefficient, regression line).

RESULTS AND DISCUSSION

The sample included 272 persons: 193 males and 79 females. The proportion of men was more significant ($\chi^2 = 4.76$; $0.01 < p < 0.05$). Average age was 51.08 years ($SD = 18.08$): males 49.84 ± 17.41 and females 54.09 ± 19.38 . The most frequently injured persons in our sample were pedestrians (134). The authors combined the autopsy and accessible clinical data in order to obtain the ISS value for each case. They considered that all persons found dead on the spot or died ante portam did not outlive trauma. The sample distribution by ISS values showed three peaks: for ISS - 75, 41-50 and 26-35. Peaks indicated the number of the injured body regions and trauma severity in these persons. In 87 persons who did not survive, the ISS value was 75. There were 73 persons without outliving period with ISS values less than 75: their mean ISS value was 31.87 ($SD = 11.30$). In 112 cases the mean outliving period was 4.79 days ($SD = 3.77$) and their mean ISS value was 18.05 ($SD = 15.33$), which was a statistically significant lower ISS value than in previous group ($t = 7.015$; $p < 0.001$).

A weak negative correlation between outliving period and ISS values in our sample was noted (coefficient of linear correlation $r = -0.452$). Our sample is representative ($t = 8.37$). Coefficient of a determination ($r^2 = 0.20$), pointed to the fact

that direct correlation outliving period-trauma severity was only about 20% and the rest of correlation i.e. 80% depended on other factors (e.g. effective emergency medical system and triage, prompt and correct diagnosis, adequate medical treatment and care, etc.).

The calculated linear regression was as follows: outliving period $\approx 52-3$ ISS. This regression pointed out that critical and potentially fatal injury, in our sample, was injury with ISS of 17.

There were 22 persons with $ISS \leq 7$. Six of them died on the spot as car passengers; they died due to mechanical asphyxia (thoracoabdominal pressure) or respiratory and/or circulation failure due to critical chest injury (flail chest, contusions and rupture of the lungs with consequent haemopneumothorax). The rest of 16 persons survived trauma in an average of 8.56 days ($SD = 3.88$), and the causes of death were pneumonia, thrombus and fat embolism, sepsis, etc.

CONCLUSION

By analyzing our sample of fatally injured persons in traffic accidents (unpenetrated blunt trauma), there was a negative weak correlation between the outliving period and severity of injury based on ISS. This correlation was partly direct but mostly depended on other factors (e.g. effective emergency medical system and triage, prompt and correct diagnosis, adequate medical treatment and care, etc.). Establishment of these factors could be possible through state medical projects in big medical trauma centres. Prospect registration, evaluation and scoring of all injuries in hospitals and dissecting rooms, and comparison of the obtained results, can give valid data on mortality of injured people, bad diagnosis, and appropriate medical treatment. The autopsy of injured persons dead on the spot can point out what kind of injuries are incompatible with life, as well as with their severity. The autopsy of injured persons who survived trauma can point to the most frequent injury complications, clinical diagnosis and preventable deaths.

According to this paper, the critical injury by ISS is 17. In such cases, the forensic pathologist must answer the following questions: whether the death was due to trauma; whether the precipitated cause of death was the consequence or complication of injury; what were the mechanism and mode of dying; whether the death was preventable; if there were possible malpractice and negligence, etc.

Key words: Outliving period, traffic blunt injury, ISS, correlation, autopsy. (SRP ARH CELOK LEK).

SLOBODAN NIKOLIĆ

Institut za sudsku medicinu

11 000 Beograd, Deligradska 31a

Tel.: 682-522

број болесника требало да преживи трауму, с обзиром на њену малу тежину. Студија Полока и сарадника, из 1993. године, показује да је у Америци тај број чак већи од 35 посто, а студија *Royal College of Surgeons of England*, из 1988. године, да је тај број у Великој Британији око 30 посто [3, 5].

ЗАКЉУЧАК

Анализа нашег узорка показује да између времена надживљавања и тежине задобијених повреда, изражене бодовањем по *ISS*, код смртно страдалих особа у саобраћају (затворене повреде тупином механичког оруђа), постоји негативна слаба корелативност. Ова зависност је мањим делом непосредна (особа краће надживљава задобијену повреду искључиво и само због тога што је повреда тежа), а већим делом је због трећих фактора (нпр., трајање транспорта од места повређивања до болнице, тријажа, благовремена и тачна дијагностика, правилно лечење, добра болничка нега и сл.). Откривање ових трећих фактора могуће је у оквиру неких пројеката на нивоу државе и великих медицинских центара, прављењем проспективне студије којом би се повреде регистровале, пратиле и рангирале у оквиру различитих траума система органа, и то како заживотно, клинички у здравственим установама, тако и постмортално у просектурама. Све ово с циљем добијања валидних података о морталитету повређених особа, који би указали на квалитет и грешке у дијагностици и лечењу оваквих болесника, као и на смрт која је могла бити предупредена. Обдукција је повређених и умрлих особа на лицу места могла

би да укажу на повреде које су смртоносне, а обдукције повређених, који су хоспитализовани и неко време надживљавали трауму, могле би да искључе узроке смрти који нису у вези с основном траумом, да укажу на најчешће смртоносне компликације основне повреде, да проверавају клинички постављене дијагнозе и да укажу на евентуалне лекарске грешке.

У нашем узорку критична повреда јесте она која по систему *ISS* износи 17 бодова. Пред форензичаре овакви случајеви постављају различита питања: да ли је смрт услед повреде, да ли је узрок смрти последица или компликација повреде, који је механизам умирања, да ли се смрт могла предупредити, да ли постоје грешке у дијагностици, лечењу и нези повређених особа и да ли постоји евентуална правна одговорност медицинског особља?

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitrović M, Šijački A. Teške povrede. *Chirurgia Urgens* 1995;12(1-2):9-14.
2. Young W, Young J, Smith S et al. Defining the major trauma patient and trauma severity. *J Trauma* 1991;31(8):1125-40.
3. Friedman Z, Kugel C, Hiss J et al. The abbreviated injury scale - A valuable tool for forensic documentation of trauma. *Am J Pathol* 1996;17(3):233-8.
4. Nikolić S, Micić J, Pavlekić S. Upotrebna vrednost trauma skala u forenzičkoj medicini. *Zbornik radova "I Kongres prehospitalne urgentne medicine"*, Arandjelovac 1999;194.
5. Suaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS et al. Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. *J Trauma* 1995;38(2):185-93.
6. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Posttraumatski sindrom sistemske masne embolije - retrospektivna autopsijska studija. *Srp Arh Celok Lek* 2000;128(1-2):24-8.
7. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Posttraumatska plućana i sistemska masna embolija u forenzijskoj praksi - prospektivna histološka studija. *Srp Arh Celok Lek* 2000;128(3-4):90-3.

Рукопис је достављен Уредништву 25. VIII 2000. године

ИНКАПСУЛИСАНО ФИЛТРАЦИОНО ЈАСТУЧЕ - УЧЕСТАЛОСТ И МЕТОДИ ЛЕЧЕЊА

Зора ИГЊАТОВИЋ, Катарина МИСАИЛОВИЋ, Зоран КУЉАЧА

Клиника за очне болести „Проф. др Иван Станковић“ Клиничкоболничког центра „Звездара“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Инкапсулисано филтрационо јастуче се јавља као компликација филтрационе хируршке операције глаукома у 10-28 посто очију, најчешће у току прве 2-4 недеље после операције. Ретроспективно је посматран узорак од 100 очију на којима је урађена трабекулектомија на Очној клиници „Проф. др И. Станковић“ у Београду. До инкапсулације је дошло код 9 посто оперисаних. Од фактора ризика који се наводе у литератури, код наших болесника потврђена је веза с претходном трабекулопластиком аргонским ласером. Сви болесници су примарно били под медикаментном терапијом која је била успешна и довела до спонтаног ремоделовања цисте код 60 посто болесника. Код 40 посто урађена је дисцизија иглом. Као компликација дисцизије код једног болесника који болује од дијабетеса мелитуса развио се парцијални хемофталмус. У касном постоперационом току код два болесника развила се фиброза филтрационог јастучета.

Кључне речи: глауком, филтрационо јастуче, Тенонова циста. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Формирање инкапсулисаног филтрационог јастучета или Тенонове цисте једна је од постоперационих компликација успешног филтрационог хируршког лечења глаукома. Јавља се код 8,3-28 посто оперисаних очију, најчешће између друге и четврте недеље од операције [1-3]. Одликује се наглим скоком до тада добро регулисаног интраокуларног притиска, који је обично праћен болом. Изглед филтрационог јастучета на биомикроскопу је специфичан: уместо до тада дифузног јастучета, формирана је висока, локализована була, танких, васкуларизованих зидова, испуњена бистром течносту, заробљеном у затворени систем, с престанком отицања очне воде кроз иначе функционалну склеростомују.

Циљеви рада били су да се испита учесталост, могући узроци и ток инкапсулације филтрационог јастучета и ефикасност медикаментне и хируршке терапије.

МЕТОД РАДА

Методом случајног избора посматрано је 100 очију оперисаних од глаукома на Очној клиници „Проф. др Иван Станковић“ у периоду од 1994. до 1998. године. Код свих болесника урађена је трабекулектомија с базом према лимбусу, четвртаста лапна склере 4 x 4 мм и склеростомија 2 x 2 мм. За ушивање лапне коришћене су две до три појединачне сuture од најлона (10/0), док је на конјунктиву постављена продужна сатура с прошивањем Тенонове капсуле.

Свим болесницима је у постоперационом току стављана антибиотска маст и краткотрајни мидријатик (тропикамид или хоматропин), 7 дана и капи дексаметазона, три недеље.

При разматрању фактора ризика узети су у обзир пол (44 мушкарца, 56 жена), старосна доб болесника (54-84 године), остале болести, тип глаукома, претходни поступци, као и ранија антиглаукомна терапија, ране постоперационе компликације (хифема, аталамија, аблације хороидеје,

недовољна филтрација), као и излазни интраокуларни притисак.

У лечењу је најпре примењивана медикаментна терапија бета-блокаторима и инхибиторима угљене анхидразе, а у случају неуспеха рађена је дисцизија иглом. Интраокуларни притисак мерен је сутрадан, после 7 дана, после 2 седмице, после 4 седмице и на крају после 7 месеци до 2 године. Успехом смо сматрали пад интраокуларног притиска испод 22 mmHg, с локалном антиглаукомном терапијом или без терапије.

РЕЗУЛТАТИ

Ова компликација настала је код девет посто наших болесника, на десет очију (оба ока код једне болеснице). У процени фактора ризика од могућег значаја за настанак инкапсулисаног филтрационог јастучета нађено је да се узраст, пол, тип глаукома, као и ранија употреба антиглаукомске терапије, не могу довести у везу с настанком ове компликације, док постоји могућа удруженост с трабекулопластиком аргонским ласером - 40 посто код групе с инкапсулисаним јастучетом у односу на 18 посто у целом узорку испитаника.

Просечна висина интраокуларног притиска после хируршке операције била је $11,3 \pm 1,9$ mmHg. Време од операције до скока интраокуларног притиска и формирања цисте износило је $19,9 \pm 3,0$ дана. Под медикаментном терапијом током наредне четири недеље спонтано се циста ремоделовала код шест болесника с просечним притиском $20,2 \pm 0,9$ mmHg, а од тога је код три задржана локална антиглаукомска терапија. Код три болесника дисцизија иглом урађена је у периоду од 26. до 30. дана од скока интраокуларног притиска, а после неуспеха медикаментске терапије. Код једног болесника дисцизија је урађена 10-ог дана због немогућности да се интраокуларни притисак спусти испод 30 mmHg; због терминалног функционалног стадијума глаукома посто-

јала је опасност од губитка преостале видне функције. Код ових болесника просечна висина интраокуларног притиска недељу дана после дисцизије износила је 18 mmHg. Као компликација дисцизије код једног болесника, који болује од дијабетеса мелитуса и који је претходно био у стабилној фази дијабетесне ретинопатије после фотокоагулације, развио се парцијални хемофталмус.

Коначни исход седам месеци до две године после хируршке операције показује да је код два болесника филтрационо јастуче фиброзирао и да је интраокуларни притисак износио $21,3 \pm 4,0$ mmHg, што је знатно више него у целом узорку испитаника, где је износио $18,5 \pm 3,2$ mmHg.

ДИСКУСИЈА

Учесталост инкапсулисаног филтрационог јастучета после трабекулектомије по подацима из литературе износи 8,3-28 посто [1, 3]. Неколико клинички значајних фактора може се довести у везу с појавом цисте: мушки пол, заостали талк с хируршких рукавица, локална терапија кортикостероидним средствима, претходна трабекулопластика аргонским ласером, ранија антиглаукомска терапија лековима симпатикомиметичима и бета-блокери [1, 4, 6, 8]. Код наших болесника нађена је знатно већа учесталост трабекулопластике аргонским ласером, 40 посто, у односу на 18 посто овог поступка у целој групи испитиваних болесника.

Није познато шта доводи до стварања Тенонове цисте на претходно функционалном и дифузном филтрационом јастучету. Зид цисте састоји се од

ТАБЕЛА 1. Фактори ризика за инкапсулацију филтрационог јастучета

TABLE 1. Risk factors of encapsulation of the filtering bleb

Год. Age	Пол Gender	Претх. посуп. Previous proced.	Претх. терапија Previous ther.	Пост- опер. ИОП* Postoper IOP*	Време инкап- сул.(дани) Time to encapsul. (days)
76	М	ALT	Glaumol+ Pilocarpin	11	30
85	М	ALT	Glaumol+ Pilocarpin	12	16
58	М		Glaumol+ Pilocarpin	12	21
68	М		Glaumol+ Trusopt+ Xalatan	8	20
62	М		Glaumol+ Trusopt	10	14
57	М		Glaumol+ Trusopt	14	25
70	Ж F		Glaumol+ Trusopt	10	15
71	Ж F		Glaumol+ Trusopt	12	20
72	Ж F	ALT	Glaumol +Pilocarpin +Trusopt	16	20
60	Ж F	ALT	Glaumol +Pilocarpin	8	18
67.9				11.3±1.9	19.9±3.0

збијених колагених ламела, необложених епителом и с врло мало ћелија. У литератури се наводи више претпоставки. Пошто у процесу зарастања ране учествују фибробласти који стварају колаген и они који стварају друге, контрактилне протеине, изгледа да главну улогу у процесу инкапсулације играју колаген-продукујуће ћелије [6]. Док Старита [9] и Шервуд (Sherwood) [11] сматрају да употреба кортикостероидних лекова повећава шансу за стварање инкапсулисаног јастучета, Офир (Ophir) и Тихо (Ticho) [6] се залажу за њихову употребу, сматрајући да инфламација путем леукотријена, простагликлина и простагландина покреће активацију фибробласта.

Према резултатима контролисане, проспективне студије Коста (Costa) и сарадника [2], саветује се најпре покушај лечења медикаментима; успех су постигли код 90,9 посто болесника. Шинглтон (Shingleton) и сарадници [10] имају успеха с медикаментном терапијом код 71 посто. Наши резултати су сличнији узорку Рихтера (Richter) и сарадника [8], који су код 27,8 посто болесника учинили ревизију после неуспешне медикаментне терапије. Као објашњење за успех медикаментне терапије Скот (Scott) и сарадници [12] износе претпоставку да се, смањењем притиска, зид цисте мање компримује и омогућава бољи ток очне воде. Присталице медикаментне терапије [2] сматрају да ревизија иглом, као инвазивни метод, може да изазове јак фибробластни одговор и компромитује крајњи исход. Код наших болесника две касне фиброзе филтрационог јастучета

ТАБЕЛА 2. Резултати медикаментне и хируршке терапије инкапсулисаног филтрационог јастучета

TABLE 2. Results of medical or surgical management of encapsulated filtering bleb

Медикам. терапија Medication	Дисцизија (дан) Day of incision	Исход (4 седмице) mmHg IOP* (4 weeks) mmHg	Коначни исход mmHg IOP* after 7 weeks or 2 years mmHg
Glaumol +Diamox	28	уз капи 21 +medication 21	уз капи 21 фиброза +medication 28 fibrosis
Glaumol +Diamox		20	20
Glaumol +Diamox	уз капи 20 +medication 20	уз капи 30 фиброза +medication 30 fibrosis	
Glaumol +Trusopt	30	19	20
Glaumol +Trusopt		уз капи 20 +medication 20	уз капи 20 +medication 20
Glaumol +Trusopt	26	уз капи 18 +medication 18	уз капи 19 +medication 19
Glaumol +Trusopt		19	17
Glaumol +Trusopt		20	18
Glaumol +Diamox	10	уз капи 18 +medication 18	уз капи 20 +medication 20
Glaumol +Diamox		уз капи 22 +medication 22	уз капи 21 +medication 21
		19.7 ± 1.2	21.3 ± 4.0

THE INCIDENCE AND MANAGEMENT OF ENCAPSULATED FILTERING BLEB

Z. IGNJATOVITSH, K. MISAILOVITSH, Z. KULJACHA

Prof. dr. Ivan Stankovitsh Eye Department, Zvezdara Clinical-Hospital Centre, Belgrade

Encapsulation of the filtering bleb occurs as a complication of glaucoma filtering surgery in 8.3 - 28% of all eyes filtered, often between 2-4 weeks after surgery.

It has a characteristic clinical appearance - highly elevated localized bleb, prominent surface vessels and patent sclerostomies on gonioscopy.

This study retrospectively reviewed the results of 100 filtering operations, performed in the Prof. Dr. I. Stankovitsh Eye Department, focused on the incidence, possible risk factors and management of encapsulated filtering blebs. Trabeculectomy was done in all patients with limbus-based conjunctival flap, rectangular scleral flap 4 X 4 mm, and sclerostomy 2 X 2 mm. Two or three interrupted 10-0 nylon sutures were used to tether the flap, the conjunctiva with Tenon's capsule was closed with a running suture. All eyes received topical dexamethasone drops, mydriatics-homatropin or tropicamide and antibiotic ointment for three weeks. Possible risk factors were considered: sex, age, other eye or systemic disease, type of glaucoma, previous ocular procedure and antiglaucoma medical therapy, early postoperative complications, postoperative and final intraocular pressure (IOP).

All eyes with encapsulated filtering bleb were given topical beta-blocker initially and carbonic anhydrase inhibitor, and if IOP continued to be uncontrolled incisional surgical management was performed. Success was defined as IOP maintained at less than 22 mmHg, with or without medication.

An encapsulated filtering bleb developed in 9% of eyes. Previous argon laser trabeculectomy was associated with an increased frequency of bleb encapsulation.

The mean postoperative IOP was 11.30 ± 1.90 . Encapsulation of filtering bleb was developing at mean time of 19.9 ± 3.0 after surgery. Six eyes returned to IOP below 21 (mean IOP was 20.17 ± 0.90) within 4 weeks, and 4 of them continued on a topical beta-blocker. Four eyes required incisional

surgery. A week after surgery mean IOP was 18 mmHg. Haemophthalmus occurred after one incision performed in a patient suffering from diabetes mellitus. Late scarring of the filtering bleb was developed in 2 eyes. Seven months and 2 years after filtration surgery mean IOP was 21.30 ± 4.00 mmHg.

The cause of bleb encapsulation is not known. Male patients, surgical glove powder, topical corticosteroids, previous argon laser trabeculectomy and beta-blockers are some of potential risk factors for the development of encapsulated filtering bleb. This study suggests the association between development of encapsulated bleb and previous argon laser trabeculectomy - 40% in the eyes with encapsulation and 18% in the eyes without encapsulation.

The optimal management of bleb encapsulation has not been defined. In this study topical antiglaucoma therapy achieved IOP control and cyst's remodeling in 60% of cases. Forty percent of all cysts required incisional surgical management.

Encapsulation of the filtering bleb is not an uncommon complication of glaucoma filtration surgery. It is important to examine postoperative eyes frequently during the first 2 months to detect this complication. Fortunately, most eyes have their IOPs controlled with antiglaucoma therapy.

Key words: Glaucoma, surgery, encapsulated filtering bleb. (SRP ARH CELOK LEK).

ZORA IGNJATOVIĆ

Klinika za očne bolesti

„Prof. dr Ivan Stanković“

KBC „Zvezdara“

11 000 Beograd, Dimitrija Tucovića 161,

Tel.: 3406969, lok. 498

јавиле су се управо услед оваквог решавања. Као компликације ревизије иглом наводе се ендоталмитис, аблација хороидеје и плитка предња комора ока [2], док смо код једног нашег болесника с дијабетесном ретинопатијом уочили неуобичајену појаву парцијалног хемофталмуса, вероватно као последицу нагле декомпресије.

Најзад, у односу на исходе после четири недеље ($19,7 \pm 1,2$ mmHg) и крајњи исход после седам месеци до две године ($21,3 \pm 4,0$ mmHg), наши резултати показују нешто веће нивое притиска него у литератури ($18,9 \pm 6,4$ mmHg Коста и сарадници [2] и $22,0$ mmHg Педерсон и сарадници [7]). Свакако и ови аутори примећују да је коначни интраокуларни притисак, код болесника с овом компликацијом, у просеку нешто виши него код некомпикованог постоперационог тока трабекулектоније [5, 8].

ЗАКЉУЧАК

Приказујемо групу болесника с инкапсулисаним јастучетом, јер сматрамо да ова компликација има значаја у постоперационом току трабекулектоније и захтева пажљиво надгледање и лечење, обично с добром прогнозом болести. Посебна опрезност је потребна уколико се код болесника у одмаклом функционалном стадијуму појави глауком, када и пролазни скок интраокуларног притиска може поспешити атрофију видног живца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Azuara-Blanco A, Katz Q. Dysfunctional filtering blebs. *Surv Ophthalmol* 1998;43(2):93-126.
2. Costa VP, Correa MM, Kara-Jose N. Needling versus medical treatment in encapsulated blebs. *Ophthalmology* 1985;92:938-46.
3. Feldman RM, Gross RL, Wilson RP et al. Encapsulated filtering blebs. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1589.

4. Oh Y, Katz Q, Spaeth GL, Wilson RP. Risk factors for the development of encapsulated filtering blebs. The role of surgical glove powder and 5-fluorouracil. *Ophthalmology* 1994;101:629-34.
5. Meyer JH, Guhlmann M, Uunk J. Wie erfolgreich ist das Sickerkissen-„Needling“? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;210(4):192-6.
6. Ophir A, Ticho U. Delayed filtering bleb encapsulation. *Ophthalmic surg* 1992;23(1):38-9.
7. Pederson JE, Smith SG. Surgical management of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology* 1985;92:955-8.
8. Richter CU, Shingleton BJ, Bellows AR, et al. The development of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology* 1988; 95:1163-8.
9. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL et al. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 1985;92:938-46.
10. Shingleton BJ, Richter CU, Bellows AR, Hutchinson T. Management of encapsulated filtration blebs. *Ophthalmology* 1990;97:63-8.
11. Sherwood MB, Spaeth GL, Simmons ST, et al. Cysts of Tenon's capsule following filtration surgery. Medical management. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1517-21.
12. Scott DR, Quigley HA. Medical management of a high bleb phase after trabeculectomies. *Ophthalmology* 1988;95:1169-73.

Рукопис је достављен Уредништву 27. IX 2000. године

СТО ТРИДЕСЕТ ГОДИНА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

ПРЕДСЕДНИЦИМА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКИХ СЕКЦИЈА
СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

ПРЕДСЕДНИЦИМА ПОДРУЖНИЦА СРПСКОГ
ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

ГЛАВНИМ И ОДГОВОРНИМ УРЕДНИЦИМА ЧАСОПИСА
СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Радосни смо што можемо да вас подсетимо да је 2002. година година великог јубилеја Српског лекарског друштва.

Осим прославе, о којој ћете бити обавештени на време, Српско лекарско друштво прославља 130 година постојања и часног рада.

У вези с тим, најљубазније вас молимо да сви скупови наших подружница и специјалистичких секција носе ознаку овог јубилеја (расписи, програми симпозијума и конгреса), као и да се сваки скуп отвори пригодним предавањем из историје Српског лекарског друштва.

Такође, молимо главне и одговорне уреднике часописа Српског лекарског друштва да и часописи који излазе у току 2002. године носе прикладну ознаку овог великог јубилеја.

Жеља нам је да се у свим и најситнијим сегментима рада Српског лекарског друштва означи јубилеј нашег-вашег Друштва.

У нади да ћемо и даље сви заједно радити за добробит нашег народа и просперитет науке којој служимо, остајемо с колегијалним поздравима, поштовањем и надом да ћемо се видети на Централној прослави, опет понављамо нашег-вашег Друштва.

Генерални секретар,
проф. др Вишеслав Хаци-Тановић, с.р.

Председник,
проф. др Зоран Д. Иванковић, с.р.

ДВОСТРУКИ АПСЦЕС МАЛОГ МОЗГА ОТОГЕНОГ ПОРЕКЛА

Милан Б. ЈОВАНОВИЋ¹, Миодраг Д. ЈОВАНОВИЋ¹, Маријана ВИДОЈЕВИЋ¹,
Иво БЕРИСАВАЦ², Сања МИЛЕНКОВИЋ³

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

КРАТАК САДРЖАЈ: Апсцес мозга представља ретку, изразито агресивну и по живот опасну инфекцију. За нас је значајан због могућности његовог отогеног порекла. Постоје докази да је проблем отитиса постојао и хиљадама година пре нове ере, а остао је актуелан до данашњих дана. Отогени апсцес мозга спада у најчешће отогене компликације, а чини 40-80 посто свих апсцеса мозга код одраслих особа. Код 50-80 посто болесника налази се хронични отитис медија с холестеатомом. Последњих 20-так година суверено место у дијагностици заузима компјутеризована томографија. Апсцес мозга се може лечити конзервативно и хируршки, а за процес у уву је неопходно хируршко лечење. У раду приказујемо интересантан случај из наше праксе: двоструки апсцес малог мозга отогеног порекла успешно излечен симултаним приступом неурохирурга и хирурга отолога.

Кључне речи: отогене компликације, отогени апсцес мозга. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Апсцес мозга представља ретку, изразито агресивну, по живот опасну инфекцију. За нас је значајан због могућности његовог отогеног порекла. Отогени апсцес мозга припада групи екстратемпоралних и интракранијумских компликација, које представљају ширење инфекције из средњег ува у ендокранијум.

На основу испитивања лобања с трепанационим шупљинама из неолитског периода (3-10 000 г.п.н.е.), претпоставља се да је хируршко лечење болести ува почело веома рано у историји [1]. Остаје отворено питање да ли је трепанација рађена да би се спречила супурација из ува или да би се спречиле отогене компликације. Први писани документи о отитису и његовим компликацијама постоје у трећем медицинском делу, икада написаном, у Египатском папирусу од Еберса, за које се верује да потиче из времена 1550. године п.н.е. Хипократ (400 година п.н.е.) је био свестан отитиса и с њим у вези високе температуре тела и општећења мозга. Моргањи је тај који 1736. године објављује своје студије у којима наводи да је у многим случајевима апсцес мозга последица отитиса [1]. Проблем отитиса и отогених компликација је остао актуелан до данашњих дана.

Отогени апсцес мозга спада у најчешће отогене компликације: већина аутора их сврстава на друго место по учесталости иза менингитиса [1-3]. Апсцес мозга отогеног порекла је код 40-80 посто одраслих особа и 25 посто код деце [2]. Код 50-80 посто болесника налази се хронични отитис медија с холестеатомом [1, 2].

Смртност од ове болести је знатно опала у ери антибиотских лекова, али је сигуран и утицај сазна-

ња о потенцијалним опасностима отитиса, добре дијагностике и хируршког лечења [1].

Међутим, упркос свим достигнућима модерне медицине смртност се креће између 20 и 40 посто [4]. Неки аутори наводе да је смртни исход од церебеларног апсцеса чешћи (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Морталитет болесника с отогеним апсцесом мозга

FIGURE 1. Mortality of patients suffering from otogenic brain abscess

Аутори Authors	Апсцеси великог мозга Brain abscess	Апсцеси малог мозга Cerebellar abscess
S.Mawson, H.Ludman (1979)	40%	
М.Д. Јовановић и сар. (за период од 1978-1980) M. D. Jovanovitch et al. (period 1978-1980)	25%	Мали узорак Small number of patients
Савић и сар. (за период 1973-1982) Savitsh et al. (period 1973-1982)	30.7%	14.2%
Ђерић и сар. (за период 1973-1992) Đeritch et al. (period 1973-1992)	20.0%	25.0%

Апсцес у ткиву мозга може бити у великом и малом мозгу; по неким ауторима јавља се у односу два према један [1]. Апсцес мозга може бити солитаран и мултипли, површан и дубок, с исте или супротне стране од оболелог ува, или ретко обострано [5].

С патохистолошког аспекта говоримо о три фазе у развоју апсцеса: (а) акутној, (б) субакутној и (в) хроничној. У новијој литератури налазимо радове о истраживању у области експресије имунореактивних фактора - фактора раста односно умножавања

(базични фибробластни фактор раста, нервни фактор раста, тромбоцитни фактор раста и трансформантни фактор раста бета). Суштина је да су у различитим етапама развоја апсцеса, фактори раста испољени у различитом степену [6].

Разликују се четири стадијума у клиничкој слици апсцеса: (а) почетни, (б) латентни, (в) манифестни и (г) терминални.

Одлике појединих стадијума су условљене појавом енцефалитиса, формирањем и растом апсцеса, развојем перифокусног едема, а ови фактори су у узрочно-последичној вези с поремећајем артериовенске и ликворне циркулације.

Последњих 20-так година компјутеризована томографија заузима суверено место у дијагностици, а користи се и за одређивање времена хируршке операције и за постоперационе контролне прегледе. Савременим дијагностичким методама припадају сцинтиграфије хемоглобина и леукоцита [7]. Нуклеарна магнетска резонанција је супериорна у откривању мекоткивних промена и субдуралног емпијема [6, 8]. Локализована протонска магнетска резонантна спектроскопија је корисна за стицање података о биохемијском статусу апсцеса мозга [9]. Користи се и за диференцијацију од других процеса и тумора. Апсцес мозга се лечи конзервативно [10-13] и хируршким путем. Генерално гледано, апсцес мозга се хируршким путем може одстранити на два начина: аспирацијом и тоталном екстирпацијом. Многи аутори сугеришу да је ултразвуком вођен стереотаксични поступак аспирације једноставан и сигуран метод, с минималним морталитетом у третману већине апсцеса мозга, сем најповршних и највећих, посебно повољан за апсцесе у дубоким структурама и функционо важним регијама [14]. Третман апсцеса на овај начин је данас веома осавремењен компјутерским системима, тако да се кроз веома мале отворе на лобањи (промера свега 2,1 mm) уводи сонда за аспирацију, а на екрану се визуелно прати положај сонде и дренажа [15]. Радикално треба одстранити мултилокусне апсцесе, оне с добро диференцираном капсулом, површне и веома велике апсцесе [16]. У области лечења апсцеса мозга постоји могућност конзервативног лечења, јер су у неким случајевима постигнути добри ефекти при лечењу само антибиотским средствима. Међутим, то се односи само на апсцес мозга.

