



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2002.

СВЕСКА 1-2

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Јелена Кушић, Драгица Радојковић, Винка Малетић,
Снежана Бранковић, Ана Савић

МУТАЦИЈЕ И ПОЛИМОРФИЗМИ У ГЕНУ
CFTR КОД ИНФЕРТИЛНИХ МУШКАРАЦА
С ОЛИГОСПЕРМИЈОМ ИЛИ
АЗОСПЕРМИЈОМ..... 1

Небојша Тасић, Милица Нешовић, Драган Ђурић,
Владимир Канух

ПРОМЕНЕ НИВОА КАЛЦИЈУМА У КРВИ И
УРИНУ ПРИ РАЗЛИЧИТИМ РЕЖИМИМА
УНОСА КУХИЊСКЕ СОЛИ КОД
БОЛЕСНИКА С ЕСЕНЦИЈАЛНОМ
АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ 7

Душан Ристановић, Жарко Мартиновић,
Весна Јовановић-Чупић

ТОПОГРАФИЈА И АСИМЕТРИЈА ВИЗУЕЛНЕ
РЕАКТИВНОСТИ СПЕКТРАЛНЕ СНАГЕ
ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМА
КОД ЗДРАВЕ ДЕЦЕ 13

САОПШТЕЊА

Никола М. Војводић, Драгослав В. Сокић,
Славко М. Јанковић, Звонимир Левић

ПРАГМАТИЧНА СТУДИЈА ЕФИКАСНОСТИ
РЕТАРД-ПРЕПАРАТА КАРБАМАЗЕПИНА
(TEGRETOЛ CR 400) У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИ-
КА С ПАРЦИЈАЛНИМ НАПАДИМА
ЕПИЛЕПСИЈЕ 19

Лазар Б. Давидовић, Илија Б. Кузмановић,
Душан М. Костић, Илијас С. Чинара,
Слободан Д. Цветковић, Миљко В. Ристић,
Душан Б. Велимировић, Драгица Б. Јадранин

ОПТУРАЦИОНИ ИЛИ "ЛАТЕРАЛНИ"
БАЈПАС ЗБОГ ИНФЕКЦИЈЕ ВАСКУ-
ЛАРНЕ ПРОТЕЗЕ У ПРЕПОНИ?..... 27

ПРИКАЗИ

Радоје Чоловић, Марјан Мицев, Сергеј Зоговић,
Никица Грубор, Мирјана Стојковић

ФИБРОМ КОРЕНА МЕЗЕНТЕРИЈУМА
ТАНКОГ ЦРЕВА..... 33

Радица Дуњић, Иво Елезовић, Снежана Ракић,
Жељко Миковић, Хелена Лончар-Стевановић

ПРОТЕИН S И ТРУДНОЋА 36

ПРЕГЛЕДИ

Весна Томић

ТЕОРИЈСКИ ПРИСТУП
МОТИВАЦИЈИ ЗА ТИМСКИ РАД 38

Ружица Јурчевић, Лазар Ангелков, Драган Ђурић,
Срђан Бошковић, Милутин Мирић

СИНДРОМ БРУГАДА 42

Зоран Ракић, Светлана Вујовић

РАЗВОЈ ЖЕНСКОГ И МУШКОГ ИДЕН-
ТИТЕТА: ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА РОДА..... 46

Светлана Драгојевић-Дикић, Атанасије Марковић

ЕТИЧКО-ПРАВНЕ ДИЛЕМЕ У ТРЕТМАНУ
ИНФЕРТИЛИТЕТА НА ПОЧЕТКУ
НОВОГ МИЛЕНИЈУМА 51

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