Холестеатом и гранулационо ткиво узрокују деформацију кости која води компликацијама. Ови процеси се не могу излечити антибиотским средствима, па хронично запаљење средњег ува с холестеатомом или без њега захтева хируршко лечење. Врста интервенције зависи од локалног стања средњег и унутрашњег ува, с тим што се патолошки процес мора у целини одстранити. Правило да се код компликација у ендокранијуму не сме радити тимпанопластика данас више не стоји [17].

Приступ лечењу може бити примарно неурохируршки, па се после опоравка општег стања болесника приступа отолошком лечењу, и симултани,

када се у једном акту обаве операција апсцеса мозга и операција ува.

У даљем тексту желимо да прикажемо случај нашег болесника с двоструким апсцесом малог мозга отогеног порекла и да истакнемо добар ефекат симултаног третмана од стране неурохирурга и хирурга отолога. Коришћена је документација оториноларинголошке, неуролошке и неурохируршке службе, резултати додатних специјалистичких прегледа, резултати лабораторијских анализа и налаза компјутеризованом томографијом.

Приказ болесника

Болесница, стара 60 година, примљена је као хитан случај на наше одељење с поремећеним стањем свести, неконтактибилна и непокретна. Посумњало се да је реч о отогеној компликацији, јер смо хетероанамнестичким путем сазнали да болесница болује од ува више од 30 година, да се лечила у амбуланти изван места становања и да уво није никад оперисано. Већ месецима се жали на нестабилност при ходу и искривљеност лица. Неколико дана пред пријем у болницу жалила се на главобољу, повраћање и повишену температуру тела (до 37,7 °C). Дан пред пријем у болницу потпуно је изгубила ментални контакт с околином. Детаљне податке смо добили од болеснице после хируршке операције.

Пре 10-так година запазила је да јој слух слаби и да има повремене вртоглавице. Погоршање стања је настало око девет месеци пре пријема у болницу, кад су се појачале вртоглавице и појавила нестабилност при ходу. Такво стање је трајало око 20-так дана и неуропсихијатар је посумњао да је у питању „мали шлог“. Међутим, убрзо се стање поново погоршава, те је неуропсихијатар упутио на рендгенско снимање ува и код специјалисте оториноларинголога, који је уво испирао, применио антибиотске лекове и капи у уво, после чега се стање мало поправило али је остала нестабилност при ходу, те је болесница могла да хода само уз туђу помоћ, уз осећај љуљања. Болесница каже да је осећала неодређен притисак у глави и замагљеност пред очима.

Отолошким прегледом смо установили хронично запаљење средњег ува, десно, са супурацијом и потпуним недостатком бубне опне.

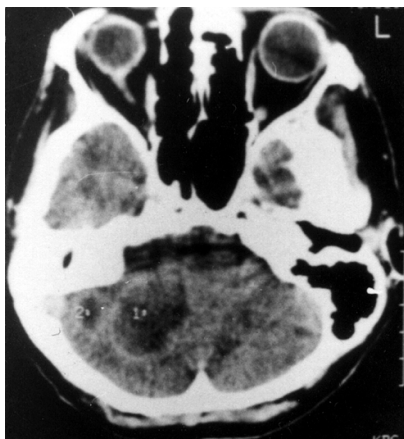
Неуролошким прегледом се утврђује сомнолентно-сопорозно стање свести, ригидан врат, немогућност комуникације, дискретан пирамидни дефицит лево (пошто је у питању апсцес малог мозга јасно је да је у питању притисак на možдано стабло) и парализа фацијалног живца по периферном типу, десно.

Из резултата лабораторијских анализа сазнајемо да постоји леукоцитоза и поремећај баланса електролита (Табела 2).

Хитно је прегледана компјутеризованом томографијом и нађене су следеће промене: а) у десној хемисфери

ТАБЕЛА 2. Резултати лабораторијских анализа
TABLE. Laboratory results

На дан пријема (дан операције) Reception day (operation day)	
Le	16.1 x 10 ⁹ /L
Na ⁺	136 (138-149) mmol/L
Ca ⁺⁺	1.1 (2.25-2.74) mmol/L
Cl ⁻	96 (103-111) mmol/L
Први постоперациони дан First postoperative day	
Le	11.0 x 10 ⁹



СЛИКА 1. Снимак двоструког апсцеса малог мозга компјутеризованом томографијом

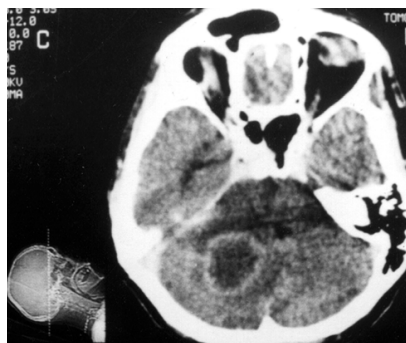
FIGURE 1. CT of a double abscess of the cerebellum

малог мозга прстенасто формирана, ивично смештена, хипердензна зона, која после апликације контраста изразито опацифира по рубу (Слика 1); б) уз ову зону с латералне стране видљива је слична, нешто мања зона (Слика 1); в) четврта комора мозга је потиснута напред и лево, трећа комора и латералне коморе мозга су нормалног положаја, али знатно шире, што говори у прилог интерног хидроцефалуса (Слика 2). Описане промене су типичне за апсцесе мозга који се изразито компресивно понашају.

После постављања дијагнозе болесницу преводимо на неурохируршко одељење. Пред хируршку операцију се погоршавају знаци укљештења мозданог стабла, те је после припреме болесница подвргнута хитном хируршком захвату из виталних индикација. Урађена је краниотомија и апсцеси су у целини одстрањени. Том приликом је пункцијом добијено око 20-так милилитара гноја. Интраоперационо је установљено да између порус акустикуса интернуса и форамена југуларе постоји део капсуле апсцеса на дури и да је на том месту дура слеplена за пирамиду (што говори у прилог ширења *per continuitatem*). Узет је брис, као и у току отолошке операције и садржај апсцеса је послат на хисто-патолошку анализу. Брисеви односно засејане подлоге су остале стерилне, што се објашњава дуготрајном применом антибиотских лекова. Хисто-патолошка анализа је показала слику хроничног апсцеса.

Непосредно после завршетка неурохируршке интервенције извршена је операција десног ува. Интраоперационо налазимо ебуризован мастоид, у синодуралном углу, перисинусно, у пределу тегмена антри, перилабиринтно, као и у пределу перифацијалних ћелија, налазимо масивне грануларације, фацијални живац је дехисциран у нивоу фацијалног гребена, бубна опна и све слушне кошчице недостају, а у синодуралном углу дура је прекривена грануларацијама. Операцију смо завршили као радикалну трепанацију темпоралне кости.

Од медикаментне терапије преоперационо је ординран лонгацеф, у дози од два грама, два пута дневно, анти-едемска, витаминска и симптомска терапија. За регулиса-



СЛИКА 2. Снимак компјутеризованом томографијом потиснуте четврте коморе мозга и проширених латералних комора мозга, типично за апсцесе мозга који су изразито компресивни.

FIGURE 2. CT of the compressed IV brain ventricle and dilatation of the lateral brain ventricles, typical for brain abscesses behaving compressively.



СЛИКА 3 - Постооперациони компјутеризовани томограм

FIGURE 3. Postoperative CT

ње електролитног дисбаланса и за рехидрацију укључени су раствори гликозе, Хартманов и Рингеров раствор у количини од 3 L/24h.

Дан после хируршке интервенције региструјемо рапидан опоравак: болесница је свесна и контактибилна. Постооперациони ток је протицао нормално, а 14-тог постооперационог дана учињен је контролни компјутеризовани томограм (Слика 3), који показује стање после екстирпације апсцеса, тј. видљиву нехомогену, хиподензну зону у пределу ранијих апсцеса у хемисфери церебелума, што одговара локалном едему и зони енцефаломалације, без знакова за развој хидроцефалуса. Констатујемо мали клинички опоравак функције нерва фацијалиса.

ЗАКЉУЧАК

Стално треба имати на уму могућност појаве отогених компликација. Компјутеризована томографија је потврдила сумњу на апсцес. Симултано лечење је показало добар ефекат.

За решавање проблема у вези с отогеним апсцесима такође је од практичног значаја:

1) ширење процеса из средњег ува најчешће је непосредно, разарањем структуре кости; 2) излечење апсцеса мозга ретко се постиже само антибиотском терапијом; 3) за такав процес у уву неопходно је хируршко лечење; 4) врста апсцеса (с аспекта патофизиологије, при томе мислимо на то да ли је апсцес акутан или хроничан) и стање свести важни су фактори у избору начина лечења; и 5) врста отолошког лечења зависи од локалног налаза.

ЛИТЕРАТУРА

- Goycoolea MV, Jung TT. Complications of suppurative otitis media. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL et al. Otolaryngology. 3th ed. 1991;1381-403.
- Djerić D, Radulović R, Stojičić G i sar. Otopni apscesi mozga. Srp Arh Celok Lek 1995;123(11-12):304-8.
- Dawes JDK. Complications of infections of the middle ear. In: Scott-Brown. Diseases of the Ear, Nose and Throat. 4th ed. 1979;305-84.
- Kangsanark J, Navacheroen N, Fooanant S, Ruckphaopunt K. Intracranial complications of suppurative otitis media: 13 year experience. Am J Otol 1995;16(1):104-9.
- Nadkarni TD, Bhayani R, Goel A et al. Bilateral otogenic cerebellar abscesses. J Postgrad Med 1993;39(1):38-9.
- Liu HM, Yang HB, Chen RM. Expression of basic fibroblast growth factor, nerve growth factor, platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta in human brain abscess. Acta Neuropathol Berl 1994;88(2):143-50.
- Levy RM. Brain abscess and subdural empyema. Curr Opin Neurol 1994;7(3):223-8.
- Castillo M. Magnetic resonance imaging of meningitis and its complications. Top Magn Reson Imaging 1994;6(1):53-8.
- Harada M, Tanouchi M, Miyoshi H et al. Brain abscess observed by localized proton magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Imaging 1994;12(8):1269-74.

A DOUBLE ABCESS OF CEREBELLUM OTOGENIC ORIGIN

M.B. JOVANOVITSH¹, M.D. JOVANOVITSH¹, M. VIDOJEVITSH¹, I. BERISAVAC², S. MILENKOVITSH³

1. Ward of Otho-Rino-Laryngology, Maxillo-Facial Surgery and Cervical Pathology, Zemun Clinical and Hospital Centre, Belgrade; 2. Ward of Neurosurgery, Zemun Clinical and Hospital Centre, Belgrade; 3. Ward of Clinical Pathology, Zemun Clinical and Hospital Centre, Belgrade

Brain abscess is a rare, extremely aggressive lethal infection. It is especially important in case of otogenic abscesses. It is known that the problem of otitis existed already thousands of years before Christ, and it is still a current problem. Otogenic brain abscess is the most common otogenic complication encompassing 40-80 % of all brain abscesses in adults. In 50-80 % of these cases COM (chronic otitis media) with cholesteatoma is found. In the last 20 years CT is of the first rank in diagnosis. Brain abscess can be treated conservatively and surgically; but the ear has to be treated operatively. In this article we present an interesting case from our practice, a double abscess of the cerebellum of otogenic origin, which was successfully treated by simultaneous approach of neurosurgeon and otosurgeon.

Key words: Otogenic complications, otogenic abscess. (SRP ARH CELOK LEK).

MILAN B. Jovanović
Služba za otorinolaringologiju sa
maksilofacijalnom hirurijom
i cervikalnom patologijom
Kliničko-bolničkog centra „Zemun“, Beograd;
11080 Beograd, Vukova 9
Tel.: 612-616/lok. 660;711

10. Akova M, Akalin HE, Korten V et al. Treatment of intracranial abscesses: experience with sulbactam/ampicillin. J Chemother 1993;5(3):181-5.
11. Carpenter JL. Brain stem abscesses: cure with medical therapy, case report, and review. Clin Infect Dis 1994;18(2):219-26.
12. Šjolin J, Ljilja A, Eriksson N et al. Treatment of brain abscess with cefotaxime and metronidazole: prospective study on 15 consecutive patients. Clin Infect Dis 1993;17(5):857-63.
13. Yamamoto M, Jimbo M, Ide M et al. Penetration of intravenous antibiotics into brain abscesses. Neurosurgery 1993;33(1):44-9.

14. Hasdemir MG, Ebeling U. CT guided stereotactic aspiration and treatment of brain abscesses. An experience with 24 cases. Acta Neurochir Wien 1993;125(1-4):58-63.
15. Laborde G, Klimek L, Harders A et al. Frameless stereotactic drainage of intracranial abscesses. Surg Neurol 1993;40(1):16-21.
16. Stapleton SR, Bells BA, Uttley D. Stereotactic aspiration of brain abscess: is this the treatment of choice? Acta Neurochir Wien 1993;121(1-2):15-9.
17. Radulović R. Otogene komplikacije. U: Naglupost, gluvoca, vrtoglavice. Paralize facijalnog živca. Beograd 1994;59.

Рукопис је достављен Уредништву 8. II 2000. године

УСПЕШНО ЛЕЧЕЊЕ ПРИМАРНЕ МИЈЕЛОФИБРОЗЕ С ТРОМБОЦИТОЗОМ У ТРУДНОЋИ ПРИМЕНОМ АЛФА-ИНТЕРФЕРОНА

Мирјана ГОТИЋ¹, Миодраг ЦВЕТКОВИЋ², Тања БОЖАНОВИЋ²,
Весна ЧЕМЕРИКИЋ³

1. Институт за хематологију Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за патологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Примарна мијелофиброза је хронична мијелопролиферациона болест у којој је клонска пролиферација хематопоиетских ћелија удружена с реактивном фиброзом костне сржи. Типична је за старији узраст, лоше је прогнозе и углавном неуспешног лечења. Тромбоцитоза је запажена код свега 12 посто болесника с примарном мијелофиброзом. Имајући у виду наведено, трудноћа није до сада описивана у овој болести, изузев у једном случају. Приказана је 29-годишња болесница која је упућена у Институт за хематологију ради испитивања тромбоцитозе. У историји болести постојали су подаци о два спонтана превремена порођаја пре две године. Хистопатолошка анализа плаценте после другог превременог порођаја показала је мултипле лезије исхемије у виду старих и свежих инфаркта. Болесница је била без симптома, с умереном спленомегалијом. У периферној крвној слици постојала је умерена тромбоцитоза ($Tr = 651 \times 10^9/L$). Хистопатолошки преглед биопсије костне сржи је показао фазу фиброзе примарне мијелофиброзе с мегакариоцитном хиперплазијом и морфолошки израженим плеоморфизмом мегакариоцита. Еритроцитна и гранулоцитна лоза су биле хипопластичне, а ретикулинска и колагена влакна повећана. Болесница је најпре лечена 1,25-дидрокси-вита- D_3 , али без ефекта, тако да је у терапију убрзо укључен алфа-интерферон. Број тромбоцита је већ за месец дана достигао нормалне нивое. Трудноћа је потврђена пет месеци касније. Раст фетуса и крвоток плаценте надгледани су низом ултрасонографским испитивањима. При крају 34. недеље запажена је инсуфицијенција крвотока плаценте и уследио је порођај царским резом. Мушко дете, тешко 2000 g, рођено је с почетним дистрес-синдромом плућа. Дете је напунило годину дана и нормалног је раста и развоја. Мајка је без тегоба; и даље на терапији алфа-интерфероном и с нормалним бројем тромбоцита. Имајући у виду успешне клиничке резултате алфа-интерферона у лечењу тромбоцитозе, као и експерименталне студије које показују да алфа-интерферон не пролази кроз плаценту, ова врста лечења се може препоручити код болесника с примарном мијелофиброзом које планирају трудноћу.

Кључне речи: примарна мијелофиброза, тромбоцитоза, трудноћа, алфа-интерферон. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Примарна мијелофиброза је хронична мијелопролиферациона болест у којој је клонска пролиферација хематопоиетских ћелија удружена с реактивном фиброзом костне сржи [1]. Фиброза настаје као последица неадекватног ослобађања фактора раста (умножавања) из мегакариоцита и тромбоцита ($PDGF$, $TGF-\beta$, EGF , $bFGF$, калмомодулин) који стимулишу пролиферацију фибробласта. Пролиферација везивног ткива и депозити колагених влакана ремете архитектонику костне сржи и доводе до типичних хематолошких поремећаја - повећања броја матичних ћелија хематопоиезе у периферној крви и екстрамедуларне хематопоиезе, као и леукоеритробластне реакције, еритроцита у виду сузе и др. [2].

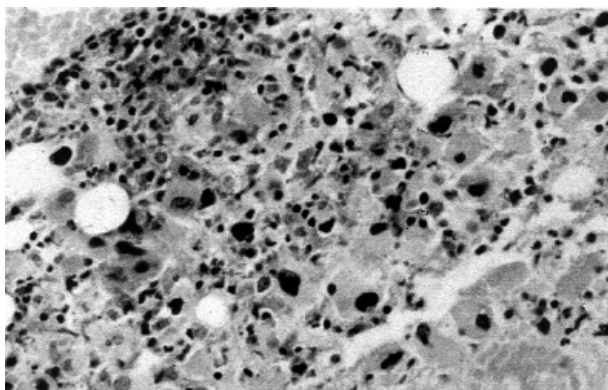
Новије цитогенетске студије [3] указале су да губитак појединих гена или њихова инактивација могу бити важни патогенетски механизми у примарној мијелофибрози. Посебно је истакнут значај дефекта три хромозома који се јављају с учесталошћу од скоро 70 посто: делеција 13q, делеција 20q и парцијална тризомија 1q.

Примарна мијелофиброза је болест превасходно старије животне доби, с медијаном узраста од 65 година при постављању дијагнозе болести; свега 11 посто болесника је млађе од 46 година у време дијагностике [4]. Почетак болести је углавном постепен, тако да клиничкој дијагностици претходи дуг асимптомски период [5]. Симптоматологија болести је узрокована инсуфицијенцијом костне сржи (превасходно анемија, увећана слезина) и метаболичким последицама мијелопролиферационе болести (повишена температура тела, знојење ноћу, губитак апетита и тежине тела).

Тромбоцитоза је ређи лабораторијски налаз, запажен код свега 13 посто болесника [6].

Прогноза ове болести је различита и време преживљавања веома варира, од једне године до преко 30, с медијаном четири године [7]. Болесници који су у почетку без анемије и општих симптома, представљају прогностички повољну групу, с малим ризиком, с временом преживљавања преко 15 година.

Лечење идиопатске мијелофиброзе зависи од актуелне симптоматологије; углавном је палијативно и не



СЛИКА 1. Биопсија илијачне кости, бојење хематоксилин-еозином: фиброзна фаза идиопатске мијелофиброзе с мегакариоцитном хиперплазијом, хипоплазијом еритроцитне и гранулоцитне лозе, и проширеним синосоидним просторима у костној сржи.

FIGURE 1. Iliac crest trephine bone marrow biopsy stained by haematoxylin-eosin: Reduced number of granulocytic and erythroid cells with megakaryocytic proliferation. Altered sinus architecture is also present

утиче на време преживљавања [8]. Осим стандардне терапије (андрогени хормони, кортикостероидни хормони, хидроксиуреа, бусулфан, 1,25-дихидрокси-витамин D_3 , спленектомија, зрачење слезине) примењују се и новији терапијски модалитети (алфа-интерферон, трансплантација костне сржи и др.).

Пре приказа наше болеснице, потребно је истаћи да је до сада у литератури публикован само један случај оболевања од идиопатске мијелофиброзе и успешан порођај [9]: приказана је болесница, узраста од 23 године, с анемијом и тромбоцитопенијом (али не с тромбоцитозом) и лечена је само трансфузијама еритроцита.

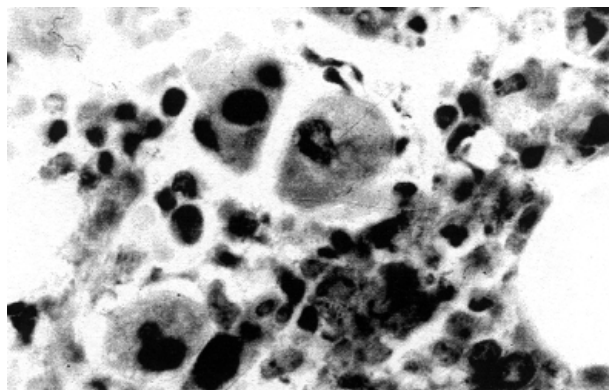
Према нашим сазнањима, болесник кога приказујемо представља први приказ успешног лечења алфа-интерфероном болеснице с примарном мијелофиброзом и тромбоцитозом.

Приказ болесника

Болесница, рођена 1968. године, по занимању правница, први пут је упућена у Институт за хематологију септембра 1997. године, без субјективних тегоба, а због лабораторијског налаза тромбоцитозе. У анамнези су постојали подаци о два спонтана превремена порођаја пре две године, први у 30-тој недељи (јануар 1996. године), а други у 27-мој недељи трудноће (јун 1997. године). Хистопатолошка анализа плаценте после другог превременог порођаја је показала да је смрт фетуса наступила услед акутне асфиксије узроковане исхемијом, с обзиром на налаз старих и свежих инфаркта у постелици.

Хематолошка испитивања потврдила су тромбоцитозу; тромбоцити су били $651 \times 10^9/L$, уз нормалне концентрације хемоглобина ($Hb = 12 \text{ g/dl}$) и броја леукоцита, ($Le = 7,2 \times 10^9/L$). У диференцијалној крвној слици постојао је нормални налаз: гранулоцити - 58 посто, лимфоцити - 34 посто и моноцити - 8 посто. Тестови хемостазе, као и биохемијске анализе крви, били су у нормалном опсегу резултата.

Клинички преглед показао је силеномегалију, 4,5 cm испод левог ребарног лука, а ултрасонографски налаз потврдио је увећану слезину (16,5 cm у кранио-каудалном промеру). Хистопатолошки преглед биопсије костне сржи је показао фазу фиброзе идиопатске мијелофиброзе, с хиперплазијом мегакариоцита, хипоплазијом еритроцитне и



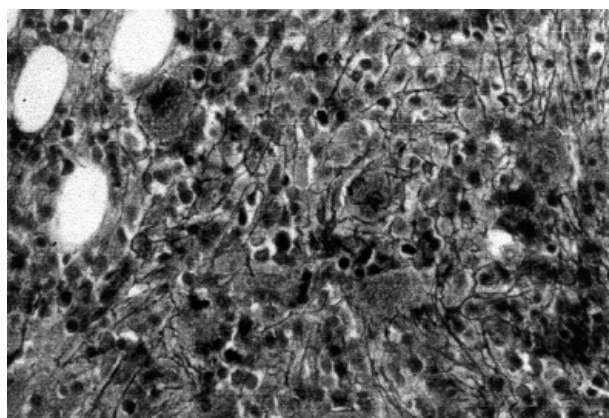
СЛИКА 2. Осим хиперплазије, учљиве су морфолошке аномалије мегакариоцита: изражен плеоморфизам, као и дисплазијске промене по типу билобулираних мегакариоцита, микроједарних и моноједарних мегакариоцита, и гола једра мегакариоцита.

FIGURE 2. Besides hyperplasia of megakaryocytes, morphologic examination showed dysplastic features of megakaryocytes: hypoblastic, micro- and mononuclear megakaryocytes and megakaryocytes with naked nuclei.

гранулоцитне лозе и проширеним синосоидним просторима у костној сржи (Слика 1). Осим хиперплазије, мегакариоцити су показивали и изражен плеоморфизам, као и дисплазијске промене по типу билобулираних мегакариоцита и микромегакариоцита (Слика 2). Импрегнација сребром истакла је знатно повећан број ретикулинских и колагених влакана у сржи кости, нарочито изражених око кластера мегакариоцита (Слика 3).

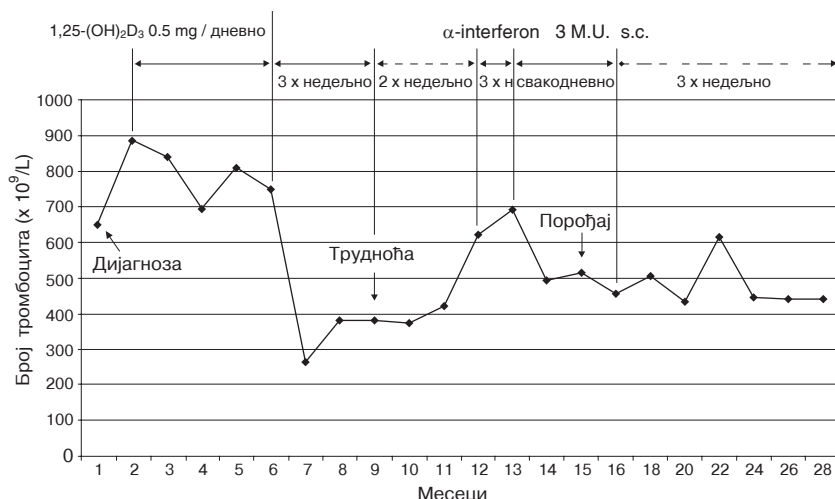
Цитогенетска анализа костне сржи показала је нормални женски кариотип (46 XX), а испитивања „ин витро“ претходника хематопоиезе показала су циркулишуће претходнике све три лозе у периферној крви (CFU-GM, BFU-E, CFU-Mk), снижен раст еритроидних (BFU-E) и изостанак раста претходника мегакариоцита (CFU-Mk) у костној сржи.

Болесница је најпре лечена рокалтролом (1,25-dihydroxy-vitamin D_3) у току неколико месеци, али без ефекта на број тромбоцита, тако да је у терапију укључен алфа-интерферон (Roferon A) у дози од 3 MU s.c., три пута недељно (Графикон 1). Број тромбоцита се већ за месец



СЛИКА 3. Биопсија илијачне кости, импрегнација сребром: знатно повећан број ретикулинских и колагених влакана у костној сржи, нарочито изражен око кластера мегакариоцита.

FIGURE 3. Iliac crest trephine bone marrow biopsy stained by silver impregnation: Reticulin amount is increased with coarse fibres particularly intensified around the clusters of megakaryocytes.



ГРАФИКОН 1. Број тромбоцита и одговор на терапију од времена постављања дијагнозе, током трудноће и после порођаја код наше болеснице
GRAPH 1. Platelet count and response to treatment from diagnosis, during pregnancy and after delivery in patient

дана нормализовао и даље кретао између 260 и $370 \times 10^9/L$. Трудноћа је потврђена пет месеци касније. У току трудноће покушана је редукција режима алфа-интерферона на два пута недељно, али је број тромбоцита растао. тако да је у трећем триместру болесница била на свакодневной терапији алфа-интерфероном. Интраутерусни раст фетуса и крвоток плаценте испитивани су најмање једанпут месечно ултрасонографијом. Током целе трудноће болесница је била с благим степеном анемије, с нивоом хемоглобина преко 10 g/dL , а број леукоцита је био у нормалном опсегу (Графикон 2). При крају 34-те недеље запажена је инсуфицијенција крвотока плаценте и уследио је порођај царским резом. Број тромбоцита дан пре царског реза био је $510 \times 10^9/L$. Рођено је мушко дете, прематурус, тежине 2000 g , с инципијентним респирационим дистрес-синдромом. После успешне неге у Заводу за превремено рођену децу, новорођенче је пребродило све почетне компликације прематуруса. Дете данас има годину и по дана, нормалан раст и развој, а болесница је и даље на терапији алфа-интерфероном, у истом режиму, 3 x недељно, под којом терапијом има следеће резултате параметара у периферној крви: $Hb = 10,7 \text{ g/dL}$; $Le = 6,1 \times 10^9/L$; $Tr = 437 \times 10^9/L$.

ДИСКУСИЈА

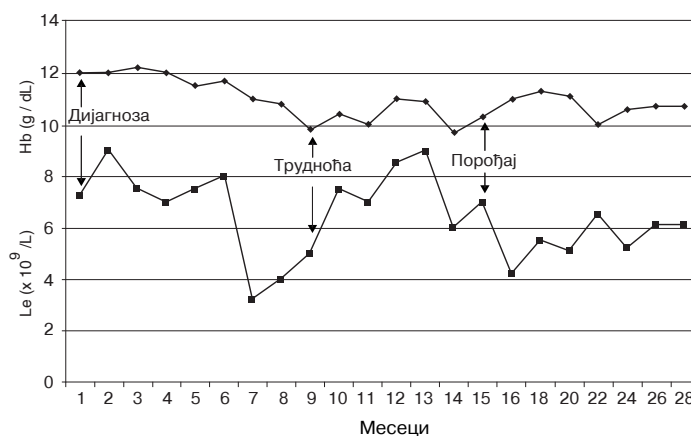
Имајући у виду да у литератури нема података о трудноћи у току примарне мијелофиброзе с тромбоцитозом, коришћена су искуства и подаци о трудноћи болесница с есенцијалном тромбоцитомејом, много чешћом хроничном мијелопролиферационом болешћу. Наиме, према подацима из литературе [10, 11] трудноћа је у овој болести углавном компликована понављаним спонтаним побачајима у првом триместру, смрћу фетуса у другом и трећем триместру, превременим порођајима, успореним растом фетуса и прееклампсијом. Најучесталија компликација од свих споменутих јесте спонтани побачај у првом триместру, који је запажен у 36 посто трудноћа код болесница с есенцијалном тромбоцитомејом, а порођај у пуном термину, укључујући порођај форцепсом или царским резом, констатова-

ван је код 47 посто болесница с есенцијалном тромбоцитомејом [10]. Узроци ових компликација су тромбозе крвних судова плаценте које доводе до хроничне инсуфицијенције крвотока и инфаркта плаценте. Интересантно је споменути да су компликације хеморагије изузетно ретко запажене током или после порођаја код болесница с есенцијалном тромбоцитомејом.

Стечена су искуства у лечењу есенцијалне тромбоцитомеје у трудноћи алфа-интерфероном, аспирином и тромбоцитоперезама [12-17]. Примена аспирина може утицати на превенцију и ка смањењу учесталости тромбоемболијских компликација, снижавајући агрегабилност

тромбоцита, али носи и повећан ризик од крварења. Тромбоцитоперезе су ефикасне за брзо снижавање броја тромбоцита у акутним епизодама екстремне тромбоцитозе, али су за дуготрајни ефекат потребни понављани поступци два пута недељно.

Према подацима из литературе алфа-интерферон је ефикасан лек у регулисању броја тромбоцита код свих хроничних мијелопролиферационих болести с тромбоцитозом [18]. Показано је да алфа-интерферон снижава број тромбоцита непосредним деловањем на мегакариоцитопоиезу, инхибицијом раста (умножавања) мегакариоцитних претходника у култури сржи кости [19]. Осим тога, и непосредно дејство на мегакариоцитопоиезу је значајно, затим стимулација негативних регулатора мегакариоцитопоиезе ($IL-1$ и $MIP-1$), као и инхибиција експресије стимулишућих цитокина с тромбопоиетинском активношћу ($GM-CSF$, $G-CSF$, $IL-3$ и $IL-11$). Погодан одговор на терапију алфа-интерфероном запажен је



ГРАФИКОН 2. Концентрација хемоглобина (Hb) и број леукоцита (Le) од времена постављања дијагнозе, током терапије и после порођаја код наше болеснице

GRAPH 2. Haemoglobin (Hb) level and white blood cell (WBC) count from diagnosis, during pregnancy and after delivery

SUCCESSFUL TREATMENT OF PRIMARY MYELOFIBROSIS WITH THROMBOCYTOSIS DURING PREGNANCY WITH INTERFERON ALPHA

M. Gotitsh¹, M. Cvetkovitsh², T. Bozhanovitsh², V. Chemerikitsh³.

1. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Obstetrics and Gynaecology Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Primary myelofibrosis is predominantly a disease of old age, poor prognosis and no curable treatment. Thrombocytosis was observed in only 12% of patients. To our knowledge, there is only one reported case of a young woman with primary myelofibrosis who had a term pregnancy [1].

We report on a 29-year-old woman with thrombocytosis and medical history of two miscarriages in the last 2 years, the first at 30 weeks of gestation and the second at 27 weeks. Multiple placental infarctions were observed. She was without symptoms but with moderate splenomegaly 4.5 cm below left costal margin). The platelet count was $651 \times 10^9/L$, WBC $7.2 \times 10^9/L$ with normal differential formula, and haemoglobin level 12 g/dl. Bone marrow biopsy showed fibrotic phase of primary myelofibrosis, with hyperplasia of megacaryocytes, decreased numbers of erythroid and granulocytic cells, and increased amounts of reticulin fibres. Cytogenetic examination of the bone marrow showed normal female karyotype. Increased numbers of progenitors CFU-Mk, CFU-GM and BFU-E were observed in peripheral blood, and decreased numbers in bone marrow cultures.

As the patient wished to become pregnant, the treatment with interferon- α (Roferon A) was started at a dose of 3 MU s.c., three times per week. The platelet count rapidly decreased at a level of $260-370 \times 10^9/L$. The pregnancy was diagnosed 5 months later. At the 24 week of pregnancy, platelet count raised to $690 \times 10^9/L$ and the dose of interferon- α was augmented, 3 MU every day, until delivery. Foetal growth

and placental circulation were monitored by serial ultrasonography. At the end of 34 weeks of pregnancy, it was noted that placental flow became insufficient, and after foetal lung maturity was stimulated with dexamethasone, Cesarean section was performed. Male baby was born, weighting 2000 g, with respiratory distress syndrome. This complication was successfully treated, and the child is now one year old, with normal growth and development. The mother is still on therapy with interferon- α , 3 MU, three times a week, and the last blood count was as follows: haemoglobin 10.7 g/dl, WBC $6.1 \times 10^9/L$ and platelet count $437 \times 10^9/L$.

In conclusion, according to the clinical results of interferon- α in thrombocytosis and experimental studies which showed the absence of placental transfer of interferon- α , this therapy could be recommended to women with primary myelofibrosis who wish to have a baby.

Key words: Primary myelofibrosis, thrombocythaemia, pregnancy. (SRP ARH CELOK LEK).

MIRJANA GOTIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 2
Tel. : 361 7777, lok 37 18

код 90 посто болесника с хроничним мијелопротрофијационим болестима и тромбозом [20].

Према резултатима експерименталних студија алфа-интерферон не пролази кроз плаценту [21], не утиче на фертилитет; примењиван је зависно од стања пре трудноће, као и током првог, другог и трећег триместра трудноће, и нису запажене теже појаве ни код мајке ни код фетуса у току лечења [22].

Алфа-интерферон је примењиван у различитим дозама за сузбијање основне болести током трудноће и код других хроничних мијелопротрофијационих болести и у леукемији „*hairy cell*“, без тератогеног или неповољног дејства на трудноћу.

Имајући у виду наше искуство, терапија алфа-интерфероном се може препоручити младим женама у генерационом добу које желе трудноћу, а болују од хроничне мијелопротрофијационе болести с тромбозом. Алфа-интерферон треба најпре применити пре саме трудноће да би се потврдио повољан одговор, као и да би се пронашла најоптималнија доза која одржава број тромбоцита у нормалним опсезима, а затим наставити током целе трудноће до

порођаја, подешавајући и даље дозу алфа-интерферона која је потребна за одржавање нормалног броја тромбоцита. Сузбијање болести постигнуто на овај начин даје могућност за нормалан ток и повољан исход трудноће, како за мајку тако и за дете.

ЛИТЕРАТУРА

- Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 2000;342:1255-65.
- Reilly JT. Idiopathic myelofibrosis: pathogenesis, natural history and management. *Blood reviews* 1997;11:233-42.
- Reilly JT, Snowden JA, Spearing R et al. Cytogenetic abnormalities and their prognostic significance in idiopathic myelofibrosis: a study of 106 cases. *Br J Haematol* 1997;98:96-102.
- Cervantes F, Barosi G, Demory JL et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 1998;102:684-90.
- Manoharan A. Idiopathic myelofibrosis: a clinical review. *Inter J Hematol* 1998;68:355-62.
- Visani G, Finelli C, Castelli U et al. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: clinical and hematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990;75:4-9.
- Dupriez B, Morel P, Demory JL et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood* 1996;88:1013-8.
- Tefferi A, Silverstein MN. Current perspective in agnogenic myeloid metaplasia. *Leuk Lymphoma* 1996;22:169-74.

19. Taylor UB, Bardeguez AD, Iglesias N et al. Idiopathic myelofibrosis in pregnancy: A case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:38-9.
10. Griesshammer M, Heimpel H, Pearson TC. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leuk Lymphoma* 1996;22:57-63.
11. Beard J, Hillmen P, Anderson CC et al. Primary thrombocythemia in pregnancy. *Br J Haematol* 1991;77:371-4.
12. Williams JM, Schlesinger PE, Gray AG. Successful treatment of essential thrombocythemia and recurrent abortion with alpha interferon. *Br J Haematol* 1994;88:647-8.
13. Milano V, Gabrielli S, Rizzo N et al. Successful treatment of essential thrombocythemia in a pregnancy with recombinant interferon-a 2a. *J Matern Fetal Med* 1996;5:74-8.
14. Shpilberg O, Shimon I, Sofer O et al. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 1996;92:491-3.
15. Delage R, Demers C, Cantin G et al. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon alpha. *Obstet Gynecol* 1996;87:814-7.
16. Gadisseur A, Stevens M, De Bock R et al. Delivery of normal twins in a patient with essential thrombocythemia treated with aspirin, dipyridamol and thrombocytapheresis. *Br J Haematol* 1991;79:665-9.
17. Falconer J, Pineo G, Blahey W et al. Essential thrombocythemia associated with recurrent abortions and fetal growth retardation. *Am J Hematol* 1987;25:345-7.
18. Lazzarino M, Vitale A, Morra E et al. Interferon alpha 2b as treatment for Philadelphia-negative myeloproliferative disorders with excessive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1989;72:173-8.
19. Peschel C, Aulitzky WE, Huber C et al. Influence of interferon alpha on cytokine expression by the bone marrow microenvironment-impact on treatment of myeloproliferative disorders. *Leuk Lymph* 1996;22:129-32.
20. Sacchi S. The role of alpha interferon in essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis with myeloid metaplasia (mmm): a concise update. *Leuk Lymph* 1995;19:13-8.
21. Waysbort A, Giroux M, Mansat V et al. Experimental study of transplacental passage of alpha interferon by two assay techniques. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1232-7.
22. Schmidt HH, Neumeister P, Kainer F et al. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: antiabortive effect of interferon-alpha? *Ann Hematol* 1998;77:291-2.

Рукопис је достављен Уредништву 27. XI 2000. године

ВЕСТИ

УТИЦАЈ РАТА НА ПУБЛИКОВАЊЕ У ПРЕСТИЖНИМ ЧАСОПИСИМА

Да ли је рат на просторима бивше Југославије имао утицаја на број публикација у биомедицинским часописима у свету, био је предмет истраживања др Рајка Игића, анестезиолога на Одељењу анестезиологије и лечењу бола у "Кук Каунти хоспитал" (*Cook County Hospital*) у Чикагу (САД) и пензионисаног професор Медицинских факултета у Тузли, Бањалуци и Новом Саду. У том циљу у овој студији аутор је ревидирао све објављене радове од 1985. до 2000. године у часописима цитираним у Научном попису (*Science Citation Index - SCI*) из свих република које су биле у саставу бивше Југославије. Овај период је обухватио неколико година пре почетка рата и период рата и санкција, које су се недавно догодили С. Р. Југославији. Други приступ је био израчунавање годишњег утицаја научних радова на сто хиљада становника, узимајући у обзир консензус из 1991. године према коме је Србија бројала 9,7 милиона становника, Хрватска 4, 7, Босна и Херцеговина 4,3, Македонија 2,0, Словенија 1,9 и Црна Гора 0,6 милиона становника. Резултати су показали да је у касним осамдесетим годинама Србија „производила“ више од девет стотина научних радова годишње и била испред Словеније више него два пута. Број публикација из Хрватске био је између ове две републике. Остатак република био је релативно мало научно присутан. У Босни и Херцеговини број радова се, од 50 радова годишње, нагло смањује од 1991. године и током рата даље

опада: у току послератног периода само се штампа 18 до 27 радова годишње. У 1995. години „производња“ у Србији је опала за 33 посто у односу на 1991. годину, а Словенија је ове године дала више публикација, док Хрватска стагнира. Ове две државе су најпродуктивније, са сличним учинком.

У 1998. години Србија је дала 1543 публикације, Словенија 1116, Хрватска 1103, Македонија 100, Босна и Херцеговина 25 и Црна Гора 12. У односу на 1998. годину број радова је из Србије опао у 1999. и 2000. релативно за 10,2 посто и 27,9 посто. У истом периоду број публикација из Хрватске се повећао за 37,3 посто и 12, 5 посто, из Словеније за 10,9 посто и 52,8 посто, из Македоније за 5 посто и 6 посто и из Црне Горе за 75 посто и 66 посто.

На основу ових података аутор изводи следеће закључке:

1) да је грађански рат у Југославији знатно општетно научни утицај у Босни и Херцеговини и у Србији. То је такође смањило пораст овог утицаја у Хрватској и Црној Гори;

2) до 2000. године научна стварања и пораст у Словенији и Македонији није био ометен грађанским ратом;

3) Библиометријски индикатори јесу осетљиво огледало реалног света и откривају доста локалних и међународних ситуација и догађања, укључујући девастирајући утицај рата.

Рад је приказан на постеру на Четвртм међународном конгресу о рецензијама у биомедицинским публикацијама у Барселони (Шпанија), 14-16. септембра 2001. године.

Љ. Б.

БРОНХОГЕНА ЦИСТА У РЕТРОПЕРИТОНЕУМУ

Радоје ЧОЛОВИЋ, Небојша РАДОВАНОВИЋ, Марјан МИЦЕВ,

Наташа ЧОЛОВИЋ, Мирјана СТОЈКОВИЋ

Институт за болести дигестивног сиситема Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Бронхогене цисте су ретке аномалије у развоју човека. Најчешће су асимптомске, али растом и локализацијом могу довести до настанка тежих симптома. Тачна дијагноза пре хируршке операције се ретко кад постави. Она се по правилу поставља хистопатолошким прегледом екстирписане цисте. Аутори приказују болесника с бронхогеном цистом у ретроперитонеуму, субдијафрагмно, код кога је дијагноза постављена хистолошким прегледом препарата, добијеног при хируршком одстрањивању цисте. Колико нам је познато, до сада су публикована само два таква случаја цисте.

Кључне речи: бронхогена циста, абдомен, ретроперитонеум. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Бронхогене цисте су ретке аномалије у развоју организма, које су обично локализоване у паренхиму плућа или у медијастинуму [1]. Изузетна је њихова локализација у кожи и поткожном ткиву, региону ретростернеума или врата [2], интраперикардно [3] или интрадијафрагмно [4]. Изузетна је и њихова појава у простору ретроперитонеума. Према нама доступној литератури само два таква болесника су до сада описана [5, 6].

Већина цисти је танког зида, испуњених вискозном течношћу. Уколико постоји компресија на зид или настану инфекције или хеморагије у цисти, циста може бити обложена некротичним масама, ћелијама запаљења или старом крвљу уместо епителом бронхија. Уколико циста у својој грађи садржи респирациони епител и хрскавицу, циста је сигурно бронхогена [7].



СЛИКА 1. Компјутеризован томограм абдомена показује цистични тумор у ретроперитонеуму, промера 56 x 46 mm

FIGURE 1. Abdominal CT scan showing retroperitoneal cystic mass 56 x 46 mm in diameter

Први опис бронхогене цисте потиче од Бласвиса, 1711. године, а прву успешну екстирпацију цисте из плућа извели су Сауербрих и Фик, 1913. године [8]. Прву субдијафрагмну цисту у ретроперитонеуму описали су Милер (Miller) и сарадници [5], 1953. године.

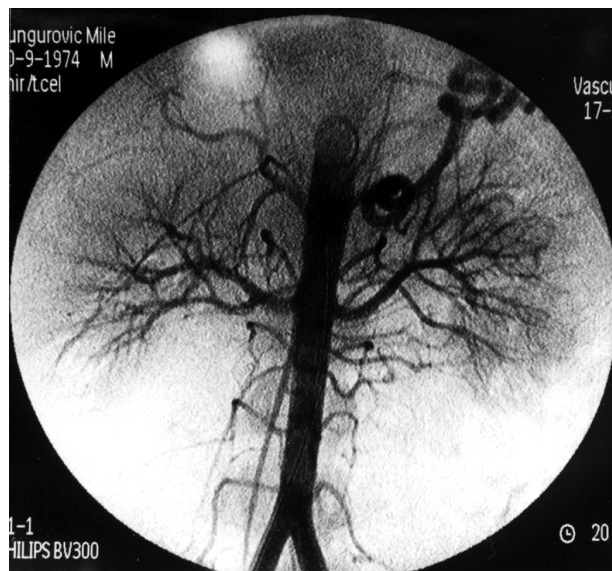
Приказ болесника

Болесник, стар 25 година, примљен је у нашу болницу марта 2000. године због болова у трбуху. Два месеца раније био је хоспитализован у регионалном хируршком центру, с клиничким знацима и резултатима лабораториских анализа који су указивали на акутни панкреатитис. Тегобе су конзервативно саниране и болесник је отпуштен из болнице. Амбулантно је начињен компјутеризовани томограм абдомена који је указивао на цистичну формацију у ретроперитонеуму, промера 56 x 46 mm. Циста је била локализована у нивоу истмуса (врата) панкреаса, лежала је на аорти и кичменом стубу и била је у вези с крусом дијафрагме (Слика 1). Изгледало је да је реч о псеудоцисти панкреаса, па је болесник примљен у нашу болницу ради хируршке операције. Лабораториски налази су били нормални, уз нормалне нивое амилазе у крви и урину.



СЛИКА 2. Ултрасонограм показује цистични тумор уз горњу ивицу панкреаса, промера 57 x 55 mm

FIGURE 2. Ultrasonography showing cystic mass on the upper edge of the pancreas 57 x 55 mm in diameter

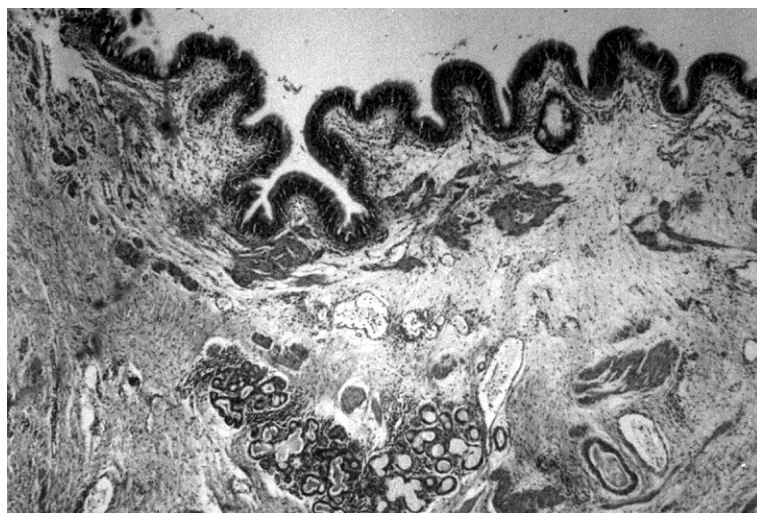


СЛИКА 3. Ангиограм абдоминалне аорте показао је нормалан налаз

FIGURE 3. Normal angiographic finding of abdominal aorta

Прегледом абдомена ултразвуком потврђена је цистична лезија, величине $57 \times 55 \text{ mm}$ (Слика 2), уз горњу ивицу панкреаса. Дијаметар Вирсунговог канала био је нормалан. Артериографија абдоминалне аорте била је нормална, чиме је искључено да је реч о анеуризми неког од крвних судова (Слика 3). На основу свега и с дијагнозом вероватне псеудоцисте панкреаса, одлучено је да се код болесника хируршки интервенише.

Операција је изведена кроз леву супкосталну лапаротомију. После отварања гастроколичног лигамента нађена је цистична формација танког зида, промера $7 \times 7 \text{ cm}$, прекривена перитонеумом задњег трбушног зида, локализована на горњој ивици врата панкреаса, на самом зиду абдоминалне аорте и испод трункуса целијакуса, и у вези с левим крусом дијафрагме. Циста је одстрањена у целини, без лезије околних структура. После провере хемо-



СЛИКА 4. Зид бронхогене цисте микроскопски је показао наборани прекров епитела, испрекидани танки мускуларни слој и ретке комплексе серо-муцинозних жлезда (HE, 64x)

FIGURE 4. The bronchogenic cyst wall showed microscopically wrinkled epithelial lining, discontinuous thin muscular layer and rare complex sero-mucinous glands (HE, 64x).

стазе и дренаже, шупљина абдомена је затворена по слојевима.

Постоперациони ток био је нормалан. Десетог постоперационог дана болесник опорављен, напушта болницу, а три месеца после хируршке операције он је без икаквих тегоба.

Макроскопски изглед цистичне промене: дијаметри $60 \times 40 \times 35 \text{ mm}$ и масе око 50,3 грама; глатке, сивоцрвене површине, тањег зида; промена испуњена делимично гнојним, а делимично слузавим садржајем, унилокуларна, обложена глатком и лако набораном сиворужичастом мукозом. Микроскопски изглед цисте: обложена високоцилиндричним епителом респирационог типа (Слика 4); испод лако ундулентног епитела растресито везиво и местимично зоне фибромускуларне ламинарне структуре зида. Само местимично зид цисте комплетно изграђен од глатких мишићних фасцикула; на појединим узорцима уочава се спољни део зида, којег чине снопови скелетног мишића, порекла дијафрагме; микрофокусно, респирациони епител је у дубини праћен групацијама мешовитих серо-муцинозних жлезда, које су могле одговарати бронхијалним жлездама (Слика 5). Коначни патохистолошки налаз био је: бронхогена циста.

ДИСКУСИЈА

Конгениталне бронхогене цисте су ретке аномалије у развоју, одакле проистиче и њихов невелики клинички значај. Могу се манифестовати у дејем узрасту, али су знатно чешће код одраслих особа. Обично су солитарне. Случај мултипле бронхогене цисте први пут су описали Хаиманд и сарадници [9], 1981. године.

Бронхогене цисте настају у фази раног живота ембриона. Већ у трећој недељи примарно црево се сепарише: од његовог предњег зида настаје трахеобронхијално стабло, а од задњег езофагус. До 14. недеље оба дела су прекривена цилиндричним епителом, када плочасто-слојевити епител почиње да прекрива једнак у средњој и дисталној трећини. У току овог процеса могу настати секвестрације група ћелија у околним мезодерм, које настављају да се размножавају и да формирају цисте [10]. Врста омотача епитела и грађа зида цисте зависи од времена настајања сепарације, од дела примарног црева од кога је потекла, као и од околног мезодерма у коме се ћелије размножавају [11]. Цисте су најчешће локализоване у непосредном суседству трахеобронхијског стабла у медијастинуму, али могу настати и у удаљеним деловима тела, што је последица губитка везе ових група сепарисаних ћелија од трахеобронхијског стабла. Као најчешће аберантне локализације наводе се горњи делови тела, као што су грудним кош и врат [12].

Могуће објашњење за настанак бронхогене цисте у абдомену могло би бити следеће.

У раном стадијуму ембриона грудна и трбушна дупља су повезане перикардио-перитонеумским каналом. Када се канал, уз помоћ фиксације мембран

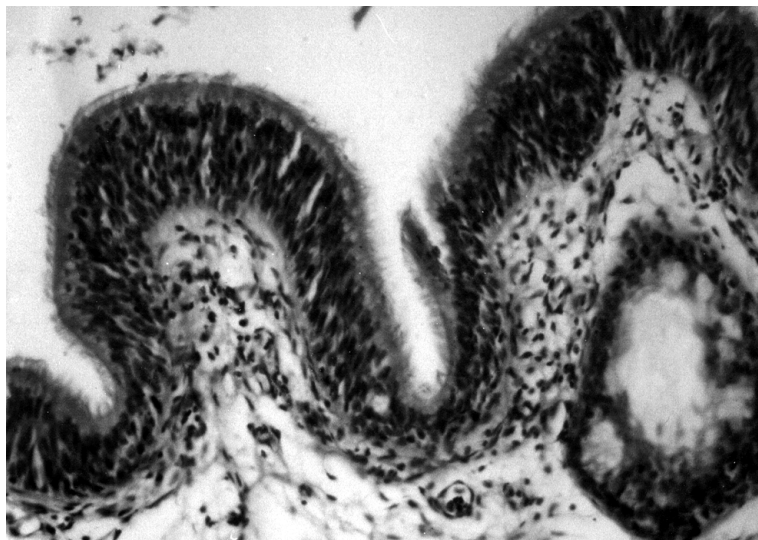
плеуроперитонеума, будуће дијафрагме, подели у две одвојене шупљине на крају шесте недеље интраутерусног живота, ненормални пупољак трахеобронхијског стабла бива отцепљен овом мембраном и мигрира у абдомен [13]. Обично постоји кратки канал између цисте и дијафрагме, што је потврда раније повезаности цисте и трахеобронхијског стабла, како је и код нашег болесника био случај.

У литератури смо пронашли само два описа бронхогене цисте у абдомену. Први су навели Милер (*Miller*) и сарадници [5], 1953. године, код детета с мултиплим конгениталним аномалијама, укључујући и дупликацију желуца и конгениталну лезију срца. Други опис су дали Марли (*Murley*) и Ленц (*Lenz*) [6], 1979. године, код 17 година старог дечака, с микроскопски доказаним тракама мускулатуре скелета у зиду цисте, што је био случај и код нашег болесника, а што се сматра потврдом повезаности цисте с дијафрагмом још у доба фетуса. Фрага и сарадници [2] описали су, 1971. године, траке скелетног мишића у зиду цисте код три од 30 болесника с бронхогеном цистом у кожи и поткожном ткиву.

Појава хетеротопијског ткива панкреаса у бронхогеној цисти у трбуху описали су Јашке (*Jaschke*) и сарадници [14], 1982. године.

Дијагноза бронхогене цисте ретко се поставља пре хируршке операције. Диференцијална дијагностика, према неоплазмама у медијастинуму и абдомену или метастатским карциномима, понекад је веома тешка, па су и додатна испитивања, као компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција или минимално инвазивна дијагностика, ретко кад од несумњиве вредности. Дефинитивна дијагноза поставља се хистолошким прегледом ексцидисане цисте. Налаз хрскавице у зиду цисте, која је обложена типичним респирационим епителом, потврда је бронхогене цисте, а трака скелетне мускулатуре у њеном зиду, њене повезаности с дијафрагмом још у фетусу [14].

Хируршка ексцизија је најбољи начин лечења. Хируршку интервенцију може отежати ненормална васкуларизација, инфекција или адхеренција цисте за околне структуре. Приступ цисти зависи од величине и локализације. Последњих година има примера успешне примене минимално инвазивне интервенције у хируршком лечењу некомплицованих бронхогених циста [15].



СЛИКА 5. Епител је на великом повећању микроскопом показао псеудо-стратификовани цилиндрични слој ћелија, с „четкастим покровом“ тзв. респирационог типа епитела (HE, 250x)

FIGURE 5. Close inspection of epithelium revealed pseudostratified cylindrical layer with „brush border“ surface of the so-called respiratory-type of epithelium (HE, 250x).

ЛИТЕРАТУРА

1. Maier HC. Bronchogenic cysts of the mediastinum. *Ann Surg* 1948;127:476-502.
2. Fraga S, Helwig EB, Rosen SH. Bronchogenic cysts in the skin and subcutaneous tissue. *Am J Clin Pathol* 1971;56:230-8.
3. Deenadaylu RP, Tuuri D, Dewall RA, Johnson GF. Intrapericardial teratoma and bronchogenic cyst. Review of literature and report of successful surgery in infant with intrapericardial teratoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;67:945-52.
4. Brickman LH, Dibenedetto A, Warner E. Diaphragmatic cyst of bronchial origin. *NY State J Med* 1982;82:1359-61.
5. Miller RF, Graub M, Pasbuck E. Bronchogenic cyst. Anomalies resulting from maldevelopment of the primitive foregut and midgut. *Am J Roentgenol* 1953;70:771-85.
6. Murley GD, Lenz TR. Bronchogenic cyst, intra-abdominal. *Rocky Mount Med J* 1979;76:243-4.
7. Kiwiro S, Shuji S, Munetomo E, Akinori I, Katsuhiko K. Bronchogenic cyst in the abdomen. *Virchows Arch Pathol Anat* 1985;408:93-8.
8. Foker EJ, Boyle EJ. In: Pearson GI. *Esophageal Surgery*. Churchill-Livingstone 1995;184-90.
9. Harmand D, Grosdidier J, Hoeffel JC. Multiple bronchogenic cysts of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1981;75:321-3.
10. Gerzić Z, Ignjatović M, Gebrezgiabihir I, Bogdanović M. Kongenitalne paraesofagusne ciste medijastinuma. *Srp Arh Celok Lek* 1970;4:653-9.
11. Patel SR, Meeker DP, Biscotti CV. Presentation and management of bronchogenic cysts in the adult. *Chest* 1994;106:79-85.
12. Knežević J, Radovanović N, Simić A, Micev M, Radojković S, Gerzić Z. A paraesophageal bronchogenic cyst with esophageal communication. *Diseases Esophagus* 1999;4:321-3.
13. Moore KL. Body cavities, primitive mesenteries and diaphragm. In: *The Developing Human*, 3rd ed. Saunders 1982;167-78.
14. Jaschke W, Aleksic M. Heterotopic pancreatic tissue in a bronchogenic cyst - diagnosis and therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1982;30:58-60.
15. Monroux J, Bourgeon A, Benchimal D. Bronchogenic cyst of the esophagus. Classical surgery or video-surgery. *Chirurgie* 1991;117:564-8.

RETROPERITONEAL BRONCHOGENIC CYST

R. CHOLOVITSH, N. STOJKOVITSH, M. MICEV, N. CHOLOVITSH, M. STOJKOVITSH
Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Bronchogenic cyst is a rare congenital (developmental) anomaly. It is usually asymptomatic but its enlargement and localization may cause serious symptoms. Exact preoperative diagnosis is rarely established. As a rule, it is established during histological examination of the resected specimen.

We present a patient with a subdiaphragmatic retroperitoneal bronchogenic cyst in whom exact diagnosis was documented by histological examination of excised cyst.

To our knowledge this is the third such case ever reported.

Key words: Bronchogenic cyst, abdomen, retroperitoneum. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOJE ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 6

Рукопис је достављен Уредништву 5. XII 2000. године

ВЕСТИ

МЕЂУНАРОДНИ КУРС О
МОЛЕКУЛАРНОЈ ЕПИДЕМИОЛОГИЈИ
Београд, 27-28. септембар 2001. године

Институт за онкологију и радиологију Србије, у сарадњи с Европском школом онкологије (*European School of Oncology*) организовао је у Београду међународни курс под називом „Молекуларна епидемиологија“. Институт је организовао овај курс у циљу иновације знања стручњака који се баве онкологијом и представља први курс овакве врсте у нашој земљи. Курс је похађало 46 полазника (лекари различитих специјалности, молекуларни биолози и други стручњаци из области онкологије) и то 43 из наше земље и три из иностранства (Турска и Украјина).

Молекуларна епидемиологија је релативно нова област онкологије, настала имплементацијом нових сазнања из молекуларне биологије у епидемиолошке методе истраживања. Основни циљ молекуларне епидемиологије је откривање и коришћење биомаркера (молекули који се могу детектовати у разним биолошким материјалима, а који посредно односно непосредно указују на малигну трансформацију) у циљу превенције, раног откривања или успешнијег лечења рака. Биомаркери би требало да дају податке о томе да ли је и у којој

мери особа била изложена деловању неког штетног агенса, да ли су код те особе услед изложености већ настале промене које воде раку, да ли је особа посебно склона настанку неких тумора и какав ће бити њен одговор на поједине врсте и модалитете лечења рака.

Предавачи су били еминентни домаћи и страни стручњаци из области онкологије и сродних наука, међу којима је био и др Паул Бренан из Института за истраживање рака у Лиону (Француска) (референтна институција Светске здравствене организације). Уводно предавање је одржао др Алексис Бенос, професор Медицинског факултета у Солуну. Овај стручњак из области онколошке епидемиологије је изложио актуелну епидемиолошку ситуацију у погледу малигних обољења на Балкану, као и о познатим најчешћим узроцима рака. Полазници курса су били упознати током дводневног рада, како с методологијом традиционалних епидемиолошких студија тако и с новим, проширеним, молекуларно-епидемиолошким студијама. Завршна сесија је била посвећена етичким аспектима научно-истраживачког рада.

После завршетка курса полазници су добили диплому Европске школе онкологије.

М. Б. М.

ФУНКЦИОНА МОРФОЛОГИЈА РЕГИОНА ХИПОКАМПУСА КОД „ВИШИХ“ ПРИМАТА

Милан Б. ЛАКОЧЕВИЋ¹, Слободан П. МАЛОБАБИЋ², Гордана Г. ОЦИЋ¹

1. Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд; 2. Анатомски институт Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Регион хипокампуса је генератор учења и експлицитног памћења, а у интеракцији с преосталим компонентама лимбичког система креатор је емоционог и инстинктивног понашања. Обрадују га парахипокампусна формација и формација хипокампуса. Парахипокампусна формација обухвата енториналну кору, парасубикулум и пресубикулум. Формација хипокампуса обухвата субикулум и хипокампус, којег чине зупчаста вијуга и хипокампус пропријус. У тродимензионој мрежи неурона региона хипокампуса, магистрални пут интеграције и процесовања података јесте трисинаптички пут хипокампуса. Принципалне ћелије тог глутаматергијског кола јесу мултиполарни неурони другог слоја енториналне коре, зрнасти и пирамидни неурони хипокампуса. Регулациону улогу у микроколима неурона свих слојева овога палијума врше различити морфолошки типови габа-ергијских интернеурона. Осим синаптичких и јукстасинаптичких (*cross-talk*) комуникација, активности овог система теленцефалона доприносе и не-синаптичке хемијске интеракције међу различитим комбинацијама неурона. Овај приказ просторне и динамичне организације региона хипокампуса заснива се на резултатима истраживања код рецентних врста примата, подреда *Simia*.

Кључне речи: регион хипокампуса, „виши“ примати. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Регион хипокампуса је генератор учења и експлицитног памћења, а у интеракцији с преосталим компонентама лимбичког система креатор је емоционог и инстинктивног понашања [1-4]. Интересовање истраживача за овај део предњег мозга нарочито је порасло после сазнања о његовој неусумњивој повезаности с бројним неуролошким и психијатријским обољењима (Алцхајмерова болест, темпорална епилепсија, шизофренија итд.) [5-7].

Циљ овога рада је да укаже на специфичности просторне и динамичне организације региона хипокампуса код „виших“ примата. Иако је овај систем коре церебрума опсежно изучаван код класе сисара, многа сазнања о њему тек треба да буду проверена на мозгу човека. Будући да још увек нема довољно релевантних чињеница које потичу само од врсте *Homo sapiens*, упориште за овај приказ нађено је и у резултатима истраживања других рецентних врста подреда *Simia*, највише мајмуна Старог света из фамилије *Cercopithecidae*. Одговарајући термини усклађени су с најновијом међународном анатомском терминологијом (*Terminologia Anatomica*) [8].

ДЕФИНИЦИЈА

Регион хипокампуса код примата подреда *Simia* јесте систем теленцефалона којег чине парахипокампусна формација и формација хипокампуса. Парахипокампусна формација обухвата енториналну кору, парасубикулум и пресубикулум. Формација хипокампуса обухвата субикулум и хипокампус. Хипокампус чине зупчаста вијуга и хипокампус пропријус [9].

НЕУРОАНАТОМИЈА

Топографски се регион хипокампуса код „виших“ примата налази на унутрашњој и доњој страни слепоочног режња теленцефалона. Код сисара с великим предњим мозгом, палијум је набран, а вијуге и жлебови типично су распоређени за одређену врсту [10, 11]. Посебно изражен код човека, дугачки *sulcus cinguli* раздваја, на унутрашњој страни церебралне хемисфере, лимбичку од остале коре. Лимбичка кора око жуљевитог тела описује лук, на којем се разликују унутрашњи и спољашњи лимбички појас. Унутрашњем лимбичком појасу на слепоочном режњу припада зупчаста вијуга (*gyrus dentatus*), а спољашњем парахипокампусна вијуга (*gyrus parahippocampalis*). Дели их плитак жлеб хипокампуса (*sulcus hippocampalis*). Због косог положаја шатора малог мозга, у пределу слепоочног режња није јасна граница унутрашње и доње стране хемисфере теленцефалона [12]. Дуж тог прелаза пружа се парахипокампусна вијуга и непосредно иза темпоралног пола повија се уназад и навише у ункус. Парахипокампусу вијугу спреда опасује *sulcus rhinalis*, побочно на бази церебрума *sulcus collateralis*, а позади *ramus parahippocampalis sulci collateralis* [13].

Брадавичаста енторинална кора представља бочну страну предњег дела парахипокампусне вијуге према колатералном жлебу. Парасубикулум је кров те вијуге, пресубикулум бочна страна над жлебом хипокампуса, а субикулум њен доњи део који понире у јаз [14]. Стога су наспрамне стране жлеба хипокампуса субикулум и бок зупчасте вијуге. У току онтогенезе дубоки део фисуре хипокампуса облите-

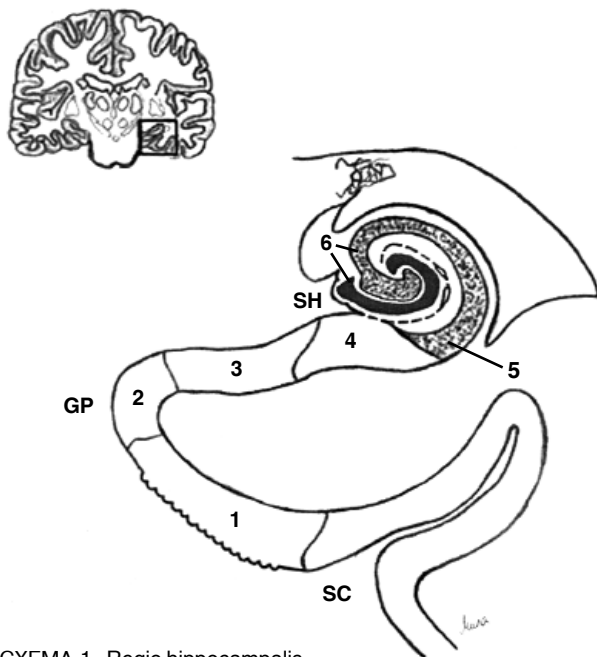


СХЕМА 1. Regio hippocampalis

1-3) Formatio parahippocampalis:

1. Cortex entorhinalis

2. Parasubiculum

3. Presubiculum

4-6) Formatio hippocampalis

4. Subiculum

5. Hippocampus proprius

6. Gyrus dentatus

SC = Sulcus collateralis; GP = Gyrus parahippocampalis; SH = Sulcus hippocampalis

рише и преостаје плитак површински жлеб [15]. Међутим, у 10 од стотину случајева ова облитерација је непотпуна па се између хипокампуса пропријуса и зупчасте вијуге одрже неколико резидуалних шупљина, испуњених цереброспиналном течношћу [16].

Hippocampus образују спирално увијени хипокампус пропријус и зупчаста вијуга [17]. Употребивши за његов назив таласозооним, венецијански лекар Аранџијус (*Arantius*) је 1587. године метафорички показао да је хипокампус сличан морском коњицу [18]. На хипокампусу се распознају попречно наменштена луковичаста глава с три до четири прстолика наставка (*pes hippocampi*), сагитално постављено тело које се постепено савија навише, и реп који сужавајући се нестаје под спленијумом [16]. Целокупна дужина хипокампуса је 4-4,5 cm, ширина главе 1,5-2 cm, а просечна ширина тела 1 cm [19].

Hippocampus proprius је сива маса кортекса која је током онтогенезе доспела у дубину хемисфере церебрума на медијални зид темпоралног рога бочне коморе [17]. Инспиран његовом контуром на трансверзалном пресеку, Гаренжо (*Garengeot*) му је 1742. године дао име Амонов рог (*Cornu Ammonis*), с образложењем да је врховни бог египатског пантеона Амон носио роге овна, а мозак као орган душе треба да има божанске а не обичне роге [18]. Дорзум му је обложен танким слојем алвеусне беле масе и потом прекривен епендимом вентрикула [20].

Други комплементарни конституент хипокампуса је зупчаста вијуга [17]. Слободном ивицом она преклапа жлеб хипокампуса и субикулум [21]. На њој је нанизано око 15 зупчастих испупчења која су *differentia specifica* човека, човеколиких, усконосних и широконосних мајмуна као монофилетске групе [22].

Медијални квадрант слепоочног режња теленцефалона васкуларизује *a. cerebri posterior* [23]. Најчешће, од њеног дисталног краја, одваја се до седам предњих, средњих и задњих артерија хипокампуса, које у овај регион продиру искључиво кроз *margo denticulatus gyri dentati*, и то кроз мале жлебове између зубаца [24]. Значајно је да удео у васкуларизацији региона хипокампуса има и *a. horioidea anterior*, пошто би то могло, при смањеном крвотоку у задњој церебралној артерији да ублажи оштећења овог функционог система и последични синдром амнезије [23].

ЦИТОАРХИТЕКТЕНИКА

У цитоархитектонски сложеном региону хипокампуса код „виших“ примата и формација хипокампуса филогенски је најстарији палијум-архикортекс (архџи-почетак, архџи-почетни, иконски) [10, 11, 25, 26], док је паракхипокампусна формација морфолошка диференцијација мезокортекса [27, 28].

Енџиринална кора

Енџиринална кора је хибрид архикортекса и неокортекса [29]. Бродман (*Brodmann*) [30] је, разврставајући палијум човека по грађи на 45 поља, бројевима обележена 43 и два речима описана, нумерисао енџириналну кору као ареу 28. Од неокортекса воде порекло горњи слојеви ове мултиламинарне коре. Површински слој, саздан од дендрита и завршетка аксона, код човека је широк. Други слој граде велики мултиполарни неурони који су, при импрегнацији по Голџију (*Golgi*), због разгранатих дендрита налик звездама. Под њим је трећи слој с много пирамидних неурона средње величине. Преостала три дубока слоја енџириналне коре јесу архикортекс: узани четврти слој (*lamina dissecans*) садржи дендрите пирамидних неурона петог слоја и дендрите пирамидних и вретенастих неурона шестог слоја [31]. Одлика неокортекса је да су мањи неурони претежно смештени супрагрануларно, а да већи неурони углавном заузимају дубље, инфрагрануларне слојеве. Међутим, у неокортексним слојевима енџириналне коре велики мултиполарни неурони постоје већ у другом слоју. Ређа је и њихова интраминарна диспозиција, јер они нису континуисано распоређени, већ су збијени у приближно једнака острва, која су по облику и величини специфична за одређену јединку [32]. Овај мозаик агломерата неурона одговара распореду уздигнућа на површини енџириналне коре [29, 33], названих *verrucae hippocampi* [34].

Острва неурона другог слоја енџириналне коре примају од сензорних асоцијационих поља неокортекса специфичне информације о спољашњој и унутрашњој животной средини [35]. Синхроно пристижу и емоционе и инстинктивне реакције осталих

елементна лимбичког система на дражи из обе животне средине [6, 36]. Настали импулси преносе се мијелинизованим аксонима који острва напуштају под правим углом, затим пробијају субикулум, обилазе облитерисану фисуру хипокампуса и стижу у зупчасту вијугу трасирајући тако перфорантни пут [37].

У тродимензионој мрежи неурона региона хипокампуса, магистрални пут интеграције и процесовања података јесте трисинаптички пут хипокампуса. Аксони принципалних ћелија тог глутаматергијског кола неурона образују перфорантни, маховинасти и Шаферов (Schaffer) колатерални пут. Први сет аксо-дендритских синапси спаја енториналну кору и зупчасту вијугу, другим су повезани зупчаста вијуга и област CA₃, док се трећим сетом остварује контакт између области CA₃ и CA₁. Сем синаптичких и јукстасинаптичких (cross-talk) комуникација, активности овог система доприносе и несинаптичке хемијске интеракције међу различитим комбинацијама неурона [38, 39].

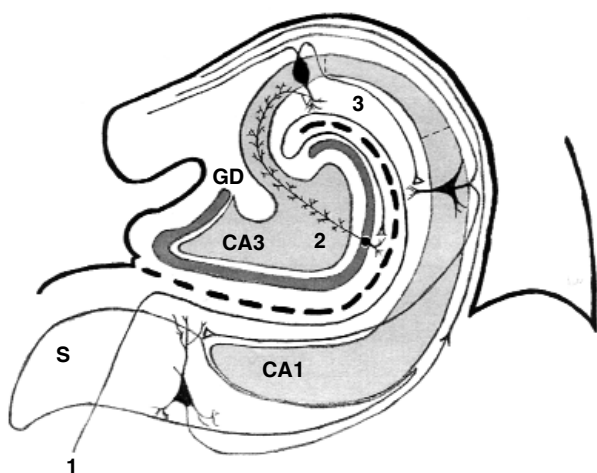


СХЕМА 2. Трисинаптички пут хипокампуса

1. Перфорантни пут
2. Маховинасти пут
3. Шаферов колатерални пут

GD = Gyrus dentatus; CA3 = Cornu Ammonis 3; CA1 = Cornu Ammonis 1; S = Subiculum

Комплекс субикулума

Комплекс субикулума је тријада парасубикулума, пресубикулума и субикулума [40].

Парасубикулум (ареа 49 по Бродману) и пресубикулум (ареа 27 по Бродману) [30] јесу мезокортекс, недовољно проучене ламинарне организације [27, 28]. Неурони дубљих слојева су у континуитету с дубоким слојевима енториналне коре, с латералне стране, и одговарајућим слојевима субикулума, с медијалне стране. Али, још увек није утврђено да ли парасубикулум и пресубикулум садрже и аутохтоне ендogene слојеве прожете енториналним и субикулумским неуронима [40].

Парасубикулум се налази између енториналне коре и пресубикулума. Проминентан је код антропоидних и усконосних и широконосних мајмуна, а мање је изражен код човека. Његов други слој на попречном пресеку клинастог је изгледа. Чине га модификовани пирамидни неурони који су већи од пресубикулумских [14, 40].

Пресубикулум је код човека већих димензија него код других чланова подреда *Simia*. Почетак му обележавају острва згуснутих модификованих пирамидних неурона у другом слоју, на основу којих се он јасно разликује од субикулума [40].

Субикулум је трослојни архикортекс који се надовезује на област CA₁ хипокампуса пропријуса [27, 28]. Његови пирамидни неурони су исте величине као код хипокампуса пропријуса, али граде шири пирамидни слој. Изразито је широк и молекуларни слој. У њему се разликују два подслоја: дубљи, у којем су апикални дендрити пирамидних неурона, и површинији, којег перфоришу аксони мултиполарних неурона другог слоја енториналне коре. Најдубљи, трећи слој субикулума граде аксони пирамидних неурона, од којих највећи број улази у алвеус, где се удружују с аксонима области CA₁ и CA₃. Тако настаје ројта хипокампуса која се постеромедијално продужава у форникс [14].

Зучаста вијуга

У архикортексу зупчасте вијуге принципалне ћелије су зрнасти неурони [27, 28]. Заобљена, мала и згуснута тела зрнастих неурона образују средњи слој, *stratum granulare* [41]. Од њиховог апикалног пола пружају се разгранати дендрити кроз површински *stratum moleculare*. У спољне две трећине тога слоја (које су у односу с облитерисаном фисуром хипокампуса), на дендритима зрнастих неурона завршава се перфорантни пут. Тако је успостављен први сет аксо-дендритских синапси трисинаптичког пута хипокампуса [42]. У унутрашњој трећини молекуларног слоја, на дендрите зрнастих неурона пројектују се и аксони великих холинергијских неурона, који у базалном теленцефалону образују *nucleus septalis medialis* и *nucleus tractus diagonalis-Broca* [43-46]. Од базалног пола зрнастих неурона настају немијелинизовани аксони чије се колатерале богато гранају у полиморфном слоју, па су због специфичног изгледа названи маховинасти аксони [47]. У малим синаптичким мешковима гигантских луковичастих завршетака ових маховинастих аксона потврђена је највећа концентрација цинка у мозгу сисара (укључујући и човека) [48]. Функцију цинка разјаснила су експериментална истраживања: откривено је да цинк у хипокампусу има регулациону улогу и у експерименталној и у инхибиционој неуротрансмисији [49].

У најдубљем, полиморфном слоју зупчасте вијуге, *stratum multiforme*, главна стабла аксона маховинастих влакана због неправилног тока праве дифузан сплет. Потом, улазе у област CA₃, где постају паралелно распоређена и организују се у танак сноп. Он се протеже кроз пирамидни слој и завршава на

размеђи области CA_3 с CA_2 [50].

Хипокамиус пропријус

Пионирски рад о структури хипокампуса пропријуса објавио је Рамон и Кахал (*Ramón y Cajal*) 1893. године [51]. То је трослојни архикортекс, у ком тела принципалних неурона стварају средњи слој, *stratum pyramidale* [27, 28]. Сома облика пирамиде врхом је окренута према облитерисаној фисури хипокампуса (зупчастој вијуги), а базом ка алвеусу. Апикални дендрити се пружају до линије заостатка фисуре хипокампуса кроз површински слој, у којем се разликују три подслоја: *stratum radiatum*, *substratum lacunosum* и најповршинији, *stratum moleculare*. Базални дендрити се гранају у најдубљем слоју (*stratum oriens*) [51].

Хипокампус пропријус код примата је, на основу облика, величине и густине принципалних неурона у фронталној равни, подељен на три узастопне области - *regio I, II, III cornus ammonis* (CA_1 , CA_2 , CA_3) [40, 41]*.

Област CA_1 граничи се са субикулумом на који налаже рубом означеним као просубикулум [41]. Пирамидни слој области CA_1 код човека је широк и изграђен од два подслоја: дубљег, уз стратум оријенс, с мало пирамидних неурона, и површнијег, у којем су они бројни [52]. Тела неурона су пирамидна, мала и расута [53].

Функционо загонетна област CA_2 у оштром контрасту је с облашћу CA_1 ; стратум пирамидале је узан, а тела принципалних неурона овоидна, велика и густо збијена [14].

Област CA_3 улази у конкавитет зупчасте вијуге. За разлику од осталих група сисара, код примата је пирамидни слој ове области знатно проширен у хилусу зупчасте вијуге [50]. Тела принципалних неурона у области CA_3 истог су облика и величине као у области CA_2 , али су мале густине [14]. Обележје области CA_3 јесте да се између стратума пирамидале и стратума радијатума уочава суплементни подслој, *substratum lucidum* [53]. Лоренте де Но (*Lorente de Nó*) [41] је, после цитоархитектонске анализе, ову област даље поделио на три сегмента: на CA_3a , лоциран уз CA_2 , на средњи CA_3b , и на проксимални CA_3c . Сегмент CA_3c се код примата раширио чак на 75 одсто области CA_3 , а простире се и у хилусу зупчасте вијуге и изван њега [50]. Код човека, у сегментима CA_3a и CA_3b , само су апикални дендрити с трноликим изданицима, док се у сегменту CA_3c они налазе и на

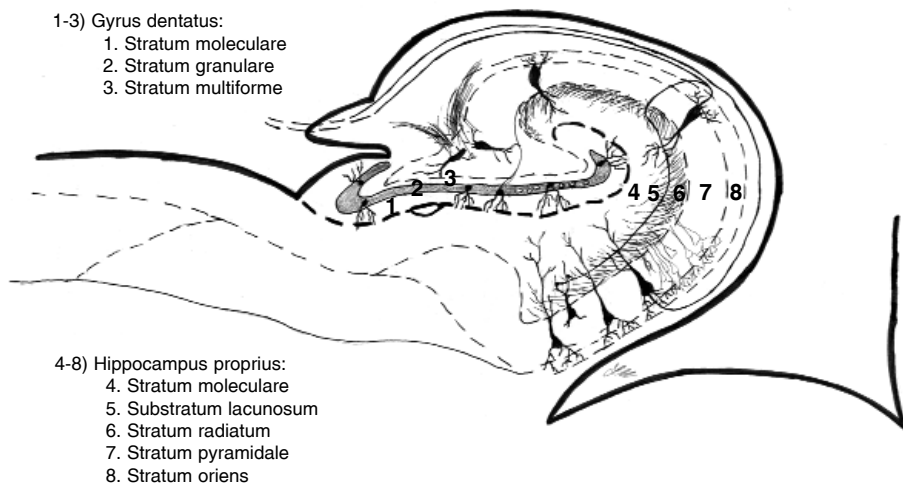


СХЕМА 3. Hippocampus

апикалним и на базалним дендритима [50]. Истрајне студије су показале да маховинасти аксони једино у сегменту CA_3c успостављају на два нивоа други сет синапси трисинаптичког пута хипокампуса - у стратуму пирамидале, с базалним дендритима принципалних неурона, и у супстратуму луцидumu, с њиховим апикалним дендритима. У преостала два дистална сегмента овај контакт остварује се само у супстратуму луцидumu [45, 48]. На апикалне дендрите принципалних неурона области CA_3 у стратуму радијатуму пројектују се аксони „примитивних“ неурона. То су: велики серотониненергијски неурони средишњег језгра шави с границе мезенцефалона и понса [54, 55], допаминергијски неурони вентралног поља тегментума [47], норадренергијски неурони модре мрље (*cellulae noradrenergicae loci caerulei*) [56], као и велики холинергијски неурони базалног тегментума који образују *nucleus septalis medialis* и *nucleus tractus diagonalis-Broca* [44-46]. У најдубљем слоју области CA_3 , од аксона принципалних неурона, пре уласка у алвеус, одваја се по једна Шаферова колатерала [57]. На граници CA_3 с CA_2 ове колатерале прелазе преко пирамидног слоја у стратум радијатум. У њему досежу до апикалних дендрита пирамидних неурона области CA_1 , с којима формирају трећи сет аксо-дендритских синапси магистралног пута региона хипокампуса [45]. И стабла аксона принципалних неурона области CA_1 рачвају се на по две гране. Једна улази у алвеус, а друга је управљена ка апикалним дендритима пирамидних неурона субикулума [45].

Молекуларним истраживањима је утврђено да у области CA_3 постоји велика концентрација два типа глутаматских јонотропних рецептора - кинаматних и AMPA, а да је област CA_1 богата трећим типом - рецепторима NMDA. Биолошки ефект њихове активације представља брзо раздражење постсинаптичке мембране [58].

*) Амарал и Инсаусти [40] предложили су 1990. године да се искључиво код примата пирамидни неурони хилуса зупчасте вијуге уврсте у принципалне неуроне области CA_3 , пошто се међусобно не разликују ни по цитоархитектоници нити по везама с неуронима друге локализације [40]. Хилус зупчасте вијуге окружен је телима зрнастих неурона, а садржи полиморфни слој вијуге и део проксималног сегмента области CA_3 [50].

Интернеурони

У свим слојевима региона хипокампуса припадника групе *Simia* налазе се различити морфолошки типови габа-ергијских интернеурона с колокалзованим неуропептидима. Импулсе примају од локалних принципалних неурона и од свих аферентних пројекција у регион. Регулациону улогу врше у микроколима у којима су канделабру слични интернеурони повезани аксо-аксонским синапсама с иницијалним сегментом аксона принципалних неурона, а корпасти интернеурони аксо-соматским синапсама с њиховим телима. Од интернеурона варијабилне арборизације, једни комуницирају аксо-дендритским и дендро-дендритским синапсама с принципалним неуронима, а други специјализовано, само с интернеуронима (интернеурон-селективне ћелије) [59, 60]. На основу електрофизиолошких истраживања региона хипокампуса претпоставља се да ова мрежа неурона, зависно од преминације неуротрансмитера, може да буде у бар два стања функционисања, у која их преводи различити типови интернеурона [61].

СЛАЊЕ ИМПУЛСА

Импулс из региона хипокампуса код човека и других „виших“ примата преносе аксони принципалних неурона хипокампуса пропријуса и субикулума. Синаптичке везе они остварују са спољашњим језгром септума базалног теленцефалона [62], амигдалоидним комплексом [36], језгрима мамиларних тела хипоталамуса [4], предњим и медијалним језгрима таламуса [40], контралатералним хипокампусом [63], као и с пирамидним неуронима петог слоја енториалне коре, који превасходно комуницирају с префронталним асоцијативним неокортексом [32].

ЗАХВАЛНИЦА

Искрено се захваљујемо на изванредној сарадњи при изради овог ревијског рада Александру М. Маринковићу, инжењеру електрике из Вуковара, и академику Тамашу Ф. Фројнду (Tamas F. Freund), неуробиологу из Будимпеште.

ЛИТЕРАТУРА

- Bechterew W. Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schlafenlappen. *Neurol Zentralblat* 1900;19:990-1.
- Scoville W, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psych* 1957;20:11-21.
- Zola-Morgan S, Squire L, Amaral D. Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986;6:2950-67.
- Papez J. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psych* 1937;38:725-43.
- Očić G. Klinička neuropsihologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1998.
- Sadock B, Sadock V (eds). Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Lippincott Williams-Wilkins, Philadelphia 2000.
- Victor M, Ropper A, Raymond D (eds). Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill, New York 2000.
- Federative Comitee on Anatomical Terminology. Terminologia Anatomica. Thieme, Stuttgart 1998.
- Rakić P, Nowakowski R. The time of origin of neurons in the hippocampal region of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1981;196:99-128.
- Romer A, Parsons T. The Vertebrate Body. Saunders, Philadelphia 1986.
- Kalezić M. Osnovi morfologije kičmenjaka. Savremena administracija, Beograd 1995.
- Malobabić S, Gudović R. Klinička neuroanatomija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 1995.
- Ono M, Kubik S, Abernathy C. Atlas of Cerebral Sulci. Thieme, Stuttgart 1990.
- Braak H. Architectonics of the Human Telencephalic Cortex. Springer, Berlin 1980.
- Humphrey T. The development of the human hippocampal fissure. *J Anat* 1967;101:655-76.
- Duvernoy H, Bourguoin P. The Human Hippocampus. Springer, Berlin 1998.
- Amaral D, Witter M. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: A review of anatomical data. *Neuroscience* 1989;31:571-91.
- Lewis F. The significance of the term hippocampus. *J Comp Neurol* 1923;35:213-30.
- Poirier P, Charpy A. Traité d'anatomie humaine. Masson, Paris 1921.
- Nolte J. The Human Brain. An Introduction to its Functional Anatomy. Mosby, St. Louis 1999.
- Klinger J. Die makroskopische Anatomie der Ammonisformation. Denkschriften der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft. Vol 78. Zurich 1948.
- Tilney F. The hippocampus and its relations to the corpus callosum. *J Nerv Ment Dis* 1939;89:433-513.
- Horel J. The neuroanatomy of amnesia. *Brain* 1978;101:403-45.
- Marinković S, Milisavljević M, Puskas L. Microvascular anatomy of the hippocampal formation. *Surg Neurol* 1992;37:339-49.
- Liddell H, Scott R. A Greek-English Lexicon. Clarendon Press, Oxford 1968.
- Edinger L. Die Nervosen Zentralorgane des Menschen und der Tiere. Vogel, Leipzig 1911.
- Filimonov I. Sravnitel'naja anatomija kori bolšovo mozga mlekopitajuščih. Medgiz, Moskva 1949.
- Kuhlenbeck H. The Central Nervous System of Vertebrates. Vol 5. Karger, Basel 1973.
- Solodkin A, van Hoesen G. Entorhinal cortex modules of the human brain. *J Comp Neurol* 1996;365:610-27.
- Brodman K. Vergleichende Lokalisationslehre in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig 1909.
- Mikkonen M. The human entorhinal cortex. Doctoral dissertation. University of Kuopio 1999.
- Braak H, Braak E. The human entorhinal cortex: Normal morphology and lamina specific pathology in various diseases. *Neurosci Res* 1992;15:6-31.
- Insausti R, Tunon T, Sobreviela T, Insausti A, Gonzalo L. The human entorhinal cortex: A cytoarchitectonic analysis. *J Comp Neurol* 1995;335:171-98.
- Retzius G. Das Menschenhirn. Nordstedt-Soner, Stockholm 1896.
- Felleman D, van Essen D. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1991;1:1-47.
- Aggleton J (ed). The Amygdala. Wiley-Liss, New York 1992.
- van Hoesen G, Pandya D. Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices in the rhesus monkey: III. Efferent connections. *Brain Res* 1975;95:39-59.
- Vizi E, Kiss J. Neurochemistry and pharmacology of the mayor hippocampal transmitter systems: Synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus* 1998;8:566-607.
- Kandel E, Schwartz J, Jessel T. Principles of Neural Science. McGraw-Hill, New York 2000.
- Amaral D, Insausti R. Hippocampal formation. In: Paxinos G (ed). The Human Nervous System. Academic Press, San Diego 1990.
- Lorente de No R. Studies on the structure of the cerebral cortex: II. Continuation of the study of the ammonic system. *J Psychol Neurol* 1934;46:113-77.
- Witter M, Amaral D, van Hoesen G. The entorhinal-dentate projection in the macaque monkey: Topographical organization along the longitudinal axis of the hippocampus. *J Neurosci* 1989;9: 216-28.
- Andy O, Stephan H. The septum in the human brain. *J Comp Neurol* 1968;133:383-409.
- Mesulam M, Mufson E, Levey A, Wainer B. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: Cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata) and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1983;214:170-97.
- Rosene D, van Hoesen G. The hippocampal formation of the primate brain. A review of some comparative aspects of cytoarchitecture. In: Jones E, Peters A (eds). Cerebral Cortex. Vol 6. Plenum Press, New York 1987.
- de Lacalle S, Lim C, Sobreviela T, Mufson E, Hersch L, Saper C. Cholinergic innervation of the human hippocampal formation including the entorhinal cortex. *J Comp Neurol* 1994;345:321-44.
- FitzGerald M. Neuroanatomy. Saunders, London 1996.
- Cassell M, Brown M. The distribution of Timm's stain in the nonsulphide - perfused human hippocampal formation. *J Comp Neurol* 1984;222:461-71.

49. Westbrook G, Mayer N. Micromolar concentration of zink antagonise NMDA and GABA reponses of hippocampal neurons. *Nature* 1987;328:640-4.
50. Lim C, Blume H, Madsen J, Saper C. Connections of the hippocampal formation in humans: II. The mossy fiber pathway. *J Comp Neurol* 1997;385:325-51.
51. Ramón y Cajal S. Estructura del asta de Ammon y fascia dentata. *Anales de la Sociedad Espanjola de Historia Natural* 1893;22:53-114.
52. Braak H. On the structure of the human archicortex: I. The cornu ammonis. A Golgi and pigmentarchitectonic study. *Cell Tissue Res* 1974;152:349-83.
53. Dam A. The density of neurons in the human hippocampus. *Neuropathol Applied Neurobiol* 1979;5:249-64.
54. Azmitia E, Gannon P. The primate serotonergic system: A review of human and animal studies and a report on *Macaca fascicularis*. *Adv Neurol* 1986;43:407-68.
55. Paunović V, Babinski T. *Biološka psihijatrija* 1. Medicinski fakultet, Beograd 1995.
56. Powers R, Struble R, Casanova M, O'Connor D, Kitt C, Price D. Innervation of human hippocampus by noradrenergic system: Normal anatomy and structural abnormalities in aging and Alzheimer's disease. *Neurosci* 1988;25:401-17.
57. Schaffer K. Beitrag zur Histologie der Ammonshornformation. *Arch Mikrosk Anat* 1892;39:611-32.
58. Cotman C, Monaghan D, Ottersen O, Storm-Mathisen J. Anatomical organization of excitatory amino acid receptors and their pathways. *Trends Neurosci* 1987;10:273-80.
59. Freund T, Buzsaki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996;6:345-470.
60. Jongen-Relo A, Pitkanen A, Amaral D. The distribution of GABAergic cells and fibers in the hippocampal formation of the macaque monkey: An immunohistochemical and in situ hybridization study. *J Comp Neurol* 1999;408:237-71.
61. Gulyas A, Acsady L, Freund T. Structural basis of the cholinergic and serotonergic modulation of GABAergic neurons in the hippocampus. *Neurochem Int* 1999;34:359-72.
62. Gray A. *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-hippocampal System*. Clarendon Press, Oxford 1981.
63. Amaral D, Insausti R, Cowan W. The commissural connections of the monkey hippocampal formation. *J Comp Neurol* 1984;224:307-36.

MILAN B. LAKOČEVIĆ
Institut za neurologiju
Odeljenje bihevioralne neurologije
i neuropsihologije
11 000 Beograd, Dr Subotića 6
Tel.: 684-355

ВЕСТИ

ДРУГИ ЈУГОСЛОВЕНСКИ СИМПОЗИЈУМ О МОЖДАНОМ УДАРУ

У дивном амбијенту Сокобање, од 18. до 20. октобра 2001. године, одржан је Други југословенски симпозијум о можданом удару. Домаћин Симпозијума је била Неуролошка клиника из Ниша, која је тиме одржала дату реч на Првом симпозијуму. Учесници су били и водећи неуролози из Новог Сада и Београда, неуропсихијатри и неуролози из Војводине и Србије. Гости су били из Македоније и Републике Српске. Запажен рад о стресу као фактору у настанку можданог удара одржао је проф. др Н. Петровић, који ради у Чаглавици. Једино није било учесника из Подгорице.

Приказана су домаћа искуства у дијагностици и терапији можданог удара, корелисана у (нај)новијим ставовима водећих светских неуролога. С тим поређењем морамо да будемо поносни, јер је ниво стручних знања наших еминентних професора у равни с признатим арбитрима светске неурологије. Разлог за забринутост су и изнете чињенице о неопходној апаратури за дијагностику, неизоставна обавеза за усвајање Протокола у третману овог обољења, као и неповољан тренд пораста броја обољења у популацији Србије.

Значајан подстицај за свакодневну праксу су изнети подаци о рејм урзоцима исхемијског обољења мозга, који ова стања лоцирају у животно доба пре шездесете године живота.

Детаљно разматрање фактора ризика за оболевање и настајак инвалидности упућује на закључак о кривници оболеле особе за несрећу која га погађа: штетне навике (неодговарајућа исхрана, пушење дувана, алкохолизам, недостатак физичке активности и стресни начин живота) воде у стања болести (поремећај метаболизма шећера и масноћа, артеријска хипертензија и аритмије рада срца), која доводе до трајних општећења крвних судова и мозга. И тако почиње пут без повратка...

Схватајући одговорност струке за судбину бројних болесника с овом дијагнозом болести, професори неурологије ће усвојити закључке Другог симпозијума, којима ће се обавезати катедре неурологије на медицинским факултетима и неуролошке клинике у Новом Саду, Београду, Крагијевцу и Нишу за стварање јединственог програма и система функција у лечењу можданог удара.

Значајно је да се схвати лична одговорност сваког грађанина за сопствено здравље и нарочито обавеза државе да пружи шансу свакоме да очува своје здравље. Од оцне стања и трасирања будуће акције до постизања правих резултата у побољшаном здрављу нације пут мора да води преко усвојеног Националног програма, којим би се утврдила одговорност за обавезе Здравствене службе, државног апарата и друштвених организација, све до породице и сваког појединца.

Стеван Ђорђевић

ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА АЛОПЕЦИЈЕ АРЕАТЕ

Марина А. ЈОВАНОВИЋ¹, Ђорђе КАРАДАГЛИЋ²

1. Клиника за кожно-венеричне болести Медицинског факултета, Нови Сад; 2. Клиника за кожне и полне болести Војномедицинске академије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: *Alopecia areata* представља хетерогени клинички синдром који се јавља код генетски предиспонираних особа. Одликује се невољном алопецијом у виду циркумскриптног испадања длаке, у облику једног или већег броја округлих или овалних поља, чијим ширењем или међусобним спајањем може доћи до потпуног губитка косе (*Alopecia totalis*) или свих длака на телу (*Alopecia universalis*). Атопијске манифестације и дистрофијске промене на ноктима су честе: у тешким облицима обољења код више од половине броја оболелих особа. Иако непосредни узрок алопеције ареате и даље остаје непознат, већина аутора сматра да је реч о аутоимунском обољењу, на шта указује (1) удруженост алопеције ареате с одређеним алелима (*HLA-DR* и *HLA-DQ*), (2) појава активисаних лимфоцита *T* (*CD4+* и *CD8+*) у периваскуларним, перифолликулним и интрафолликулним инфилтратима у оболелој, али и клинички непромењеној кожи у алопецији ареати, (3) повећана експресија молекула *MHC-I* у делу инфраинфундибулума фоликула длаке за време анагеног стадијума, и повећана експресија алела *HLA-DR* у ћелијама прекортекса и ћелијама овојница корена длаке у активним лезијама алопеције ареате, (4) у серуму, код 90 посто оболелих особа, појава за анагени фоликул-специфичних аутоантитела, (5) поновни раст косе после лечења имуномодулаторским средствима, и (6) знатно честа удруженост алопеције ареате с другим аутоимунским обољењима. Претпоставља се следећи редослед патогенетских збивања у алопецији ареати: 1) везивање лимфоцита *T CD8+* за аутоантигене, презентоване путем ектопијских молекула *MHC-I* у делу инфраинфундибулума анагеног фоликула и стварање специфичних аутоантитела; 2) лимфоцити *T CD8+* изазивају дегенерационе промене у ћелијама папиле фоликула и повећавају експресију молекула *MHC-II* у ћелијама прекортекса матрикса и суседним ћелијама кортекса, што изазива знатно накупљање лимфоцита *T CD4+* и стварање нових аутоантитела; 3) лимфоцити *T CD4+* појачавају дејство лимфоцита *T CD8+* путем створених цитокина, адхезивних молекула и специфичних аутоантитела; 4) природа ослобођених аутоантигена и степен њихове експресије генетски су предодређени и утичу на даљи ток обољења.

Кључне речи: алопеција ареата, аутоимуност, *HLA*. (SRP ARH CELOK LEK).

УВОД

Алопеција ареата (*Alopecia areata*) представља хетерогени клинички синдром који се јавља код генетски предиспонираних особа. Одликује се невољном алопецијом с циркумскриптним испадањем длаке у виду једног или већег броја округлих или овалних поља, чијим ширењем и спајањем може доћи до потпуног губитка косе (*Alopecia totalis*) и свих длака на телу (*Alopecia universalis*). Атопијске манифестације и дистрофијске промене на ноктима и очима су честе, а у тешким облицима обољења откривају се код више од половине оболелих особа.

Учесталост алопеције ареате у општој популацији износи од један посто до 1,7 посто [1, 2]. Подједнако често оболевају особе оба пола, али су у том погледу могуће географске разлике [3]. Код 20 посто особа оболелих од алопеције ареате има и оболелих у породици болесника [4, 5]. Степен слагања међу монозиготним близанцима износи 55 посто [6]. Обољење се може испољити у било ком животној добу (и у првим месецима живота), али се најчешће јавља између 20. и 40. године живота [3, 4].

Коломбеова (*Colombe*) и сарадници [4] утврдили су да алопеција ареата поприма тежи облик уколико почне раније, као и код особа којима су сродници оболели. Они су испитивали једну групу оболелих особа код којих се алопеција ареата манифестовала циркумскриптним променама и хроничним током

(више од 18 месеци) и другу групу оболелих особа с тоталном и/или универзалном алопецијом и дуготрајним током (преко две године). У првој групи је код 10 посто оболелих алопеција ареата почела пре десете године живота, а од њих 7,1 посто је имало оболеле сроднике, док се у другој групи, код 45 посто алопеција ареата јавила пре десете године живота, а 37 посто оболелих је имало сроднике с алопецијом ареатом. Испољивање болести код сродника, појава у децем узрасту и појава атопије представљају најзначајније показатеље неповољне прогнозе. Уколико, код атопичара с породичним јављањем алопеције ареате дође до тоталне алопеције пре пубертета, вероватноћа поновног раста косе је мања од један посто [5].

ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА

Иако већина аутора сматра да је алопеција ареата аутоимунско обољење, њен непосредни узрок је непознат [1, 4-6]. Међутим, неким чиниоцима припада се посебан значај.

1) Генетски чиниоци

У циљу испитивања наследне предиспозиције међу особама оболелим од алопеције ареате, испитивана је учесталост антигена *MHC-I* и *MHC-II*. За разлику од антигена *MHC-I* који нису показали значајну повезаност с алопецијом ареатом, антигени *MHC-II*,

испитивани код малог броја оболелих особа, указали су на значајну удруженост алопеције ареате са молекулима *HLA-DR4* и *HLA-DR5 (-DR11)* [7]. Утврђена је и значајно већа учесталост алела *-DQB1*0301* код особа оболелих од алопеције ареате [5]. Испитивања спроведена на већем броју оболелих особа указала су на значајну удруженост алопеције ареате са алелом *DQB1*03*, који представља подтип алела *-DQ3** [4, 9]. Испитујући учесталост алела *-DR4* и *-DR5* у алопецији ареати, Велш (*Welsh*) је утврдио значајну удруженост алопеције ареате само са алелом *-DRB1*11*, који представља подтип алела *-DR5(-DR11)* [9], док је Коломбеова утврдила значајно повећану учесталост алела *-DRB1*0401*, подтипа *-DR4*, само код особа оболелих од тоталне или универзалне алопеције [4].

Ваља имати на уму да особе оболеле од тоталне или универзалне алопеције, с другим трајањем болести, поседују генетску предиспозицију која се разликује од осталих особа с алопецијом ареатом. С друге стране, претпоставља се да појава појединих алела може имати тзв. „заштитну“ улогу и бити одговорна за варијације у експресији молекула *HLA*, о чему говори смањена учесталост алела *DRw52* (подтип алела *-DRB3*) међу свим оболелим особама [10], и алела *-DQ1* [4, 10] и алела *-DQB1*06*, међу онима с тоталним и/или универзалном алопецијом [8]. Из тог разлога значајно је испитивање 131 особе оболеле од алопеције ареате, које су спровели Коломбеова и сарадници [4]. Сви испитаници су били подељени у три групе. У првој су се налазили сви новооткривени болесници од алопеције ареате код којих болест није тајала дуже од шест месеци. У другој групи су били раније наведени болесници с циркумскриптним променама алопеције ареате у трајању више од 18 месеци, а трећу групу су сачињавале оболеле особе које су преко две године боловале од тоталне или универзалне алопеције [4]. Утврђен је значајно учесталији налаз алела *-DQ3*, подтип *-DQB1*03*, у другој, трећој и групи свих оболелих заједно, и значајно висока учесталост алела *-DQ3*, подтип *-DQ7 (DQB1*0301)*, и алела *-DQ5(DR11)*, подтип *-DRB*1104*, искључиво у трећој групи [4]. Претпоставља се да је специфични редослед аминокиселина у епитопу, заједничком за све антигене *DQ3* одговоран за стицање основне предиспозиције за алопецију ареату, а да додатни епитопи, као што су они који одликују подтип *-DQ7(DQB1*0301)* и подтип *DR11(DRB1*1104)* утичу на даљу прогресију обољења [4].

2) Атопија

Учесталост атопијских манифестација код особа оболелих од алопеције ареате креће се од један посто до 52,4 посто [3, 5].

Док један број аутора сматра да појава атопије код алопеције ареате представља лош прогностички знак, Шарма (*Sharma*) и сарадници [3] нису утврдили значајну повезаност атопије и тежих облика алопеције ареате међу оболелим особама у Индији.

У групи особа оболелих од хроничне циркумскриптне алопеције ареате, које је испитивала Коломбеова, учесталост алергијског ринитиса (54 посто), атопијског дерматитиса (27 посто) и бронхијске астме (10 посто) није се значајно разликовала од учесталости атопијских манифестација међу особама оболелим од дуготрајне или универзалне алопеције [4].

3) Аберације хромозома

Учесталост алопеције ареате међу оболелим особама од Дауновог синдрома је висока и износи 6-9 посто, док је у општој популацији један посто. Промене лимфоцита *T*, дефицијенција имуноглобулина *G*, као и честа удруженост с обољењима штитасте жлезде (38,5 посто), разлог су за повишени ризик оболевања од алопеције ареате [5].

Споменути поремећаји и промене често се налазе међу оболелим особама с другим дефектима хромозома, па се може претпоставити да и они представљају повишени ризик за оболевање. Тако су Ли (*Lee*) и сарадници [2] описали појаву алопеције ареате код дванаестогодишње девојчице с Тарнеровим синдромом као пети до тада у литератури објављен случај оболевања. Девојчица је истовремено боловала од хипотиреозе, са знатно смањеним бројем укупних лимфоцита и клонова *CD4+* лимфоцита *T*, и знатно високим бројем ћелија *CD1a+*.

4) Аутоимунски чиниоци

У прилог ставу да је алопеција ареата аутоимунско обољење, а да фоликул длаке у анагеном стадијуму представља циљни орган аутоимунске реакције, указује појава периваскуларних, перибулбусних и интрафоликулних инфилтрата моноклеарних ћелија за време анагеног стадијума цикличног раста фоликула, који претходе акутном губитку длаке [11-15]. Поновни раст длаке је праћен ишчезавањем постојећих инфилтрата [5].

У исечцима коже, узетих биопсијом с ивице активних промена код особа оболелих од алопеције ареате, утврђена је појава клонова *CD4+* *CD8-*, *CD8+* *CD4-* и *CD4-* *CD8-* ћелија *T* у односима 31:15:2 [16]. Испитивањем цитокиноског профила активисаних лимфоцита у нелеченим променама алопеције ареате утврђен је тип *Th1* имунског одговора [17]. У току локалног лечења оболеле коже динхфенилциклопропеноном (*DPSP* - контактни алерген) цитокински састав се знатно мења, уз изразити пораст фактора *TNF*-алфа. Ваља имати на уму да је у микробиолошкој култури фактор *TNF*-алфа знатно смањено експресију молекула *HLA-DR* на епителу фоликула и папили, коју је претходно изазвао цитокин *IFN-gamma*, чиме се може објаснити повољно терапијско дејство алергена *DPSP* (имуномодулација) код алопеције ареате [18].

У инфилтрату фоликула длаке налазе се и леукоцити макрофаги, а код 20 посто оболелих особа и плазма-ћелије [19]. Појединачне Лангхансове ћелије могу се наћи у папили фоликула, а запажен је и

њихов непосредни контакт с фиброцитима [19]. Герзетич (*Ghersetich*) и сарадници [20] утврдили су да се у наизглед непромењеним фоликулима капилицијума, захваћеног алопецијом ареатом, налазе периваскуларни инфилтрати. Знатно повишена експресија адхезивних молекула *ICAM-1*, *ELAM-1* и *LFA-1* на ендотелним ћелијама крвних судова потврђена је искључиво за време прогресивне фазе, како у наизглед непромењеним, тако и у оболелим фоликулима.

Код 20 посто експерименталних животиња с метастазама карцинома меланома (мишеви *C57BL/6*), лечени имуноглобулином анти-*IL-2*, добар терапијски одговор био је праћен прогресивном алопецијом и индукцијом и миграцијом клонова *CD4+* и *CD8+* лимфоцита *T* у кожи. Перифоликулни и интрафоликулни инфилтрати ових ћелија и експресија молекула *MHC-I* у инфраинфундибулном епителу фоликула длаке, у анагеном стадијуму, били су идентични с променама које су описане у хуманој алопецији ареати [21]. Чак је, пасивним трансфером с оболелих животиња, алопеција пренета у истом проценту, 20 посто, на животиње из контролне групе. Ови резултати говоре да је за настајање алопеције потребно испуњење најмање два услова : налаз специфичне популације лимфоцита *T* и специфично измењено стање у фоликулу длаке, које чини да он постане циљни орган за ове ћелије [21].

Да су код алопеције ареата лимфоцити *T* у оболелој кожи антигенски специфични и усмерени према аутоантигенима у фоликулу длаке, говори: 1) висока селективност њихових рецептора, при чему, за разлику од оболеле коже у андрогенетичкој алопецији и оне код здравих особа, више од 50 посто ћелија које чине фоликулни инфилтрат, поседује рецепторе састављене искључиво од бета-ланаца *VB2*, *VB4* и *VB13* и показују природу клона, што се може сматрати имунским одговором на хроничну антигенску а не суперантигенску стимулацију (у ком случају би били и остали рецептори) [22]; 2) појава код мишева (с тешком комбинованом имунодефицијенцијом) промена типичних за алопецију ареату после трансплантације промењене коже поглавине код особа оболелих од алопеције ареате, и то искључиво код оних код којих су у трансплантисану кожу убризгани аутологни лимфоцити *T*, изоловани из оболеле коже поглавине, а који су предходно били култивисани с хомогенизатом фоликула длаке и антиген-презентујућим ћелијама [23].

Иако клонови *CD4+* и *CD8+* лимфоцита *T* доминирају у перифоликулним и интрафоликулним инфилтратима, њихова улога у механизму патогенезе алопеције ареате остаје и даље неразјашњена. О томе говоре (1) знатно смањени инфламациони инфилтрати, или њихов изостанак, у хроничним лезијама у којима су анагени фоликули и даље изложени цикличним општећењима, (2) степен изражености инфилтрата који није апсолутни показатељ јачине насталих општећења, (3) чест изостанак инфилтрата на местима највећих општећења у којима ћелије обо-

лелих фоликула показују тешке дегенерационе промене [11, 19].

Тераки и сарадници [24] су утврдили значајно повишене нивое интерлеукина-два и интерферона гама у серуму особа с универзалном алопецијом. С друге стране, познато је да за време периода раста длаке, герминационе епителне ћелије матрикса и ћелије унутрашње и спољашње овојнице корена длаке, у инфраинфундибулном делу фоликула длаке, показују значајно смањен број, а и потпун изостанак, молекула *MHC-I* [25, 26]. У периоду престанка раста, долази до умножавања молекула *MHC-I* у овим ћелијама, што уз околно накупљање леукоцита макрофага говори о њиховом препознавању (на основу особине смањеног броја молекула *MHC-I*) и ресорпцији [25]. На овај се начин у физиолошким условима искључује могућност специфичног имунског реаговања на потенцијално „штетне“ аутоантигене које ове ћелије поседују [26]. Откриће аутоантитела против герминационе епителне ћелије матрикса, ћелија унутрашње и спољашње овојнице корена длаке у серуму великог броја особа оболелих од алопеције ареате говори у прилог овом ставу. Пошто је у микробиолошкој култури ћелија *IFN-gamma* значајно повисио степен експресије молекула *MHC-I*, *MHC-II* и *ICAM-1* на ћелијама спољашње овојнице корена длаке, за разлику од ћелија папиле фоликула и прекортекских ћелија матрикса, то се истиче посебна улога ћелија спољашње овојнице корена длаке у цикличном расту длаке и патогенетском механизму настанка алопеције ареате [25].

Добар експериментални модел за испитивање алопеције ареате представља посебна врста пацова, тзв. дебр (енг. *Dundee experimental bald rats*). У осамнаестој недељи живота (4,5 месеци), када се код њих развила уобичајена косматост, пацови „дебр“ почињу нагло и прогресивно да губе длаку. Клинички се алопеција код њих манифестује аналогно алопецији ареати код људи. Идентично хуманој алопецији ареати, и код ових пацова губитак длаке је условљен појавом перифоликулних и интрафоликулних инфилтрата састављених од клонова *CD4+* и *CD8+* лимфоцита *T*. Иако клон *CD4+* лимфоцита *T* доминира над клоном *CD8+* ћелија, као и у хуманој алопецији ареати број клона *CD8+* лимфоцита *T* показује у кожи нагли скок у броју непосредно пре појаве алопеције ареате, док се сличне промене у броју клона *CD4+* лимфоцита *T* виђају тек пошто длаке почну да испадају. У оболелој кожи, инфилтрати у фоликулу су код пацова „дебр“ састављени искључиво од клона *CD8+* лимфоцита *T* и макрофагних леукоцита [12].

Мак Елви (*McElwee*) и сарадници [12] су показали да експериментално снижавање нивоа клона *CD8+* лимфоцита *T* изазива код пацова „дебр“ обнављање цикличног раста у фоликулу длаке. На значајну улогу клона *CD8+* лимфоцита *T* у патогенези алопеције ареате указао је (1) брз раст длака код свих животиња, (2) знатно низак ниво ових ћелија у крвотоку у време поновног раста длаке, (3) потпуна

регенерација свих длака код оних животиња код којих се снижен ниво ћелија најдуже задржао и (4) поновни губитак длаке, који је почео када се број ћелија у периферном крвотоку подигао до одређеног, тзв. критичног нивоа (једна трећина почетних нивоа). Престанак потпуног обнављања длаке код појединих животиња може се тумачити и појавом специфичних аутоантитела за фоликул длаке, али је њихова појава код пацова „дебр“ секундарна и настаје тек после стварања инфилтратата [15].

Подаци који се односе на број клонова $CD8+$ лимфоцита T у периферном крвотоку код људи оболелих од алопеције ареате нису поуздани. Поједини аутори истичу смањене, други повишене, а трећи физиолошке нивое [27]. Број ћелија у периферном крвотоку не представља поуздан показатељ активности моноклеарних ћелија у инфилтратима. При екстремном снижењу њиховог броја, што је изводљиво само код експерименталних животиња, могуће је утврдити постојеће разлике у односу на контролне нивое. Ове разлике су код алопеције ареате показале висок степен статистичке значајности [12], и истакле значај клона $CD8+$ лимфоцита T у етиопатогенези алопеције ареате, али нису доказале њихову примарну ефекторну улогу. Оно што треба да буде предмет даљих испитивања у условима сниженог броја клона $CD8+$ или $CD4+$ лимфоцита T код пацова „дебр“ јесте мерење броја и утврђивање односа између ових ћелија у узорцима које добијених биопсијом.

Уколико је улога клона $CD8+$ лимфоцита T примарна, тада би се њоме могао објаснити неуспех терапијске примене циклоспорина код одређеног броја особа оболелих од алопеције ареате, и њена појава код особа које су после трансплантације органа лечене циклоспорином [28-31].

У серуму пацова „дебр“ налазе се аутоантитела специфична за фоликул длаке. Она се стварају : 1) код 30 посто пацова „дебр“ у периоду пре клинички видљиве алопеције (од 1,5 до четвртог месеца живота); 2) код 95 посто пацова „дебр“ за време активног и прогресивног губитка длаке (од 5. до 11. месеца живота); и 3) код свих пацова „дебр“ у хроничној стационарној фази болести (од 12. до 20. месеца живота), када се налазе у високом титру, и до 1:1280, а могу бити усмерена на унутрашње овојнице корена длаке, доњи део кератинизованог кортекса и кутикулу длаке. Код животиња из контролне групе (пацови PVG/OLa) ова аутоантитела нису нађена [15]. Претпоставља се да аутоантигени представљају непромењене структуре фоликула длаке, пошто су створена аутоантитела истоветно реаговала с одговарајућим деловима фоликула свих испитиваних животиња, укључујући и животиње из контролне групе. С обзиром да су то истовремено и добро диферентовани делови фоликула, може се претпоставити значајна улога створених аутоантитела у даљој диференцијацији длаке у алопецији ареате.

Познато је да код пацова „дебр“ накупљање моноклеарних ћелија око фоликула почиње у осмој

недељи живота и да је у трећем месецу живота перифоликуло сакупљен знатно увећан број молекула $MHC-II$, клона $CD8+$ лимфоцита T и макрофагних ћелија. Код свих испитиваних животиња ови инфилтрати су постојали пре откривања аутоантитела у серуму.

У активним променама код особа оболелих од алопеције ареате уочена је знатно већа експресија молекула $MHC-II$ на кератиноцитима фоликула длаке [5]. Највећи број аутора сматра да је ова сктопијска појава молекула $MHC-II$ секундарна и да настаје после стварања инфилтратата ћелија [5, 14, 15].

У последњих двадесет година учињени су бројни покушаји да се у серуму особа оболелих од алопеције ареате докажу аутоантитела специфична за фоликул длаке, и да се одреди њихова улога у етиопатогенези алопеције ареате. Основу за даља испитивања дала су следећа сазнања : 1) фоликул длаке у анагеном стадијуму поседује јединствене, високо специфичне антигене [14, 32]; 2) повишен ниво створених специфичних протеина IgG налази се у серуму велике већине особа оболелих од алопеције ареате, а само ретко код здравих особа и особа оболелих од других аутоимунских обољења [33]; 3) у серуму мишева $C3H/HeJ$, с променама сличних алопецији ареате, откривена су у периоду који је претходио губитку длаке за анагени фоликул специфична аутоантитела идентична с хуманим (нпр. реаговала су с кератином 44-46 kDa , специфичним за фоликул длаке) [34].

Испитујући утицај који степен експресије појединих аутоантигена у анагеном фоликулу особа оболелих од алопеције ареате може имати на развој и локализацију промена, Тобин и сарадници [14] утврдили су : 1) у серуму 90 посто оболелих особа и 37 посто здравих особа појаву специфичних аутоантитела за анагени фоликул; 2) у серуму 25 посто здравих особа и нити код једног од особа оболелих од алопеције ареате појаву антитела на антигене перифоликулних епидермних кератиноцита; 3) аутоантитела против ћелија спољашње и унутрашње овојнице корена длаке, ћелија матрикса булбуса длаке и стабљике длаке; 4) специфично реаговање појединих аутоантитела искључиво с антигенима у деловима фоликула длаке, који показује већи степен диференцијације, нпр. само с оним ћелијама матрикса које се налазе изнад Ауберове линије, што говори о директној улози коју ова аутоантитела могу имати у процесу диференцијације и раста длаке код алопеције ареате; 5) појаву појединих аутоантитела само код оболелих особа; 6) индивидуалне разлике у броју и типу створених аутоантитела, што говори о хетерогеном аутоимунском одговору код особа оболелих од алопеције ареате; 7) појаву различитих аутоантигена код различитих особа у истим деловима фоликула длаке; 8) изостанак значајних разлика у дистрибуцији антигена оболелих фоликула и оних узетих с клинички непромењених делова капилицијума, што с једне стране говори у прилог ставу да су и клинички непромењени делови капилицијума захваћени патолошким процесом, али истовремено

указује да, осим дистрибуције антигена, и други фактори могу утицати на локализацију промена у алопецији ареате.

Хетерогеност у аутоимунском одговору и степену испољавања различитих аутоантигена, као и чињеница да особе оболеле од алопеције ареате стварају различита аутоантитела на један или већи број антигена, чини реалном хипотезу да клиничке манифестације и ток алопеције ареате код одређених особа зависе од природе ових антигена и степена њиховог испољавања, а да они могу бити генетски предодређени [10, 14].

Да је алопеција ареата аутоимунско обољење указује и њена знатно честа удруженост с другим аутоимунским болестима, првенствено с тиреоидитисом и витилигом. Појава витилига у породици и појава обољења пре двадесете године живота представља фактор ризика за настанак тешких облика алопеције ареате [3]. Описани су болесници с алопецијом ареатом удруженом с миастенијом гравис [35], целијакијом [36], системским еритемским лупусом, улцерозним колитисом, пернициозном анемијом [5], Шмитовим полигландулним аутоимунским синдромом [37] и с кандидијаза-ендокринопатским синдромом [38]. Алопеција ареата се јавља код три посто особа оболелих од миастеније гравис и код 17 посто особа оболелих од миастеније гравис и тимома [35].

У серуму пацова „дебр“ утврђен је висок титар антитела против попречно-пругастих мишића. Појава ових антитела је првобитно доказана код особа оболелих од миастеније гравис. Да је стварање антитела против скелетних мишића и фоликула длаке повезано и да узрок треба тражити у тимусу говори налаз специфичних цитокератина длаке у епителним ћелијама тимуса и сличност у грађи миоидних ћелија тимуса с ћелијама попречно-пругастих мишића [15].

У серуму особа оболелих од алопеције ареате доказана су различита орган-специфична аутоантитела. Најчешће су то антитиреоидна антитела (10-30 посто) [5], антитела против паријеталних ћелија желуца (42,3 посто) и против глатких мишића (34,6 посто) [39]. Кораза (Corazza) и сарадници [36] су утврдили значајну удруженост алопеције ареате с целијачном болешћу и предложили испитивање антиглијадинских и антисендомиозинских антитела код особа оболелих од алопеције ареате.

5) Поремећај цикличне активности фоликула длаке

Опште прихваћен став да губитак длака у алопецији ареате настаје услед превременог преласка анагеног фоликула у телогени стадијум и да стога захтева испитивање механизма одговорних за цикличну активност фоликула и раст длаке код особа оболелих од алопеције ареате [11].

Испитивања у вези с утицајем цитокина на раст, диференцијацију и цикличну активност фоликула длаке за сада су пионирска. Познато је да без инсулина, анагени фоликул брзо прелази у катагени стадијум, а да овај процес изостаје уколико се у микробиолошкој култури ћелија налазе фактори раста IGF-I и IGF-II (енг. *insulin growth factor I, II*) [13].

Повећана синтеза цитокина IL-6 у ћелијама папиле фоликула у алопецијом ареатом захваћеном фоликулу виђа се и у псоријази и настаје секундарно, под утицајем цитокина IL-1-*alpha*. Претпоставља се да у алопецији ареате цитокин IL-6 може играти значајну улогу у перифоликулном и интрафоликулном накупљању моноклеарних ћелија. Цитокини IL-1-*alpha*, IL-1 *beta* и TNF-*alpha* представљају потентне инхибиторе раста фоликула длаке у микробиолошкој култури, доводећи до бројних промена у ћелијама матрикса. Изазивају јак степен вакуолизације ћелија матрикса и његово смањење. Меланоцити фоликула показују знаке дезорганизације, а грануле меланина прелазе у папиле фоликула. У ћелијама папиле фоликула настаје интензивна кондензација, док се у ћелијама унутрашње овојнице корена длаке и прекортекским кератиноцитима одвија ненормална кератинизација, која узрокује избацавање папиле фоликула из фоликула. У ћелијама спољашње овојнице корена длаке настаје паракератоза [13]. Иако ове промене могу бити схваћене као прелаз анагеног у катагени фоликул, већина се налази код алопеције ареате у анагеном фоликулу, што доказује метахромазија папиле фоликула [19], и може бити предупређена антагонистом IL-1 рецептора гена (IL-1*Ra*) који се нормално налази у кожи [13]. Резултати испитивања спроведених у кожи особа оболелих од алопеције ареате указали су на појаву полиморфизма интрона-два у гену IL-1*Ra*, који може бити одговоран за смањење протеина IL-1*Ra* (IL-1*RA*) у фоликулу длаке у алопецији ареате, те знатно утиче на тежину обољења и време појаве обољења [40].

Код алопеције ареате утврђена је знатно висока учесталост алела A₂ (полиморфизма 86 bp-секвенције интрона-два у гену IL-1*Ra*) код особа оболелих од тоталне и универзалне алопеције [40]. Претпоставља се да генетски фактори условљавају јачину инфламационог одговора на различите факторе спољашње средине, нпр. инфективне, који могу играти улогу окидача за настанак обољења [40]. Снижен ниво интрацелулног гена IL-1*RA* у кератиноциту може условити развој хроничног инфламационог процеса у кожи [40].

Изостанак утицаја цитокина IFN-*gamma* на повећану експресију молекула HLA-DR у прекортекским ћелијама матрикса може објаснити зашто цитокин IFN-*gamma* не испољава никакав ефекат на раст фоликула длаке у микробиолошкој култури [5]. Доказан је и изостанак инхибиционог дејства цитокина

IL-1*Ra* је општа ознака за антагонисту рецептора за интерлеукин 1. Ген који кодира синтезу овог антагонисте се означава као IL-1*RA* ген, а протеин који се под њим синтетише као IL-1*RA*.

IFN-gamma на пролиферацију кератиноцита изолованих из промена у псоријази, што истиче могућност постојања једног истог патолошког механизма одговорног за кинетику кератиноцита у псоријази и за пролиферацију ћелија матрикса у анагеном фоликулу длаке [13].

С обзиром да промене у папили фоликула могу бити одговорне за поремећај у стварању и транспорту фактора раста кроз оштећену додирну површину између папиле фоликула и булбуса длаке, њима се могу објаснити дегенерационе промене у прекортекским ћелијама матрикса и суседним ћелијама кортекса у анагеном фоликулу захваћеном алопецијом ареатом, и његов превремен прелазак у телогени стадијум [11].

У здравом анагеном фоликулу ћелије папиле фоликула формирају низ правилних стубова и колона чија је уздужна осовина паралелна с растом длаке. Ћелије су с великим овоидним једром и уроњене су у екстраћелијски матрикс, састављен од аморфне основне супстанције, с плажама колагених влакана и малим, базалној ламини сличним острвцима. Папила фоликула је од епителних ћелија булбуса длаке одвојена базалном мембраном на којој се јасно уочавају три различита слоја.

У наизглед непромењеном фоликулу длаке (узетом с клинички непромењеног дела капилицијума - најчешће оксипиталног) уочене су у папили фоликула следеће патолошке промене: 1) нема стубова и колона; 2) у појединим ћелијама, које су дифузно разбацане, једра су хиперхромна, а цитоплазма вакуолизована; 3) велики број ћелија садржи грануле сличне меланозомима; 4) могу се наћи леукоцити макрофаги; 5) у екстраћелијском матриксу повећан садржај колагених влакана. На додирној површини између папиле фоликула и булбуса длаке накупљена су острваца слична базалној ламини, и то на страни која одговара папили фоликула, и уроњен велики број колагених влакана у просторе између острваца сличних базалној ламини [11].

У оболелом анагеном фоликулу (узетом с ивице поља алопеције) могу се у папилама фоликула видети следеће промене: 1) ћелије су без уобичајеног изгледа, сличног фибробластима; 2) нема колона и стубова, а ћелије су дифузно разбацане; 3) број ћелија је знатно смањен; 4) велики број ћелија садржи хиперхромна једра, бројне вакуоле и пигментне грануле; 5) у ћелијама су накупине меланозома у виду агрегата; 6) у екстраћелијском матриксу колагена влакна су неправилно, дифузно разбацана, а њихов је број знатно смањен. На додирној површини између папиле фоликула и булбуса длаке уочава се: 1) стварање ретикулног слоја на страни која одговара папили фоликула; 2) новонастали ретикулни слој на појединим местима има јасно уочљива задебљања; 3) велики број накупљених острваца слична базалној ламини, између којих се налазе „заробљена“ колагена влакна [11].

Најраније промене настале у папили фоликула и на додирној површини између папиле фоликула и

булбуса длаке могу се, дакле, видети у наизглед непромењеним фоликулима у капилицијуму, иначе захваћеном алопецијом ареатом. У оболелим фоликулима ове промене прогредирају и постају најизраженије. Придаје им се велики значај у патогенези алопеције ареате, јер оне предходе дегенерационим променама у прекортекским ћелијама матрикса. Треба знати да ни једна од описаних промена у папили фоликула није виђена код здравих особа у контролној групи испитаника [13].

Најчешћи облик дегенерационих промена на прекортекским ћелијама матрикса, који се виђа у анагеном фоликулу захваћеном алопецијом ареатом, јесте тзв. трансформација по типу „тамних ћелија“ [19]. Њу треба разликовати од апоптозе и коагулационе некрозе којима је захваћен значајно мањи број ових ћелија. Ову трансформацију одликује: 1) равномерна кондензација једра и цитоплазме; 2) хомогена пикноза која равномерно захвата једро ћелије у целини; 3) цитоплазма дегенерисане ћелије, која услед притиска околних здравих ћелија као да „цури“ између њих, да би потом уследила њена фрагментација; 4) појава вакуола у цитоплазми, за које се сматра да настају отицањем митохондрија, о чему говоре остаци криста у њима; 5) груписање дегенерисаних ћелија у виду континуисане траке дуж површине између папиле фоликула и булбуса длаке, при чему груписане ћелије показују исти степен оштећења; 6) у непосредној близини тракасто груписаних дегенерисаних ћелија појава на исти начин и у истој мери оштећених појединачних кератиноцита, који показују знаке митотске и постмитотске активности [14]. Треба имати на уму да дегенерацији по типу „тамних ћелија“ подлежу и меланоцити, ређе Лангерхансове ћелије и ћелије папиле фоликула, што говори о неспецифичном, генерализованом, синхронном мултифакторском оштећењу [19]. Едем митохондрија и губитак њихових криста говори о ирверзибилности насталих промена [19, 41].

Патолошки процес у алопецији ареати захвата само анагени фоликул, али не изазива потпуни престанак митотске активности у ћелијама матрикса. Патофизиолошки процес у алопецији ареати је цикличне природе и зато не оштећује фоликул трајно [5].

Оштећење фоликула длаке зависи од јачине трауме и трајања њеног деловања. Настале промене утичу на циклични раст фоликула, и то на следећи начин: 1) уколико оштећење настане у кератогеној зони, у исто време фоликул из анагеног прелази у катагени и потом у телогени стадијум, док се длака ломи када својом оштећеном кератогеном зоном досегне површину коже; створени лонгитудинални расцепи на њеном дисталном преломљеном крају, и настало сужење на проксималном крају, преломљеној длаци дају изглед „знака узвика“; 2) уколико је оштећење настало деловањем трауме благог интензитета, фоликул из анагеног прелази у катагени, тј. телогени стадијум, длака потом испада, а у следећем циклусу у анагеном стадијуму добија дистрофичан

изглед; 3) фоликул може наставити свој раст при деловању трауме благог интензитета: анагени стадијум се том приликом не прекида, али анагена длака расте дистрофично [5].

Испитивањем ултраструктуре длака изгледа „знака узвика“, које се за време акутне фазе болести налазе у активним лезијама у телогеним фоликулима, Тобин [19] је утврдио: 1) изостанак на самом врху дисталног, преломљеног краја стабљике, међућелијских веза, тзв. комплекса мембрана, које се нормално налазе између ћелија кортекса; 2) асиметричну дегенерацију ћелија кортекса (виђену на попречном пресеку стабљике непосредно испод самог врха), с дислоцираним ћелијама које су изгубиле међућелијску повезаност, и ограниченим изолованим подручјем с појачаном кохезијом, кога чине међусобно чврсто повезане ћелије кортекса; 3) асиметрично постављене дубоке фисуре, које продиру у стабљику, дуж којих се јасно разликују два различита типа кортекса, периферни компактни који је створен раније, пре деловања трауме, и унутрашњи који чини сам зид фисуре, створен касније, за време деловања трауме, с оштећеним ћелијама које губе способност стварања комплекса мембрана; 4) интактност грађе дуж осталих делова стабљике длаке.

Хетерогеност дегенерационих промена у ћелијама кортекса и њихова ограниченост на дистални, преломљени врх стабљике, указује на кратко, пролазно оштећење фоликула. Претпоставља се да оштећење настаје у унутрашњој овојници корена длаке, непосредно испод кератогене зоне [19].

Да губитак длаке у алопецији ареати настаје услед превременог преласка анагеног фоликула у телогени говори и повољно терапијско дејство локалне примене макролидног антибиотског средства FK506 на промене алопеције ареате код пацова „дебр“. Утврђено је да осим имunosупресивног деловања, које се огледа знатно смањеним мононуклеарним инфилтратом, средство FK506 изазива знатно продужење анагеног стадијума код експерименталних мишева [42]).

Редослед патогенетских збивања

На основу свега што смо до сада навели о патогенетском механизму алопеције ареате, може се претпоставити следећи редослед збивања:

1) Почетни догађај представља везивање клона CD8+ лимфоцита Т за аутоантигене, презентоване путем ектопијских молекула MHC-I у интраинфундибуларном делу фоликула длаке за време анагеног стадијума, и стварање специфичних аутоантитела на ове аутоантигене;

2) Клон CD8+ лимфоцита Т изазива дегенерационе промене у ћелијама CD8 папиле фоликула и повећава експресију молекула MHC-II у прекортексним ћелијама матрикса и суседним кортексним ћелијама, што изазива значајно накупљање клона CD4+ лимфоцита Т и стварање нових аутоантитела;

3) Клон CD4+ лимфоцита Т појачава деловање клона CD8+ лимфоцита Т путем створених цитоки-

на и адхезивних молекула, што чини и појава специфичних аутоантитела;

4) Природа ослобођених аутоантигена и степен њихове експресије генетски су предодређени и они утичу на даљи ток обољења.

Поремећај пигментације у фоликулу длаке

Патомеханизам поремећаја пигментације длаке у алопецији ареати остаје непознат. Међутим, зна се да се у алопецији ареати анагени стадијум зауставља на самом почетку и то у трећем анагеном подстадијуму. У физиолошким условима процес пигментације у фоликулу длаке почиње такође у трећем анагеном подстадијуму. Длака изгледа „знака узвика“ најчешће је добро пигментована, док степен пигментације дистрофичне анагене длаке може бити различит. У култури ћелија, серум особа оболелих од алопеције ареате није показао имунолошку реактивност према аутологним меланоцитима [43]. Реактивност према хуманим ћелијама меланома (Sk-Mel-23) није се разликовала од реактивности код здравих особа у контролним групама [44]. У анагеном фоликулу, захваћеном алопецијом ареатом, меланоцити фоликула показују знаке дегенерације, а грануле меланина прелазе у папилу фоликула [13].

а) *Оштећење меланоцита*. Дегенерационе промене на меланоцитима су најчешће виђене морфолошке промене у булбусима длаке, захваћеним алопецијом ареатом, и могу се поделити на два основна типа, с очуваном и с поремећеном меланогенезом. У меланоцитима с очуваном меланогенезом грануле пигмента смештене су у ћелијама папиле фоликула и фиброцитима везивне овојнице фоликула длаке, у циновким комплексима. У појединим булбусима длаке, меланоцити могу у потпуности недостајати. Велике количине пигмента су смештене у меланофагама, тј. њиховим лизозомима. Ове органеле могу показивати различите промене структуре, с честим капљицама масти и мембраном зрнастог изгледа, која подсећа на бројанице. Циновски сферични комплекси меланина могу се видети у ћелијама матрикса. Ови, за мембрану ћелије везани комплекси, могу садржати и до 100 појединачних меланозома, и бити смештени близу додирне површине између папиле фоликула и булбуса длаке. Руптура базалне мембране, која одваја папиле фоликула од булбуса длаке, настаје у непосредној близини ових комплекса [19].

б) *Поремећај меланогенезе*. Уколико постоје, дегенерационе промене у меланоцитима показују велику сличност с раније наведеном дегенерацијом по типу „тамних ћелија“. Мале скупине, од по 3-5 дегенерисаних ћелија, окружују очувани меланоцити. У овим скупинама ћелије показују увек исти степен оштећења, тј. хиперхромазију, што говори о истовременом оштећењу насталом у временски ограниченом, пролазном периоду. Већина овако дегенерисаних меланоцита поремећене је меланогенезе. Меланозоми могу попримити веома бизаран изглед и

садржати различите количине меланина, који у појединим меланозомима може у потпуности недостајати.

Дегенерационе промене у меланоцитима булбуса длаке, захваћених алопецијом ареатом, могу се сматрати секундарним, тј. директном последицом примарног патолошког процеса. Треба истаћи чест непосредни контакт између активисаних лимфоцита и меланоцита, и то оних у којима је процес меланогенезе оштећен. У појединим фоликулима настаје потпуна фузија мембрана ових ћелија [19].

6) *Остали чиниоци који доприносе појави алопеције ареате*

Електронском микроскопијом зидова крвних судова оболеле коже у алопецији ареате откривене су промене на ћелијама ендотела ситних крвних судова око фоликула длака са знатно суженим луменом капилара [45]. С обзиром да су лумени многих капилара непролазни, сведени на пукотину, описаним сужењем се може објаснити смањен крвоток у оболелој кожи, о чему говоре резултати контактне термометрије лезија алопеције ареате: утврђена је знатно нижа температура коже у средишту промене у односу на околну здраву кожу [46]. Познато је да лекови који појачавају проток крви у подручју капилара, ако се примењују најмање два месеца, код свежих и прогресијентних дефлувијума убрзавају раст длака на жариштима алопеције [47].

Код болесника с алопецијом ареатом честе су фокусне инфекције, најчешће гингиводенталног апарата. Карадаглић и сарадници [47, 48] су код 40,6 посто ових болесника нашли фокус у том подручју, а у пределу ува, грла и носа код 45,6 посто. О непосредном утицају ових инфекција на појаву алопеције ареате може се говорити само у оним случајевима у којима је после уклањања инфекције настало потпуно излечење [49].

Емоционалне стресне догађаји веома често претходе појави нових или погоршању постојећих промена [50, 51]. Рук (Rook) и Даубер (Dawber) [5] сматрају да емоционални стресни фактори могу само у извесним случајевима допринети појави алопеције ареате.

Вигледовска-Кања (Wigledowska-Kania) и сарадници [52] су, међу особама оболелим од алопеције ареате, уочили 43,64 посто с неуротским типом личности, што може играти улогу фактора који доприноси појави алопеције ареате код одређеног броја особа.

Значај органских оштећења централног нервног система у развоју алопеције ареате није познат. Уочене су промене у електроенцефалограму код великог броја оболелих особа, и до 70 посто, али ови резултати захтевају даљу проверу [5].

На основу свега што је наведено о етиологији и патогенези алопеције ареате, имајући у виду читав спектар различитих манифестација фенотипа, тј. клиничких облика обољења, који се не могу сматрати последицом једног униформног генетског полиморфизма, алопецију ареату треба сматрати мулти-

факторијско-условљеним хетерогеним аутоимунским клиничким синдромом [53]. Аутори сматрају да је улога стреса код одређеног броја болесника могућа, а да је код осталих оболелих особа његова улога без значаја.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sahn EE. Alopecia areata in childhood. *Semin Dermatol* 1995;14:9-14.
2. Lee WS, Yoo MS. Alopecia areata in a patient with Turner's syndrome (letter). *Br J Dermatol* 1996;135:1013.
3. Sharma VK, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. *Int J Dermatol* 1996;35:22-7.
4. Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:757-64.
5. Rook A, Dawber R (eds). *Diseases of Hair and Scalp*. 2nd ed. Blackwell Scientific, London 1991.
6. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins : genes versus environment ? *J Am Acad Dermatol* 1998;38:418-25.
7. Frenz G, Thomsen K, Jakobsen BK, Svegaard A. HLA-DR4 in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:129-30.
8. Morling N, Frenz G, Fugger L, Georgsen J, Jakobsen B, Odum N et al. DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata. *Dis Markers* 1991;9:35-42.
9. Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, Reveille JD, Duvic M. Human leukocyte antigen -DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;103:758-63.
10. Duvic M, Hordinsky MK, Fiedler VC, O'Brien WR, Young R, Reveille JD. HLA-D locus associations in alopecia areata: Drw25a may confer disease resistance. *Arch Dermatol* 1991;127:64-8.
11. Nutbrown M, McDonald-Hull SP, Baker TG, Cunliffe WJ, Randall VA. Ultrastructural abnormalities in the dermal papillae of both lesional and clinically normal follicles from alopecia areata scalps. *Br J Dermatol* 1996;135:204-10.
12. Mc Elwee KJ, Spiers EM, Oliver RF. In vivo depletions of CD8+ T cells restores hair growth in the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135:211-7.
13. Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumor necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135:942-8.
14. Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Bystrytn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997;133:57-61.
15. McElwee KJ, Pickett P, Oliver RF. The DEBR rat, alopecia areata and antibodies to the hair follicle. *Br J Dermatol* 1996;136:55-61.
16. Thain C, Strange P, Hansen ER, Badsgaard O. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation. *Arch Dermatol Res* 1997;289:384-8.
17. Hoffman R, Wenzel E, Hunth A, Van der Steen P, Schaufele M, Henninger HP et al. Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with contact allergen diphencyclopentenone. *J Invest Dermatol* 1994;103:530-3.
18. Konig A, Happle R, Hoffmann R. IFN-gamma-induces HLA-DR but not ICAM-1 expression on cultured dermal papilla cells is downregulated by TNF-alpha. *Arch Dermatol Res* 1997;289:466-70.
19. Tobin SJ. Morphological analysis of hair follicles in alopecia areata. *Microsc Res Tech* 1997;38:443-51.
20. Gheretich I, Campanile G, Lotti T. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors. *Int J Dermatol* 1996;35:28-33.
21. Becker JC, Varki N, Brocker EB, Reisfeld RA. Lymphocyte-mediated alopecia in C57BL/6 mice following successful immunotherapy for melanoma. *J Invest Dermatol* 1996;107:627-32.
22. Dressel D, Brutt CH, Manfras B, Zollner TM, Wunderlich A, Bohm BO et al. Alopecia areata but not androgenetic alopecia is characterized by restricted and oligoclonal T-cell receptor-receptore infiltrating lymphocytes. *J Cutan Pathol* 1997;24:164-8.
23. Gilhar A, Ulmann Y, Berkutski T, Assy B, Kalish RS. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T-lymphocytes to human scalp explants on SCID mice. *J Clin Invest* 1998;101:62-7.
24. Teraki Y, Imanishi K, Shichara T. Cytokines in alopecia areata: contrasting cytokine profile in localized form and extensive form (alopecia universalis). *Acta Derm Venereol* 1996;76:421-3.
25. Limat A, Wyss-Coray T, Hunziker T, Braathen LR. Comparative analysis of surface antigens in cultured human outer root sheath cells and epidermal keratinocytes: persistence of low expression of class I MHC antigens in outer root sheath cells in vitro. *Br J Dermatol* 1994;131:184-90.

26. Paus R, Eichmuller S, Hofmann U, Czarnetzki BM, Robinson P. Expression of classical and non-classical MHC class I antigens in murine hair follicles. *Br J Dermatol* 1994;131:177-83.
27. Sharma VK, Agnihotri N, Ganguly NK, Vohra H. A flowcytometric study of CD4+ and CD19+ cell lymphopenia in patients with alopecia areata. *Indian J Med Res* 1996;104:296-8.
28. Roger D, Charmes JP, Bonnetblanc JM. Alopecia areata occurring in a patient receiving systemic cyclosporin A (letter). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1994;74:154.
29. Davis MG, Bowers PW. Alopecia areata arising in patients receiving immunosuppression. *Br J Dermatol* 1995;132:835-6.
30. Parodi A, Micalizzi C, Basile GC, Rebora A. Alopecia universalis and cyclosporin (letter). *Br J Dermatol* 1996;135:657.
31. Dyall-Smith D. Alopecia areata in a renal transplant recipient on cyclosporin (letter). *Australas J Dermatol* 1996;37:226-7.
32. Tobin DJ, Orentreich N, Bystry J-C. Antibodies to hair follicles in normal individuals. *Arch Dermatol* 1994;130:395-7.
33. Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA, Bystry J-C. Autoantibodies to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;102:721-4.
34. Tobin DJ, Sundeborg JP, King LE, Boggess D, Bystry J-C. Autoantibodies to hair follicles in the C3H/HeJ mouse model of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996;106:802-802.
35. Kubota A, Komiyama A, Hasegawa O. Myasthenia gravis and alopecia areata. *Neurology* 1997;774-5.
36. Corazza GR, Andreani ML, Ventura N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarri G. Calic disease and alopecia areata: report of new association. *Gastroenterology* 1995;10:1333-7.
37. Mueller-Schoop JW, Mayer M. Total alopecia, diabetes mellitus and falls (letter). *Lancet* 1996;348:1420.
38. Boni R, Trueb RM, Wutrich B. Alopecia areata in a patient with candidiasis-endocrinopathy syndrome: unsuccessful treatment trial with dyphenylcyclo-propenone. *Dermatology* 1995;191:68-71.
39. Kumar B, Sharma VK, Sehgal S. Antismooth muscle and antiparietal cell antibodies in Indians with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1995;34:542-5.
40. Tarlow JK, Clay FE, Cork CM, Blakemore AIF, McDonagh AJG, Messenger AG. Severity of alopecia areata is associated with polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol* 1994;103:387-40.
41. Harmon BV. An ultrastructural study of spontaneous cell death in a mouse mastocytoma with particular reference to dark cell. *J Pathol* 1987;153:345-55.
42. Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Stimulation of hair growth by topical application of FK506, a potent immunosuppressive agent. *J Invest Dermatol* 1994;102:160-4.
43. Khoury EL, Price WH. No cell-surface reactive antibodies against cultured autologous melanocytes found in alopecia areata sera. *J Invest Dermatol* 1995;104(5 Suppl):24-5.
44. Hann SK, Koo SW, Kim JB, Park YK. Detection of antibodies to human melanoma cells in vitiligo and alopecia areata by Western blot analysis. *J Dermatol* 1996;23:100-3.
45. Mijailović B, Spasić P, Janković D, Karadaglić Dj, Stanković K, Bursać P. Elektronska mikroskopija krvnih sudova kod alopecija areata. *Vojnosanit Pregl* 1989;46:105-7.
46. Mijailović B, Mladenović T, Hrnjak M, Karadaglić Dj, Nikolić B. Kontaktna termometrija lezija alopecija areata. *Vojnosanit Pregl* 1997;54:31-3.
47. Karadaglić Dj, Arnerić S. Patogeneza i lečenje alopecija areata. *Vojnosanit Pregl* 1983;40:282-5.
48. Karadaglić Dj, Ljušković B. Učestalost i značaj fokalne infekcije u dermatoloških bolesnika. *Acta Dermatol Venerol Jugosl* 1979;9:36-40.
49. Leclous P, Maman L. An unusual case of alopecia areata of dental origin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997;84:290-2.
50. Reeve EA, Savage TA, Barnstein GA. Psychiatric diagnosis in children with alopecia areata. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1518-22.
51. Wygledowska-Kania M, Bogdanowski T. Psychic factors in case histories of patients with alopecia areata - Preliminary report. *Psychiatr Pol* 1996;30:669-76.
52. Wygledowska-Kania M, Bogdanowski T. Testing the significance of psychic factors in the etiology of alopecia areata. II. *Prezgl Lek* 1995;52:562-4.
53. McMichael AJ. The genetic epidemiology and autoimmune pathogenesis of alopecia areata. *J European Acad Dermatol Venereol* 1997;9:36-43.

MARINA JOVANOVIĆ

Klinika za Kožno-venerične bolesti

Medicinski fakultet, Klinički centar

21 000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 1-3

Tel.: 021/612-022 (lok. 35-62)

E-mail: drmarina@mail.com

КАРЦИНОМ ПАНКРЕАСА: ОД ГЕНА ДО ТЕРАПИЈЕ

Зоран АНДРИЋ, Јасмина ПЈЕВИЋ, Војислав РАДОСАВЉЕВИЋ,
Владимир КОВЧИН, Наташа МИЛИЋЕВИЋ, Наташа ПЕТРОВИЋ

Онколошки диспансер с дневном болницом Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса“ Београд,

КРАТАК САДРЖАЈ: Карцином егзокриног панкреаса је трећа најчешћа неоплазма гастроинтестинумског система и одликује се агресивним растом и екстремно лошом прогнозом, што га чини четвртим најчешћим узроком смрти од малигних болести. Карцином панкреаса је генетска болест и мутације три врсте гена могу бити укључене у карциногенезу: тумор-супресивни гени (*p16/Rb*, *TGF/DPC4*, *p53*, *BR-CA2*), онкогени (*K-ras*) и гени поправке *DNK*. Увођењем сазнања из генетике карцинома у клиничку праксу (испитивање сока панкреаса и дуоденума, столице и мокраће на серолошке маркере), могуће је побољшати ефикасност скрининга ризичних група болесника, рану дијагностику, терапију и прогнозу болести. Клинички симптоми и знаци карцинома панкреаса су хетерогени и неспецифични: бол у епигастријуму, жутица, губитак у тежини тела, дијабетес мелитус, тромбоза вена или малигни тромбозитис, психички поремећаји или промене по кожи. Методима визуализације (*imaging*) најлакше се поставља дијагноза карцинома панкреаса, а међу њима комбиновање серолошких и молекуларних маркера с ендоскопском ултрасонографијом или компјутеризованом томографијом представља најпогоднији поступак. Једини потенцијално куративни приступ у терапији је хируршки. Примењују се и интраоперациона радиотерапија и хемиотерапија гемцитабином, а наду буде и нове терапијске стратегије: примена металопротеиназа, инхибитора ангиогенезе и генска терапија.

Кључне речи: панкреас, карцином. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Карцином егзокриног панкреаса је трећа најчешћа неоплазма гастроинтестинумског тракта [1] и одликује се агресивним растом и екстремно лошом прогнозом, што га чини четвртим најчешћим узроком смрти од малигних болести. Касно постављена дијагноза, због неспецифичне и хетерогене симптоматологије, узрок је веома ниског степена ресектабилности (10-20 посто) ових карцинома [2]. Инциденција карцинома панкреаса је 5-10/100 000 у западним земљама [3]. Ова неоплазма се ретко појављује пре 40. године живота, а већина болесника је старости 50-70 година [4]. Карцином панкреаса је 25 посто чешћи код мушкараца него код жена, вероватно због пушења дувана, највећег до сада познатог фактора ризика за развој карцинома панкреаса. Конзумирање алкохола и хронични панкреатитис су два додатна фактора, повезана с петнаест пута већим ризиком за развој карцинома панкреаса [5, 6]. Остали фактори ризика су генетске болести, као што су синдром фамилијарног карцинома панкреаса (*BR-CA2*), фамилијарни атипични мола-меланом (*FAMM*), хронични неполипозни карцином колона (*HNPCC*), фамилијарна аденоматозна полипоза и Пеуц-Јагерсов синдром [5]. Такође, примећено је да је карцином панкреаса чешћи код жена код којих је извршена аднексектомија, што је побудило интерес за испитивање утицаја полних хормона на развој карцинома панкреаса [7, 8]. Показано је да карцином дуктуса панкреаса поседује естрогене рецепторе, али радиоактивно обележен тамоксифен није имао утицаја на раст тумора [9]. С друге стране, те-

остерон веома промовише раст карцинома панкреаса у експерименталним условима, везујући се за андрогене рецепторе на ћелијама карцинома. Обављено је доста експерименталних студија на тему утицаја масти из хране и последице стимулације холецистокининских рецептора *A* и *B*, који су нађени у карциному панкреаса. Оне су показале да холецистокинин може имати промотивно дејство на карцином панкреаса, али није вероватно да само хиперстимулација холецистокинином може индуковати појаву карцинома [10].

ГЕНЕТИКА КАРЦИНОМА ПАНКРЕАСА

Постоје докази да је карцином панкреаса генетска болест. У време развоја ембриона, дигестивни тракт почиње као проста права цев на којој се развијају епителијални пуполци који урастају у околни спланхнички мезодерм. Временом, ови прости пуполци ће израсти у јетру, жучну кесу, жучне путеве и панкреас. Врло је упечатљива чињеница да су тумори органа, који потичу из предњег црева а касније из танког црева, екстремно ретки, док су тумори билио-панкреасних органа много учесталији и много агресивнији. То сугерише закључак да за време развоја ембриона настају мутације на нивоу два основна механизма који доводе до развоја малигнитета, а то су слабљење нормалног потенцијала за супресију раста тумора или јачање стимулишућих фактора раста, као што су онкогени. Три класе гена могу бити укључене у процес развоја карцинома панкреаса: тумор-супресивни гени, онкогени и гени поправке *DNA* [1]. Мутације ових карциномских ге-

на дају ћелијама селективну предност у еволуцији ка више аутономим клоновима, који су претеча будућег карцинома [12].

Тумор-супресивни гени

Сви карциноми панкреаса садрже у ћелијама инактивисан тумор-супресивни пут *p16/Rb*, док већина садржи инактивисан тумор-супресивни пут *TGFβ/DPC4* и ген *p53*.

Пут *p16/Rb* је инхибитор циклин-независне киназе, која спречава фосфорилацију *Rb*, што је уско повезано с изласком циклуса ћелија из митотичне фазе *G1*. Мутација, делеција и метилација су основни механизми путем којих је овај важан пут инактивисан.

Пут *TGFβ/DPC4* супримише онкогенезу тако што *TGFβ* активише *DPC4* да се веже за једарну *DNK* у секвенцији која доводи до активисања гена, што заустављају раст ћелије [13]. Инактивација *TGFβ* се среће у 80 посто, а инактивација *DPC4* у 50 посто карцинома панкреаса [14].

Тумор-супресивни ген *p53* је најчешће измењен ген у свим карциномима, а у карциному панкреаса у око 75 посто случајева [15]. Ген *p53* узрокује заустављање циклуса деобе ћелија у фази *G1* индукцијом *p21* и индукцијом апоптозе, а такође супримише и ангиогенезу.

Ген *BRCA2* је ген чији продукт регулише митозу. Други по значајности ген карцинома дојке је инактивисан у око 7 посто карцинома панкреаса [16].

Онкогени

Мутација онкогена *K-ras* битно смањује активност ге-те-пе-азе продуката гена *K-ras*, који доводе до појаве протеина који учествују у трансдукцији међућелијског сигнала, што узрокује трансформацију ћелија. Мутан је у више од 90 посто карцинома панкреаса [17]. Мутације *K-ras* су откривене у узорцима сока панкреаса после ендоскопске ретроградне холангио-панкреатографије [18] и у столици [19]. Мутирани онкоген *K-ras* се чешће јавља код болесника с нересектабилним лезијама. Такође, потврђена је и позитивна корелација између детектабилног мутаног онкогена *K-ras* у плазми и величине тумора.

Гени поправке DNA

Ови гени представљају трећу групу гена који играју важну улогу у развоју карцинома панкреаса. Мутације ових гена се могу накупљати по целом геному у виду простих понављајућих секвенција. Те мутације, назване „СА“, узрокују појаву специфичног молекуларног фенотипа, који се назива „микросателитска нестабилност“ или *RER+* и појављују се код приближно четири посто болесника од карцинома панкреаса [20].

За еволуцију карцинома панкреаса потребне су многе алтерације гена. Увођењем сазнања из генетике карцинома у клиничку праксу, могуће је побољшати скрининг ризичних група, рану дијагностику, терапију и прогнозу болести. Многи гени морају

бити инактивисани различитим механизмима, али је те процесе тешко открити у биолошким флуидима због појаве нормалне, „контаминирајуће“ *DNK*.

Мутације онкогена *K-ras* су најчешће проучавани маркери неоплазми у оквиру карцинома панкреаса. Ове мутације су атрактивне за рану дијагностику карцинома панкреаса, с обзиром да се налазе код 75-100 посто особа оболелих од карцинома панкреаса. Налаз мутација у самом ткиву панкреаса, као и у секундарним изворима, као што су сок панкреаса, узорци добијени ендоскопском ретроградном холангио-панкреатографијом, дуоденални сок, столица и крв, може бити коришћено за откривање тумора у претклиничком стадијуму, када је хируршка ресекција још увек могућа у циљу лечења. Откривање ћелија с мутираним онкогеном *K-ras* могуће је помоћу поступака хибридизације с алел-специфичним олигонуклеотидима (*ASO*) и *PCR*.

Јамада и сарадници (1998) су откривали мутације *K-ras* у плазми код 60 посто (код 9 од 15 испитиваних) болесника с карциномом панкреаса. Такође, добили су и значајну корелацију између налаза мутација онкогена *K-ras* у плазми и величине тумора [21]. Игучи (*Iguchi*) и сарадници [18] су испитивали мутације *K-ras* у соку дуоденума код болесника с карциномом панкреаса, преоперационо подвргнутим секретинском тесту, и открили су их код само једне међу 41 испитиване особе. Калдас (*Caldas*) и сарадници [19] су открили могућност детекције мутације онкогена *K-ras* у столици и то код 6 од 11 болесника с аденокарциномом панкреаса. Анализе мутација *K-ras* су такође корисне у разликовању бенигних пролиферација у жучним путевима и метастаза карцинома панкреаса у јетри, када се сумњиве лезије на јетри дијагностикују у току лапаротомije. За разлику од онкогена *K-ras*, мутације *p53* нису концентрисане на једном локусу, што чини њихову детекцију компликованијом. Врста цитохемијског бојења олакшава детекцију мутације *p53* и повећава сензитивност идентификације карцинома у цитолошким узорцима. Ниједан имунохистохемијски метод није омогућио откривање мутације *p53* у нормалном ткиву панкреаса [22, 23]. Што се тиче *p16* мутација *p53*, оне су за сада најтеже за откривање и за интерпретацију резултата имунохистохемијских бојења, нарочито у цитолошким узорцима у којима за разлику од узорака ткива, често нема довољно малигних ћелија да би се постигао контраст при бојењу. Комбиновањем детекције више маркера тумора заједно могла би се повећати сензитивност наведених тестова [23].

Међутим, оптимизам који се буди мора бити дозиран, с обзиром да генетске алтерације које се догађају врло рано у карциногенези ћелија панкреаса не представљају сигуран доказ да ће се код тог болесника развити инвазивни малигни процес. Такође, генетске промене откривене у столици или у крви могу да буду знак развоја карцинома на другим локацијама, нпр. мутација онкогена *K-ras* у карциному колоректума. Стога се порекло ћелија с откриве-

ном мутацијом мора пажљиво испитати. Нови молекуларни маркери, као што је ткивни инхибитор металопротеиназе (*TIMP-1*) и теломераза, интензивно се проучавају и постоје шансе да ће бити корисни у раној дијагностици карцинома панкреаса [24].

Од осталих серолошких маркера за рану детекцију карцинома панкреаса за сада се као најкориснији показао циркулишући муцин-гликопротеин, који се лучи у крв из малигнома панкреаса. На овој основи заснивају се серолошке анализе, као што су: *CA19.9*, *CAM17.1*, *DuPan2* или *SPan1*. Међутим, постоје и други муцин-секретијући тумори, као што су карцином колоне и оваријума. Због тога, сензитивност и клиничка примена ових серолошких тестова расте, уколико се њихови резултати комбинују с налазима ултразвуком или компјутеризоване томографије. Циљна група за овакву врсту комбиноване ране дијагностике су болесници с болом у трбуху, негативним налазом ендоскопијом, болесници с масом или с цистом у панкреасу (разликовање бенигних од малигних лезија), као и надгледање болесника после хируршке ресекције карцинома панкреаса или хемиотерапије [25].

КЛИНИЧКА ПРЕЗЕНТАЦИЈА

Клинички симптоми и знаци карцинома панкреаса су хетерогени и неспецифични. Најчешћа тегоба код ових болесника је *бол* у епигастријуму, који се шири на обе стране и/или у леђа. Најчешће се јавља код малих карцинома панкреаса (мањи од 2 cm) [25]. Бол је по природи унутрашњи, висцералан, и најчешће се погоршава постпрандијално, због парцијалне или тоталне опструкције панкреасних канала тумором, као и ноћу, у положају супинације, због механичке компресије суседних структура. Бол у леђима се најчешће јавља код захваћености тела и репа панкреаса, што је често праћено инфилтрацијом спланхничког нерва и/или целијачног плексуса и повезано с краћим стопама преживљавања [26].

Жутица такође може бити рани знак. Болесници с болом и жутицом у раном стадијуму с бољом су прогнозом болести [27]. Жутица је прогресивна, типично холестатског типа с предоминантном појавом фракције конјугованог билирубина, алкалне фосфатазе и гама-глутамил-трансферазе у крви. Жутица је праћена типичним пруритусом, тамном мокраћом и ахолијом. Јавља се код 80 посто болесника с карциномом главе панкреаса, нарочито код тумора већих од 2 cm [28]. Жутица и/или бол се јављају код око 90 посто болесника, чак и у групи од 106 болесника с малим карциномом [29].

Губишак у тежини и *шеља* настаје код већине болесника као последица анорексије, повраћања и катаболичких процеса изазваних тумором. Губитак у тежини тела може бити последица малапсорпције масти и/или протеина услед опструкције главног канала панкреаса, што смањује количину излучених ензима панкреаса и узрокује стеатореју. Ови болесници су кандидати за супституциону терапију ензима [29].

Карцином панкреаса се такође може приказати као *дијабетес мелитус*, као епизода *акутног панкреатитиса* [29], с *венском шромбозом* или малигним *шромбофлебитисом* [30], и као *крвављење* из гастроинтестинума, с *психичким поремећајима* и *променама на кожи* [31].

Дијагностика

Међу дијагностичке поступке назване „имицинг“, који нажалост показују највећу сензитивност и специфичност у откривању али већ поодмаклих и неоперабилних лезија панкреаса убрајају се: ултразвук абдомена, колор-доплер-ултразвук, компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција с ангиографијом и венографијом или без њих, магнетска резонанција с холангио-панкреатографијом, ендоскопска ретроградна холангио-панкреатографија, ендоскопска ултрасонографија, флуоро-деокси-гликозна позитронска емисиона томографија и имуносцинтиграфија с радиообележеним моноклонским антителима. У добро увежбаним рукама, за болесника с ресектабилним карциномом панкреаса, ендоскопска ултрасонографија је златни стандард за презентацију, како за откривање, тако и за процену локо-регионалне раширености тумора [33]. Овај метод, који је комплементаран спиралној компјутеризованој томографији или нуклеарној магнетској резонанцији, треба да буде примењен што је пре могуће код болесника с операбилним карциномом панкреаса, пре ендоскопске ретроградне холангио-панкреатографије. Могућност добијања хистолошких узорака ткива тумора, без ризика од расејања малигног ткива, с дијагностичком прецизношћу од преко 90 посто, како за туморе тако и за нодусе, даје овом методу значајну предност у дијагностици тумора. За откривање метастаза у јетри, захваћености локалних лимфних чворова и инвазије крвних судова уобичајено се користи компјутеризована томографија, док се откривање имплантата у перитонеуму врши лапароскопски, компјутеризованом томографијом и/или нуклеарном магнетском резонанцијом, уз интравенски контраст, и прецизно демонстрира захваћеност целијачне и мезентеричних артерија и портне и мезентеричних вена.

За идентификацију високоризичних група болесника, код којих се морају применити стратегије скрининга за откривање болести у раном стадијуму, користе се клинички профили болесника. Препознавање раних симптома и знака може помоћи у детекцији карцинома панкреаса. У неким случајевима симптоми су неспецифични и мање изражени, и на тумор се може посумњати на основу предиспонирајућих фактора. У оквиру наследних синдрома, удружених с карциномом панкреаса, разумно је почети скрининг десет година пре него што је карцином био дијагностикован код првог познатог члана породице, као и у 35-ој години живота код болесника с хередитарним панкреатитисом [34]. Осим молекуларних и серолошких маркера карцинома панкреаса, компјутеризована томографија и ендоскопска

ултрасонографија показују највећу специфичност у откривању и морају бити методи избора у поступку скрининга.

Терапија

Једини потенцијално куративни приступ у терапији карцинома панкреаса јесте хируршки, али у време постављања дијагнозе већина болесника (40 посто) је с већ напредовалом болешћу (захваћеност регионалних лимфних чворова или околних ткива) или с метастатском болешћу (најчешће у јетри), што хирурга у оваквим ситуацијама чини немоћним. Стандардни хируршки захвати у терапији карцинома панкреаса су: класична парцијална панкреатектомија Випл (*Whipple*), за карцином главе панкреаса, и дистална или тотална панкреатектомија, за карцином тела и репа панкреаса. У случајевима већих инфилтрација околних структура морају се применити радикалнији методи: ресекција главе панкреаса с очувањем пилоруса, суптотална или тотална панкреатектомија и панкреатектомија с проширеном ресекцијом регионалних лимфних чворова. До данас није утврђено да је корист ових радикалнијих метода већа од класичних захвата, али је потребно још студија да би се добили коначни резултати [35].

Чак и када је примењен потенцијално терапијски хируршки поступак, локални рецидиви болести су чести и виђају се код више од 50 посто оперисаних болесника [36]. Постооперационо зрачење побољшава локално сузбијање болести и многе мултиинституционе студије се баве проблемом времена преживљавања болесника који су постооперационо подвргнути зрачењу у комбинацији с хемиотерапијом цитостатским средством пет-флуоро-урацилом (*5-FU*) у односу на болеснике код којих је извршена само хируршка ресекција. У студији Групе за туморе гастроинтестинума одабрани су болесници који су подвргнути хируршкој ресекцији и који ће постооперационо примити адјувантну радиотерапију од 40 Gy екстерне дозе, с пет-флуоро-урацилом, као радиосензитивним агенсом (у болусу, једном недељно, током две године). Двогодишње преживљавање болесника с адјувантном терапијом било је 40 посто у односу на 20 посто код болесника са супортивном терапијом [37]. У британској студији упоређена је примена адјувантне хемиотерапије (*FAMM: 5-FU, doxorubicin, mitomycin*) насупрот само хируршке ресекције код болесника с карциномом панкреаса. Средње време преживљавања у првој групи је било 23 месеца насупрот 11 месеци колико је износило за другу групу [38]. Међутим, у обе студије није било разлика у трогодишњем и петогодишњем преживљавању.

Интраоперациона радиотерапија подразумева администрацију терапијске дозе зрачења у току хируршког поступка. Интраоперационом радиотерапијом могуће је тумору предати високе дозе зрачења, уз истовремену редукцију изложености околног здравог ткива, које може бити директно заштићено или операционо померено с места експозиције. За

болесника с ресектабилним карциномом панкреаса, ово побољшава сузбијање болести, као и време преживљавања у неким случајевима. Такође, евидентно је да интраоперациона радиотерапија игра важну палијативну улогу код болесника с нересектабилним карциномом у смањењу бола у трбуху. Стога је оправдано даље проучавати улогу интраоперационе радиотерапије у карциному панкреаса, нарочито као компоненту мултимодалне терапије [39].

Периоперационе компликације после панкреато-дуоденектомије настају код 12-19 посто болесника с карциномом панкреаса и такви болесници нису кандидати за постооперационо адјувантну радио-хемиотерапију [40]. У тим случајевима хемиотерапија се може применити пре панкреато-дуоденектомије.

Радиобиолошко објашњење за преоперационо радио-хемиотерапију је да је она ефективнија у добро оксигенисаном ткиву које није деваскуларизовано хируршком интервенцијом. Такође, овим методом се могу предупредити имплантати ткива тумора у перитонеум. Пилотска студија Центра М. Д. Андерсон показала је да је комбинација преоперационе инфузије пет-флуоро-урацила, хируршке ресекције и интраоперационе радиотерапије одређене дозе сигурна и побољшава локално сузбијање болести [41]. Данашња улога примене само хемиотерапије је ограничена. Дејства пет-флуоро-урацила и његових комбинација (доксорубин, митомин, стрептозацин, цисплатин) су разочаравајућа и наглашавају потребу за новим активним агенсом. Гемцитабин, релативно нови аналог нуклеозида, изгледа да ће бити први агенс који је оправдао очекивана побољшања у времену преживљавања болесника с напредовалим карциномом панкреаса. На основу добијених резултата, гемцитабин је прихваћен као лек првог избора у терапији карцинома панкреаса данас. У току су претклиничке студије о комбинованој примени гемцитабина с *5-FU* и цисплатином, и први резултати су показали да постоји синергизам, што је више него охрабрујуће. Синтетисано је неколико нових агенаса, као што су *ZD1694 (Tomidex, Raltitrexed)* и *LY231514 (MTA - вишесциљни антифолати)*. С обзиром да *5-FU* делује инхибицијом тимидилат-синтазе, што се огледа инхибицијом синтезе *DNK*, ови антифолати, директни инхибитори тимидилат-синтазе, користе се, али с ограниченом ефикасношћу [42].

Осим ефикасности гемцитабина у напредовалим карциномима панкреаса, овај агенс је такође потенцијално радиосензитиван лек. Коришћење радиоактивно обележених моноклоналних антитела, у комбинацији с гемцитабином као радиосензитизером, веома је атрактивно, с обзиром на системску природу овакве терапије (појава удаљених метастаза је ретка). Могући циљни антигени за моноклонална антитела су мутације онкогена *K-ras*, муцински производи и онкогени.

Садашњи напредак у разумевању биологије и молекуларне генетике малигних болести узроковао је појаву нових терапијских приступа, а све у циљу по-

већања специфичности и редукције токсичности терапије. Металопротеиназе су фамилија ензима који су одговорни за деградацију екстрацелулног матрикса у процесу инвазије и метастаза ћелија карцинома, тј. пенетрације у околна ткива, крвне судове и лимфне чворове. Активност металопротеиназе је регулисана локалним инхибиторима металопротеиназе: *ВВ* и *ВАУ*. Резултати треће фазе испитивања примене инхибитора металопротеиназе се очекују [43].

Инхибитори ангиогенезе постају нова класа нецитотоксичне терапије, с циљем редукције пролиферације ћелија тумора, инвазије и метастаза. У овом моменту су инхибитори ангиогенезе, и међу њима моноклонска антитела на *VEGF* (васкуларни ендотелни фактор раста-умножавања) и блокатори рецептора *VEGF* у току екстензивних клиничких студија [44].

Генска терапија карцинома панкреаса, укључујући и замену тумор-супресорске функције гена, користећи ретровирусе или аденовирусе, с дефицијентном репликацијом као векторе за трансфер дивљег типа *p53*, може узроковати драматичне ефекте, како *in vitro*, тако и *in vivo* (супресију раста тумора и повећање сензитивности према конвенционим хемотерапијским средствима). Селективно репликовани аденовирус *ONYX-015* користи се у терапији *p53*-дефицијентних тумора. Тренутно су познати прелиминарни резултати прве фазе студије о интра-туморској инјекцији *ONYX-015* код болесника с нересектабилним карциномом. Према резултатима аутори сугеришу да постоји антитуморска активност, те је друга фаза испитивања планирана [45]. Још један генски терапијски приступ јесте промена делова рекомбинантне *DNK*, која експримише цитокине и лимфокине у циљу модификације имунског одговора на ћелије карцинома. Код животиња с тумором, вакцинација ћелијама карцинома панкреаса, које су генетским инжењерингом измењене да луче интерлеукин-два и гама-интерферон, настаје инхибиција раста тумора. Још један приступ садржи примену високе учесталости мутације онкогена *K-ras* и у карциному. Може се извршити модификација преносног сигнала мутације онкогена *K-ras*, било путем инхибиције синтезе масних киселина, инхибиције трансферазе или интерференцијом с киназама ћелија.

Традиционалним антитуморским терапијским поступцима постигнут је мали прогрес у лечењу карцинома панкреаса и време преживљавања је кратко. Међутим, развијају се нове терапијске стратегије. Потребно још много посла пре увођења ових стратегија у свакодневну праксу, што би свакако побољшало прогнозу болесника с овом болешћу.

ЛИТЕРАТУРА

- Niederhuber JE, Brennan MF, Menck HR. The national Data Base report of pancreatic cancer. *Cancer* 1995;76:1671-7.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer incidence in five continents. Lyon. IARC 1997.
- Warsaw AL, Fernandez-DelCastillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:455-65.
- Flanders TY, Foulkes WD. Pancreatic adenocarcinoma: epidemiology and genetics. *J Med Genet* 1996;33:889-98.
- Howe GR, Jain M, Burch JD et al. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population-based case control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991;47:323-8.
- Andren-Sandberg A. Estrogens and pancreatic cancer. Some recent aspects. *Scan J Gastroenterol* 1986;21:129-33.
- Lacaine F, Houry S, Clough K et al. Is pancreatic tumor growth inhibited by sex steroid hormones? An experimental study in hamster. *Dig Dis Sci* 1986;31:68-70.
- Wong A, Chan A, Arthur K. Tamoxifen therapy in unresectable adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Treat Rep* 1987;71:749-50.
- Leung YK, Jirapinyo P, Lebenthal E et al. Effects of hydrocortison on the maturation of cholecystokinin (CCK) binding and CCK stimulated amylase release in pancreatic acini of neonatal rats. *Pancreas* 1987;2:73-8.
- Goggins M, Kern SE, Offerhouse JA et al. Progress in cancer genetics: lessons from the pancreatic cancer. *Ann Oncol* (10 Suppl) 1999;4:131-5.
- Fernandes E, La Vecchia C, D'Avanzo B et al. Family history and the risk of the liver, gallbladder and pancreatic cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:209-12.
- Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R et al. Analysis of the *pl6* gene (*CDKN2*) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nature Genetics* 1994;8:23-6.
- De Winter JP, Poelen BA, Ten Dijke P et al. DPC4 (*SMAD4*) mediates transforming growth factor beta1 (*TGF-beta1*) induced growth inhibition and transcriptional response in breast tumor cells. *Oncogene* 1997;14:1891-9.
- Hahn SA, Schutte M, Hoque ATMS et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21. *Science* 1996;271:350-3.
- Rosenblum E, Schutte M, Goggins M et al. Tumor suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997;57:1731-4.
- Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by *Rad 51* in mice lacking *BRCA2*. *Nature* 1997;386:804-10.
- Almoquerria C, Shibatta D, Forrester K et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant *K-ras* genes. *Cell* 1988;53:549-54.
- Iguchi H, Sugano K, Fukuyama N et al. Analysis of *K-ras* codon mutation in duodenal juice of patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1996;110:221-6.
- Caldas C, Hahn SA, Hruban RH et al. Detection of *K-ras* mutation in the stool of patients with pancreatic adenocarcinoma and ductal hyperplasia. *Cancer Res* 1994;54:568-73.
- Di Giuseppe JA, Yeo CJ, Hruban RH et al. Molecular biology and the diagnosis and the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *Adv Anat Pathol* 1996;3:139.
- Yamada T, Nakamori S, Ohzato H et al. Detection of the *K-ras* mutation in plasma DNA of patients with pancreatic adenocarcinoma: correlation with clinicopathological features. *Clin Canc Res* 1998;4:1527-32.
- Rall CJN, Yan Y, Graeme-Cook F et al. *K-ras* and *p53* mutation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1996;12:10.
- Zhou W, Sokoll W, Bruzek DJ et al. Identifying markers for pancreatic cancer by gene expression analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:109-12.
- Hiyama E, Kodama T, Shinbara K et al. Telomerase activity is detected in pancreatic cancer but in benign tumors. *Cancer Res* 1997;57:326-31.
- Furukawa H, Okada S, Saisho H et al. Clinicopathologic features of small pancreatic adenocarcinoma: a collective study. *Cancer* 1996;78:986-90.
- Kalser MH, Barkin J, MacIntyre JM. Pancreatic cancer: assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985;56:397-402.
- Modolell I, Guarnier L, Malagelada JR. Vagaries of clinical presentation of pancreatic and biliary tract cancer. *Ann Oncol* (10 Suppl) 1999;10:82-4.
- Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG et al. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 1983;52:346-52.
- Gambill EE. Pancreatic associated with pancreatic carcinoma: A study of 26 cases. *Mayo Clin Proc* 1971;46:174-7.
- Harward TRS, Gren D, Bergan JJ et al. Mesenteric venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1989;9:328-31.
- Ostlere LS, Branfoot AC, Staughton RCD. Cicatricial pemphigoid and carcinoma of pancreas. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:67-8.
- Palazzo L. Imaging and staging of biliary-pancreatic tumors: role of endoscopic and intraductal ultrasonography and guided cytology. *Ann Oncol* (10 Suppl) 1999;10:25-7.
- Legman P, Vignaux O, Dousset B et al. EUS guided fine needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complications assessment. *Gastroenterol* 1997;112:1087-96.
- Evans DB, Abbrusese JL, Rich TA. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer of the Pancreas. Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Lippincott, Philadelphia 1997:1054-87.
- Pedrazzoli S, Di Carlo V, Dionigi R et al. Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreato-duodenectomy in the

- surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter prospectively randomized study. Lymphadenectomy Study Group; Ann Surg 1998;228:508-17.
36. Tepper JE, Nardi G, Suit HD. Carcinoma of the pancreas: Review of the MGH experience from 1903 to 1973. Analysis of surgical failure and implications for radiation therapy. Cancer 1978;37:1519-24.
 37. Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903.
 38. Neoptolemos JP, Kerr DJ. Adjuvant therapy for pancreatic cancer. Br J Surg 1995;82:1012-4.
 39. Zerbi A, Fossati V, Parollini D. Intraoperative radiation therapy adjuvant to resection in the treatment of pancreatic cancer. Cancer 1994;73:2930-5.
 40. Lieberman MD, Kilburn H, Linsley M et al. Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy. Ann Surg 1995;222:63-8.
 41. Staley CA, Lee JA, Cleary KR et al. Preoperative chemioradiation, pancreaticoduodenectomy and intraoperative radiation therapy for adenocarcinoma of the pancreatic head. Am J Surg 1996;117:118-25.
 42. Rich AT. Chemioradiation for pancreatic and biliary cancer: Current

- status of RTOG studies. Annals Oncol (10 Suppl) 1999;4:231-3.
43. Rosemurgy A, Harris J, Langleben A et al. Marimastat a novel metalloproteinase inhibitor in patients with advanced carcinoma of pancreas. Proceedings Am Soc Clin Oncol 1996;A207.
 44. Nelson W. Inhibitors of angiogenesis phase III testing. J Nat Cancer Institute 1998;90:960-3.
 45. Mulvihill SJ, Warren RS, Fell S et al. A phase I trial of intratumoral injection with an E1B-attenuated adenovirus, ONYX-015, into unresectable carcinomas of exocrine pancreas. Proceed Am Soc Med Oncol 1998;A815.

ZORAN ANDRIĆ
KBC "Bežanijska kosa"
Onkološki dispanzer
11 070 Beograd
Tel.: 601-322
E-mail: nikica@email.co.yu

ВЕСТИ

ДАНИ ПРЕВЕНТИВНЕ МЕДИЦИНЕ

Ниш, 26-28. септембар 2001. године

Организација: Институт за заштиту здравља у Нишу, Медицински факултет у Нишу, Српско лекарско друштво - Актив за превентивну медицину у Нишу.

Овогодишњи, 35. по реду, научни скуп „Дани превентивне медицине“ је, као и претходних година, својом тематиком побудио интерес како медицинских, тако и стручњака из других области који својим активностима доприносе превенцији поремећаја здравља.

Главне теме скупа су биле: Здравство и здравствена заштита у процесу транзиције, Унапређење и заштита менталног здравља, Епидемиологија малих болести, Савремени аспекти епидемиологије трансмисионих заразних болести, Здравствени аспекти токсичних материја у животној средини и Дијагностика бактеријских, вирусних и паразитских обољења данас.

На скупу су одржана и „два округла стола“ с темама: Еколошке и здравствене последице бомбардовања Југославије радиоактивном муницијом и Актуелни проблеми бовине спонгиозне енцефалопатије и ефекти на хуману популацију.

Првог дана скупа учесници су на пленарном заседању били упознати с уводним излагањима за сваку од главних тема,

у оквиру којих је, на посебним сесијама, изнесено око 120 десетоминутних реферата. На тему болести ХИВ, која је више од петнаест година у жижи интересовања најшире јавности, своја искуства су изнели како наши тако и стручњаци из неких суседних земаља. Необично је, међутим, што се у уводном реферату у сесији „Сексуално трансмисивне болести (AIDS у СР Југославији, преглед за период 1985-2000)“ за ову болест користио термин кога нема у југословенској медицинској терминологији, као ни у легислативним актима који се односе на заразне болести!

Значајан интерес учесника је побудила тематика „округлих столова“, како својом актуелношћу, тако и документованим излагањима уводничара, стручњака из Војномедицинске академије, Института у Винчи, као и с Медицинских односно Ветеринарских факултета у Новом Саду и Београду.

Осим учесника из Југославије, скупу су, са својим рефератима присуствовали гости из Босне и Херцеговине, Бугарске, Републике Српске, Словачке, а најбројнији су били учесници из Македоније, који су изложили преко двадесет реферата.

Радни језици Симпозијума били су српски и енглески.

Одржавање овог успелог научног скупа помогли су Министарство за науку, технологије и развој Републике Српске, Министарство за здравље и заштиту животне околине Републике Српске и Скупштина града Ниша.

С. Ј.

САВРЕМЕНА ЗНАЊА О МИКОПЛАЗМАМА

Вера МИЈАЧ-ВАСИЉЕВИЋ, Слободанка ЂУКИЋ-ИВАНЧЕВИЋ,

Наташа ОПАВСКИ, Лазар РАНИН

Институт за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Микоплазме су по величини најмање бактерије од значаја у медицини. Оне се разликују од осталих бактерија јер немају зид, не боје се по Граму, полиморфног су изгледа и резистентне су на деловање бета-лактамских антибиотских средстава. У састав мембране ћелије улази холестерол, што је јединствено својство међу прокариотама. Микоплазме расту само на специјално обогаћеним подлогама, о чему треба водити рачуна приликом дијагностичког поступка. Мали број врста микоплазми изазива инфекције код људи. Једина стриктно патогена врста је *Mycoplasma pneumoniae*, док остале изазивају опортунистичке инфекције. Неке врсте микоплазми чине део нормалне флоре урогениталног тракта. Патогенетски механизми у инфекцијама изазваним микоплазмама још нису у потпуности разјашњени. У терапији обољења најбољи ефекат постиже се применом тетрациклина и макролидних антибиотских лекова. Резистенција на препарате тетрациклина је ретка појава. **КЉУЧНЕ РЕЧИ:** микоплазме, инфекција, терапија. (СРП. АРХ. ЦЕЛОК. ЛЕК.)

Микоплазме су најмање бактерије које се разликују од осталих микоплазми по томе што су то ћелије без зида. Генетски и морфолошки су најједноставнији организми способни за самосталну репродукцију. Први пут су изоловане из секрета трахеје телета оболелог од плеуропнеумоније 1898. године [1].

Према таксономији Тилија и сарадника, из 1993. године, микоплазме су сврстане у дивизију *Tenericutes* (бактерије без зида), класу *Mollicutes*, ред *Mycoplasmatales* и фамилију *Mycoplasmataceae* [2]. Ову фамилију чине два рода: *Mycoplasma* (92 врсте) и *Ureaplasma* (6 врста). Од медицинског значаја је само 13 врста из рода *Mycoplasma* и једна врста из рода *Ureaplasma*. Назив микоплазме се колоквијално користи за припаднике оба рода.

Морфологија и физиологија

Грађа микоплазми је врло једноставна. Оне су полиморфног изгледа, због недостатка зида, и јављају се у виду сферичних, кокоидних, диплококних и филamentозних облика. Просечна величина износи око 0,3 μm . Мембрана ћелије је, посматрана електронским микроскопом, триламелне грађе и ограничава гранулисану цитоплазму с рибозомима и нуклеоидом. Извесне врсте микоплазми издуженог су изгледа, са згуснутим зонама цитоплазме на половима организма, које се називају терминалне структуре [3]. Споменуте врсте су покретне и адхеришу за ћелије и друге супstrate.

Грађа мембране ћелије

Мембрана ћелије микоплазме је липопротеинске природе и сличне је грађе осталих прокариота. Садржи 30-40 посто протеина, 50-60 посто липида и 10-15 посто полисахарида. Овај однос може варирати у зависности од састава медијума и старости културе - количина липида се повећава са старошћу културе. Састав протеина мембране је углавном константан.

Липиди који улазе у састав мембране ћелије су неутралне масти, фосфолипиди, гликолипиди и холестерол. Заступљеност ових елемената варира у зависности од врсте: код *M. hominis* доминирају холестерол и фосфолипиди, код *M. pneumoniae* холестерол, фосфолипиди и гликолипиди, а код уреаплазми холестерол, фосфолипиди и диацилглицерол [4, 5]. Кисели фосфатиди су заступљени у мембрани ћелије свих микоплазми. Микоплазме садрже у мембрани холестерол, који је неопходан у медијуму за раст, што је универзално својство међу прокариотима. По заступљености холестерола у мембрани, микоплазме су сличне сукариотским ћелијама. Оне могу живети и на подлогама с малом концентрацијом холестерола, када се знатно смањује његов садржај у мембрани [6]. Масне киселине су неопходне компоненте мембране. Све до сада испитане врсте микоплазми их не могу синтетисати, па су неопходне у медијуму. Протеини мембране микоплазме различито делују: омогућавају синтезу протеина зида ћелије и капсуле, одржавају осмотски притисак, остварују функцију рецептора, транспортних протеина, ензима и др. По грађи, они се разликују у односу на остале бактерије.

Протеини модификовани масним киселинама заступљенији су у односу на друге врсте бактерија (има их три пута више него код *E. coli*). Разликују се две групе протеина мембране: структурни и периферни. Структурни протеини су уграђени у слој липида који обезбеђује хидрофобне интеракције и могу се издвојити само деструкцијом или денатурацијом мембране ћелије. Периферни протеини су лабаво везани за површину липидних структура и једноставно се ослобађају већ при промени киселости (pH) медијума [7].

Микоплазме су без класичног зида ћелија, грађеног од пептидогликана [8]. Извесне врсте, као *M. hominis*, *M. pneumoniae* и *U. urealyticum*, стварају капсу-

лу, што зависи од услова спољашње средине и од соја микоплазми. Капсулу граде кисели полисахариди и липиди, а састав варира у зависности од врсте, каткад и од соја. Капсула *M. mycoides ssp. mycoides* је грађена од галактана и галактозе, *M. dispar* од полимера галактуронске киселине, а *M. mycoides ssp. capri* од глукана, полимера гликозе [4]. Капсуле бактерија играју првенствено заштитну улогу, јер онемогућавају фагоцитозу [9], а код неких врста омогућавају адхеренцију. Капсула микоплазми, међутим, нема оваква својства [10, 11]. Код неких микоплазми капсула је имуногена и делује токсично на сукариотске ћелије.

Геном микоплазми

Величина генома бактерија износи до 13000 kbp [12]. Геном микоплазми је знатно мањи, од 600 до 800 kbp, зависно од врсте: код *M. genitalium* 600 kbp, а код *M. pneumoniae* 800 kbp [13]. Проценат парова G-C је мањи од 30 мола посто, изузев *M. pneumoniae*, чији је проценат мола 41 [13]. Значајан део генома одговоран је за кодирање рибозомских протеина.

Биохемијским, физиолошким и имунолошким методима је утврђена појава хомологије гена међу различитим врстама микоплазми, нпр. између *M. pneumoniae* и *M. genitalium* [14]. Установљено је да постоји висока хомогеност гена међу различитим сојевима *M. pneumoniae* [4], а да су варијације гена честе код *M. hominis* [4].

Рибозоми микоплазми

Рибозоми микоплазми подсећају на суббактеријске, по коефицијенту седиментације од 70s и 3 rRNA (5s, 16s и 23s) [4]. Код *M. capricolum* у састав рибозома улази 50 врста протеина [15]: 30 гради 50s субјединицу, а 21 гради 30s субјединицу. Број рибозома код микоплазми је мањи него код других бактерија, што се доводи у везу са знатно споријим растом микоплазми на храњивим подлогама.

Покретљивост микоплазми

Бактерије се крећу најчешће помоћу флагела и аксијалних филамената (спирохете). Најређи вид кретања је тзв. пузајуће кретање (*gliding*) код извесних бактерија из класе *Mollicutes* [1] и фототрофних бактерија [16, 17]. Од сто врста микоплазми, према досадашњим сазнањима, само је пет врста покретно: *M. pulmonis*, *M. pneumoniae*, *M. gallisepticum*, *M. genitalium* и *M. mobile*. За разлику од осталих, „покретне“ микоплазме су типичног облика флаше, с уочљивим терминалним структурама у ужим деловима ћелије. Терминалне структуре *M. pulmonis* називају се дршкама, јер чак више пута премашују дијаметар ћелије [17]. *M. gallisepticum* је крушкастог изгледа с уочљивим терминалним структурама на једном полу, док је *M. pneumoniae* издуженог предњег дела, с терминалном структуром и проширеним телом. *M. genitalium* је по изгледу слична *M. pneumoniae*. Изглед облика флаше и терминалне структуре су главне одлике покретних микоплазми. Код свих покрет-

них микоплазми, осим *M. pulmonis*, откривени су цитоскелетни елементи, којих нема код других припадника рода [16]. У цитоплазми *M. pneumoniae* периодично се запажају испругане структуре [18], што према извесним ауторима представља паралелно оријентисане микрофиламенте актина [16]. Код сукариота актин и њему слични протеини омогућавају покрете, па се поставило питање да ли слични протеини постоје и код микоплазми. Према једној студији [16], електронском микроскопијом је код *M. pneumoniae* утврђена структура морфолошки слична актину, и то алфа-актину зеца, што је потврђено имунолошким реакцијама с антителима против актина. Дводимензионом електрофорезом у гелу [19], међутим, ови подаци нису потврђени. Све микоплазме које се крећу, као и неке „непокретне“, способне су да се причврсте за различите површине: стакло, пластику, живе ћелије (еритроцити, макрофагне ћелије, сперматозоиди, ћелије јајовода, ћелије у култури и др.) [16]. Код покретних микоплазми терминалне структуре су одговорне и за адхеренцију и за кретање. Код *M. pneumoniae* и *M. genitalium* у зонама око терминалних структура налази се површински омотач [20]. Овај омотач је означен као протеин P-1 код *M. pneumoniae* и омогућава адхеренцију за епителне ћелије респирационог система. Протеин P-1 налази се у великој концентрацији на полу ћелије с терминалном структуром, док је у осталим деловима у знатно мањој количини [21]. Хомологи протеин постоји и код *M. genitalium* и назива се протеин MgPa [22], а слични протеини су откривени и код осталих покретних микоплазми. Покретне микоплазме се крећу, тј. „пузе“, само по стаклу или пластици, на месту контакта чврсте и течне фазе (нпр. стакло и бујон). Током пузања организам се приљуби целом површином за подлогу, а престанком контакта с површином губи се и покретљивост. У суспензији, нпр. при контакту с ваздухом или на чврстим подлогама, микоплазме постају непокретне (изузев *M. mobile*, која је покретна на чврстим подлогама). Кретање зависи од температуре средине и јавља се само при оптималној температури за култивисање одговарајуће врсте микоплазми. Утврђено је да *M. mobile* може да „пузи“ по живим ћелијама [16], што вероватно важи и за остале покретне микоплазме, али услед споријег кретања и посебних захтева у погледу температуре, оно још није доказано. Код *M. mobile* кретање је хемотактичко према градијенту концентрације гликозе и аргинина. Најбрже се креће *M. mobile*, 4-11 пута брже од *M. pneumoniae*, а затим *M. pulmonis*, 45 пута брже од *M. genitalium* и 100 пута брже од *M. gallisepticum*. Састав медијума изгледа да знатно не утиче на способност микоплазми да се крећу, уколико су у медијуму обезбеђени извор енергије и оптимални услови за раст. Једино је екстракт квасца есенцијалан за кретање, јер покретљивост престаје један сат после уклањања квасца из храњиве подлоге. Кретање зависи и од старости културе: што је култура старија, ниво метаболичке активности је нижи, па са ста-

рошћу културе покрети постају све успоренији. Иако се микоплазме sporo крећу, овај процес није пасиван и захтева утршак енергије створене у ћелији.

Покретљивост микоплазми свакако доприноси степену патогености микоплазме, те су све покретне микоплазме патогене за човека или за животиње. Ове микоплазме паразитирају у респирационом и урогениталном систему домаћина, а кретање им омогућава да лакше допру до ћелија, пенетришу кроз мукус и заузимају просторе међу ћелијама домаћина, где су заштићене од имунског одговора. Покретљивост је само једна од особина која доприноси патогености, јер и бројне непокретне микоплазме показују патогени потенцијал.

Особености при микробиолошком култивисању

Микоплазме су врло изборљиви организми и могу да живе само на специјално обогаћеним подлогама. Микоплазме захтевају велики број аминокиселина у подлози услед лимитиране биосинтетске способности, затим масти и нуклеотиде. Енергију стварају гликолизом или оксидацијом пирувата до ацетата. Највећи број врста су факултативни анаероби [8, 23]. Иврсне врсте енергију стварају разградњом аргинина до амонијака. Код уреоплазми механизам стварања енергије није јасан. Оне показују високу активност уреазе [23] и уреа из подлоге поспешује њихов раст. Могуће је да је хидролиза уреје код ових организама у вези са стварањем АТФ [24].

Храњиве подлоге за култивисање микоплазми садрже пептонску воду, екстракт квасца, серум животиња, натријум-хлорид и др. Пептонска вода је извор полипептида, дипептида и аминокиселина, док серум садржи липиде, неорганске јоне, шећер и уреју. Екстракт квасца није неопходан за све врсте, али стимулише њихов раст (умножавање) [25]. Натријум-хлорид регулише осмоларитет медијума. Пре употребе неопходно је тестирати квалитет подлоге, јер варирање извесних компоненти може знатно утицати на храњивост [25]. Битан фактор је одржавање оптималне киселости (pH) медијума. *Mycoplasma pneumoniae* расте оптимално при pH 7,8, *M. hominis* при неутралном pH, а *U. urealyticum* у благокиселој средини, pH око 6. Оптимална температура за раст микоплазми је 35-37°C. Највећи број врста микоплазми захтева услове повећане концентрације угљен-диоксида, што треба имати у виду приликом засејавања материјала на чврсте храњиве подлоге. Трајање инкубације је различито: за *M. pneumoniae* преко четири недеље, а за гениталне микоплазме 7-8 дана. На чврстим подлогама микоплазме стварају колоније величине 0,1-1 mm, док уреоплазме формирају колоније мање од 0,1 mm. Оне се испитују помоћу лупе или чешће светлосним микроскопом, при увећању 30-100 пута. Колоније су типичног изгледа „јајета на око“, због гушћег раста микоплазми у центру који је издигнут у односу на шири периферни део. Постоје различити комерцијално доступни медијуми за култивисање микоплазми.

Антигенске варијације

Микоплазме су, упркос малом геному, адаптиране на разне неповољне услове у спољашњој средини и успешно одолевају механизмима одбране домаћина [26]. Промењивост антигена с површине, односно варијације антигена омогућавају им такву „отпорност“ према имунском систему домаћина. Сматра се да микоплазме поседују висок потенцијал мутација и да оне настају у кратким временским размацима, чак током стварања једне колоније. Механизам настанка варијабилности антигена код микоплазми још увек није објашњен.

Појава варијација антигена највише је проучавана код *M. hyorhinis* (изазивач инфекција код свиња) [27], али се оне налазе и код микоплазми које изазивају болести код људи. Једном студијом је показано да је сој *M. hyorhinis*, после више пасажа, постао резистентан на деловање специфичних антитела која инхибишу раст ове бактерије, да би се касније у следећим генерацијама та осетљивост поново успоставила [26]. *U. urealyticum* поседује површинске протеине специфичне за сојеве, чији епитопи показују висок степен хетерогености [28]. Слична појава се јавља и код *M. pneumoniae*, где је доказана и појава високо фреквентних мутација у генима одговорним за цитоадхеренцију [29].

МИКОПЛАЗМЕ КОЈЕ ИЗАЗИВАЈУ ИНФЕКЦИЈЕ КОД ЉУДИ

Микоплазме које су изоловане код људи најчешће представљају део нормалне флоре бактерија у орофаринксу или урогениталном систему. У усној дупљи се налазе *M. salivarium* и *M. orale* код 84 посто здравих испитаника [30]. *Mycoplasma buccale*, *M. faucium*, *M. primum*, *M. fermentans*, *M. hominis* и *U. urealyticum* ређе се изолују са слuzница здравих особа. *M. hominis* и *U. urealyticum* изазивају опортунистичке инфекције урогениталног система. Због значајних нутриционих потреба, апатогеност микоплазми треба пажљиво интерпретирати. Могуће је да због изборљивости у погледу храњивих састојака у подлози за култивисање, изолација ових организама не буде увек успешна.

Mycoplasma pneumoniae

То је једина стриктно патогена врста микоплазми. Изолована је први пут 1930. године. Изазива обољења респирационог система, трахеобронхитис и атипичну пнеумонију. *Mycoplasma pneumoniae* је најчешће филаментозног облика, величине око 0,3 μ m. Старост културе утиче на изглед организама - у младим културама ћелије су округласте, затим филаментозне, а у старијим културама попримају асиметричне облике [30]. Филаментозни облици се налазе *in vivo*. Терминални крај филаментозног облика је зашиљен, а чине га терминалне структуре различитих функција, од којих су најбитније омогућавање кретања и адхеренција *M. pneumoniae* [31]. Терминалне структуре учествују и у репликацији,

која се врши бинарном фисијом, а почиње с краја на коме је терминална структура. Последње студије показују да *M. pneumoniae* може преузимати гвожђе [32] везивањем лактоферина из секрета мукозе. Какав је значај споменутог за вируленцију *M. pneumoniae* није познато, али је способност преузимања гвожђа, од лактоферина или трансферина, особина свих патогених микоплазми [30].

У патогенези инфекција изазваних *M. pneumoniae*, најзначајничу улогу играју три фактора: способност адхеренције за епителне ћелије респирационог система, изазивање локализованог општећења епитела и претерано агресиван или неадекватан имунски одговор домаћина.

Мукоцилијарни апарат представља прву линију одбране респирационог система. Адхеренција *M. pneumoniae* омогућава колонизацију у респирационој систему и одупирање „чишћењу“ од стране цилијарног апарата. Сојеви који немају способност адхеренције нису патогени [30, 32, 33]. *Mycoplasma pneumoniae* адхерише терминалним структурама за трепљасте епител. Више протеина на површини мембране изнад терминалне структуре учествује у процесу адхеренције. Најбоље проучен и од највећег значаја је протеин *P-1*, који је распрострањен дуж целе мембране ћелије, али је најгушће локализован у пределу терминалне структуре [30, 34]. У адхеренцији учествују и други протеини, чије се одстрањивање манифестује губитком способности цитоадхеренције. Способност адхеренције *in vitro* спонтано се губи и поново успоставља, а губитак је праћен конформационим променама протеина на површини [30]. Да ли ова појава настаје током инфекције, није познато. Конформационим променама се мења антигеничност, што би могло доприносити појави клиценоштва услед непрепознавања измењених антигенских детерминанти од стране имунског система домаћина.

После адхеренције *M. pneumoniae* за респирациони епител настају локализоване деструкције и смрт ћелија, уз дисфункцију цилијарног апарата, што је потврђено електронском микроскопијом [30] и клиничким студијама. Механизам настанка ових промена није познат. Продукти метаболизма *M. pneumoniae*, водоник-пероксид и супероксидни анјон, могу оштетити ћелије. И неспецифични и специфични имунски механизми играју улогу у заштити од инфекције *M. pneumoniae*. Специфична антитела играју улогу у заустављању инфекције и налазе се у крви оболелих и рековалесцентних особа [35]. Она делују као опсонини и као активатори класичног пута комплемента. Споменута антитела штите од реинфекције, што је потврђено преносом специфичног имунитета серумом код хрчкова [30]. Титар специфичних антитела *IgA* у респирационом секрету је у значајној корелацији са заштитним имунитетом, више него титар антитела *IgG* у серуму [36]. Имуни-тет посредован ћелијама није детаљно изучаван у инфекцијама изазваних *M. pneumoniae*. У експериментима на хрчковима с дефектним имунитетом ће-

лија уочена је перзистенција инфекције [30], али и знатно мањи запаљењски одговор у плућима, с мањим општећењем ткива. Антигени *M. pneumoniae* делују митогено и могу изазивати касну преосетљивост. То доводи до појаве екстрапулмоналних компликација код особа оболелих од пнеумоније, које су последица имунских поремећаја, а не дисеминације самих организама.

Mycoplasma hominis

Први пут је изолована 1937. године из апсцеса Бартолинијеве жлезде [30]. Кокоидног је облика, дужине 0,3-0,7 μm и пречника 0,4 μm . *Mycoplasma hominis* разграђује аргинин [37].

Mycoplasma hominis је део нормалне флоре урогениталног система човека, а може бити узročник различитих опортунистичких инфекција - пијелонефритиса, салпингитиса, постпартусне и постабортусне грознице и др. [37]. Ретко може узроковати и екстрагениталне инфекције [2, 38] и то: септикемију, инфекције зглобова, централног нервног система, респирационе инфекције и инфекције рана, после трансплантације плућа [39] и после уградње вештачких залистака у срцу, нарочито су честе инфекције ране стернума, а већина оболелих особа у стању је имunosупресије. Забележени су и случајеви артритиса код болесника с хипогамаглобулинемијом.

У патогенези обољења изазваних *M. hominis* играју улогу различити механизми. *Mycoplasma hominis* адхерише за еритроците и друге еукариотске ћелије. Адхеренцију омогућавају површински протеини од 108 и 31 kDa , али и други протеини. Њиховим разлагањем под дејством протеолитичких ензима губи се адхезивна способност. Моноклонска антитела на споменуте протеине инхибишу адхеренцију *M. hominis*.

Полни хормони утичу на колонизацију микоплазми гениталног система код животиња. Естрадиол поспешује перзистенцију *M. hominis* и асцендентно ширење инфекције, док прогестерон показује супротно дејство. *Mycoplasma hominis* не изазива цитопатогени ефекат у култури ћелија јајовода или трахеје [40], али извесни сојеви доводе до дисфункције цилијарног апарата. Могуће је да је то последица амонијака и других продуката метаболизма и ензима које ствара *M. hominis* (фосфолипаза, аминоксептидаза) [37]. Антигенски се *M. hominis* веома разликује од осталих припадника рода *Mycoplasma*, а најсличнији су *M. fermentans*, *M. salivarium* и *M. buccale*. Антигенски полиморфизам у оквиру врсте такође је изражен.

Mycoplasma genitalium

Први пут је изолована 1980. године из бриса уретре мушкараца с негоноричним уретритисом. *Mycoplasma genitalium* је кокоидно-флашколиког изгледа, с трослојном мембраном ћелије и терминалним структурама на оба пола организма. Покретна је и

креће се најчешће у круговима у смеру кретања ка заљке на сату. Разграђује гликозу, а аргинин и уреу не разграђује [1, 2]. Оптималано расте на температури 37°C, у атмосфери с азотом и 5-процентним угљен-диоксидом. Геном је око 600 kbp и један је од најмањих међу прокариотама [41]. Ген за адхезивни протеин је клониран и показује знатну хомологију с адхезивним молекулом P-1 *M. pneumoniae*.

Mycoplasma genitalium се може изоловати из респирационог и урогениталног система, али тумачење њеног налаза представља дијагностички проблем [42], јер се често изолује код здравих особа. Изолована је и код болесника са сидом [2].

Mycoplasma fermentans

Први пут је изолована 1950. године из урогениталног система мушкараца [2]. *Mycoplasma fermentans* често се изолује код болесника са сидом, али и код HIV-негативних болесника у различитим акутним стањима [2, 43]. Да ли *M. fermentans* може изазвати болести људи, или је њен налаз код оболелих особа само случајна појава, захтева опсежнија испитивања. Ова микоплазма је чест контаминант култура ћелија.

Ureaplasma urealyticum

Први пут је изолована 1954. године из уретре мушкараца с негонорейним уретритисом. Од микоплазми се разликује по способности разградње уреје. Сматра се да је процес разградње уреје у вези са стварањем енергије [2, 8, 23]. Ћелије *U. urealyticum* су овоидне [2], распоређене појединачно или у паровима. У старијим културама налазе се полиморфни облици. *Ureaplasma urealyticum* је непокретна, оивичена мембраном дебљине 7,5-10 nm и екстремембранским омотачем дебљине 20-30 nm, кога чине кратки пили. Мембрана уреаплазми садржи 1-7 посто шећера у облику липогликана, слободне масне киселине и холестерол и фосфолипиде [30].

Ureaplasma urealyticum део је нормалне флоре гениталног система жена и мушкараца, а њена појава зависи од старости, сексуалне активности и социоекономског статуса. Чешће се изолује код особа у фази репродукционе зрелости. Узрочник је негонорейног уретритиса мушкараца. Доприноси настанку калкулозе мокраћних путева, али у мањој мери него остале уреаза-позитивне бактерије. Ређе може узроковати простатитис и епидидимоорхитис. Код жена *U. urealyticum* може узроковати уретритис и циститис [2], инфекције усходних гениталних путева и постпартусну или постабортусну грозницу [44]. Улога у настанку превременог порођаја или побачаја није доказана, иако постоје чињенице које иду у прилог овој тврдњи [1, 2, 45]. Инфекције неонатуса изазване *U. urealyticum* су веома ретке и јављају се код деце са смањеном тежином тела на рођењу или другим предиспонујућим фактором [46].

Важну улогу у патогенези инфекција изазваних *U. urealyticum* игра адхеренција за епител и стварање метаболичких продуката са штетним деловањем на

ћелије домаћина. *Ureaplasma urealyticum* добро адхерише за еритроците и друге сукариотске ћелије помоћу липагликана на мембрани. Доказано је да су амонијак и други токсични продукти одговорни за смањену активност цилија репродуктивног система крава [30]. Водоник-пероксид је вероватно одговоран за лизу еритроцита [2]. *Ureaplasma urealyticum* ствара протеазу IgA, што доприноси патогености. Полни хормони (естрадиол) олакшавају колонизацију и тиме утичу на патогенезу инфекција репродуктивног система.

ЛИТЕРАТУРА

1. Djukić S. Mycoplasmataceae. U: Djurković-Djaković O, Jovanović T, Jevtović (ured.). Perinatalne infekcije. Velarta, Beograd 1995;96-102.
2. Koneman E, Allen S, Janda W et al. (eds.). Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Lippincott, Philadelphia 1997;857-92.
3. Carson J, Ping-Chuan Hu, Collier A. Cell structural and functional elements. In: Maniloff J (ed). Mycoplasmas. AMS, Washington DC 1992;63-73.
4. Rosenbuch R, Minion C. Cell envelope: morphology and biochemistry. In: Maniloff J (ed). Mycoplasmas. AMS Press, Washington DC 1992;73-9.
5. De Cruyff B, Demel RA, van Deenen LL. The effect of cholesterol and epicholesterol incorporation on the permeability and on the phase transmission of intact *Acholeplasma laidlawii* cell membranes and derived liposomes. Biochim Biophys Acta 1972;255:331-47.
6. Le Grimellec C, Cardinal J, Giocondi MC et al. Control of membrane lipids in *Mycoplasma gallisepticum*: effect on lipid order. J Bacteriol 1981;146:155-62.
7. Neeman Z, Kahane I, Razin S. Characterization of the mycoplasma membrane proteins. II Solubilization and enzyme activities of *Acholeplasma laidlawii* membrane proteins. Biochim Biophys Acta 1971;249:168-76.
8. Karakašević B. Mycoplasmataceae i L-oblici bakterija. U: Karakašević B (ured.). Mikrobiologija i parazitologija. Medicinska knjiga, Beograd 1987;961-9.
9. Mims C, Playfair J, Roitt I Et al (eds). Medical Microbiology. Mosby, London 1998.
10. Green F, Hanson RP. Ultrastructure and capsule of *Mycoplasma meleagridis*. J Bacteriol 1973;116:1011-8.
11. Wilson MH, Collier AM. Ultrastructural study of *Mycoplasma pneumoniae* in organ culture. J Bacteriol 1976;125:332-9.
12. Su CJ, Baseman BJ. Genome size of *Mycoplasma genitalium*. J Bacteriol 1990;172:4705-7.
13. Razin S, Freudt EA. The mycoplasmas. In: N. R. Krieg, J.G.Holt (ed). Bergeys Manual of Systemic Bacteriology. Vol. 1. Williams-Wilkins, Baltimore 1984;740-93.
14. Razin S. Molecular biology and genetics of mycoplasmas (Mollicutes). Microbiol Rev 1985;49:419-55.
15. Kawauchi Y, Mutto A, Osawa S. The protein composition of *Mycoplasma capriolum*. Mol Gen Genet 1982;188:7-11.
16. Kirchoff H. Motility. In: Maniloff J (ed). Mycoplasmas. ASM Press, Washington 1992;289-309.
17. Nelson JB, Lyons MJ. Phase-contrast and electron microscopy of murine strain of mycoplasma. J Bacteriol 1965;90:1750-63.
18. Wall F, Pfister Somersom N. Freeze-fracture confirmation of the presence of a core in the specialized tip structure of *Mycoplasma pneumoniae*. J Bacteriol 1983;154:924-9.
19. Rodwell A, Rodwell S, Archer D. Mycoplasmas lack a protein which closely resembles alpha-actin. FEMS Microbiol Lett 1979;5:235-8.
20. Hu P, Cole R, Huang J et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection: role of a surface protein in the attachment organelle. Science 1982;216:313-5.
21. Feldner J, Gobel U, Bredt W. *Mycoplasma pneumoniae* adhesin localized to tip structure by monoclonal antibody. Nature 1982;298:765-7.
22. Hu P, Schaper U, Collier A et al. A *Mycoplasma genitalium* protein resembling the *Mycoplasma pneumoniae* attachment protein. Infect Immun 1987;55:1126-31.
23. Taylor-Robinson D. Mycoplasma and Ureaplasma. In: Murray P, Baron E, Pfaller M et al (eds). Manual of Clinical Microbiology. ASM Press, Washington DC 1995;652-62.
24. Masover GK, Razin S, Hayflick L. Localization of enzymes in *Ureaplasma urealyticum* (T-strain mycoplasma). J Bacteriol 1977;130:297-302.
25. Miles R. Cell nutrition and growth. In: Maniloff J (ed). Mycoplasmas. ASM Press, Washington DC 1992;23-41.
26. Wise K, Yogev D, Rosengarten R. Antigenic variation. In: Maniloff J

- (ed). Mycoplasmas. ASM Press, Washington DC 1992;473-91.
27. Gois M, Kuksa F, Franz J et al. The antigenic differentiation of seven strains of *Mycoplasma hyorhinis* by growth-inhibition, metabolism-inhibition, latex-agglutination, and polyacril-amide-gel-electrophoresis tests. *J Med Microbiol* 1974;7:105-15.
 28. Watson HL, Blalock DK, Cassell GH. Variable antigens of *Ureaplasma urealyticum* containing both serovar-specific and serovar-cross-reactive epitopes. *Infect Immun* 1990;58:3679-88.
 29. Krause DC, Leith DK, Baseman JB. Reacquisition of specific proteins confers virulence in *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun* 1983;39:830-6.
 30. Krause D, Taylor-Robinson D. Mycoplasmas which infect humans. In: Maniloff J (ed). *Mycoplasmas*. ASM Press, Washington DC 1992;417-45.
 31. Collier AM, Clyde WA. Relationships between *Mycoplasma pneumoniae* and human respiratory epithelium. *Infect Immun* 1971;3:694-701.
 32. Tryon V, Baseman JB. The acquisition of human lactoferrin by *Mycoplasma pneumoniae*. *Microb Pathog* 1987;3:1-7.
 33. Hyman H, Yogev D, Razin S. DNA probes for detection and identification of *Mycoplasma pneumoniae* and *genitalium*. *J Clin Microbiol* 1987;25:!!!!!!
 34. Hu PC, Cole RM, Huang YS et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection: role of a surface protein in attachment organelle. *Science* 1982;216:313-5.
 35. Bredt W. Phagocytosis by macrophages of *Mycoplasma pneumoniae* after opsonization by complement. *Infect Immun* 1975;12:694-5.
 36. Fernald GW. Humoral and cellular immune responses to mycoplasmas. In: Tully JG, Whitcomb RF (eds). *The Mycoplasmas*. Vol 2. Academic Press, Orlando Fla 1989;399-423.
 37. Per-Anders M. *Mycoplasma hominis* - a neglected human pathogen. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2(4):303-8.
 38. Olson L, Remshaw C, Shane S et al. Successive synovial *Mycoplasma hominis* isolates exhibit apparent antigenic variation. *J Infect Immun* 1991;59(9):3327-9.
 39. Steffensen D, Dummer J, Granic M et al. Sternotomy infections with *Mycoplasma hominis*. *Ann Intern Med* 1987;106:204-8.
 40. Swenson C, Banks J, Schachter J. Organ culture studies with *Mycoplasma hominis*. *Sex Transm Dis* 1983;10(suppl):355-8.
 41. Coiman SD, Hu PC, Litaker W et al. A physical map of *Mycoplasma genitalium*. *Mol Microbiol* 1990;4:683-7.
 42. Thomsen AC. Mycoplasmas in humane pyelonephritis: demonstration of antibodies in serum and urine. *J Clin Microbiol* 1978;8:197-202.
 43. Lo SC, Dawson MS, Newton PB et al. Association of the virus-like infectious agent originally reported in patients with AIDS with acute fatal disease in previously healthy non-AIDS patients. *Am J Trop Med Hyg* 1989;41:364-76.
 44. Williams C, Okada D, Marshall J et al. Clinical and microbiologic risk evaluation for post-cesarean section endometritis by multivariate discriminant analysis: Role of intraoperative mycoplasma, aerobes and anaerobes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(4):967-74.
 45. Gauthier D, Meyer W, Bieniarz A. Expectant of membranes with alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(2):586-90.
 46. Ollikainen J, Hiekkaniemi H, Korppi M et al. *Ureaplasma urealyticum* cultured from brain tissue of preterm twins who died of intraventricular hemorrhage. *Scand J Infect Dis* 1992;29:34-6.

VERA MIJAČ-VASILJEVIĆ
INSTITUT ZA MIKROBIOLOGIJU I
IMUNOLOGIJU
MEDICINSKI FAKULTET
11000 BEOGRAD, Dr Subotića 1
Tel.: 685-961, 670-041

ВЕСТИ

ТРИДЕСЕТОСМА КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА И ПЕТНАЕСТИ СТРУЧНИ САСТАНАК МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА - ТЕХНИЧАРА ОНКОЛОШКИХ ИНСТИТУЦИЈА РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ Београд, 8-9. новембар 2001. године

У организацији Института за онкологију и радиологију Србије и Канцеролошке секције Српског лекарског друштва, традиционални годишњи састанак канцеролога је одржан по 38. пут.

Учеснике су поздравили председник Канцеролошке секције Српског лекарског друштва др Зора Нешковић-Константиновић, директор Института за онкологију и радиологију Србије доц. др Ненад Боројевић, потпредседник Владе Србије проф. др Жарко Кораћ, продекан Медицинског факултета у Београду проф. др Снежана Симић, помоћник директора Института за здравствену заштиту Србије „Милан Јовановић-Батут“ др Славенка Јанковић, директор Института за онкологију “Сремска Каменица” проф. др Душан Јовановић и председник Интересне групе медицинских сестара Југославије Верица Мирковић.

Радни део скупа је почео веома запаженим предавањем др Барбаре Вех-Шмит (*Barbara Veh-Schmidt*), консултанта СЗО, под називом „*Palliative care: more than a competent care for the terminally ill patient only - a concept*“.

У оквиру главне теме ове Канцеролошке недеље “Мулти-модални приступ лечењу одмаклог карцинома ректума” одржано је више уводних предавања, која су се односила на све аспекте овог проблема - дијагностику, различите модалитете лечења, као и преглед прогностичких и предиктивних фактора. Дискусија око изложених постера омогућила је размену искустава с колегама из различитих онколошких института и диспанзера Србије.

„Округли сто“ под називом “Добра научна пракса и Добра клиничка пракса” је био посвећен етици науке. Тиме се наша научна заједница придружује паневропској иницијативи обезбеђења квалитета у науци, односно обавези свих институција науке - универзитета и самосталних научних института, научних друштава, уредништава научних часописа и агенција које финансирају науку - да саме регулишу област свога деловања.

Наставак на 345. страници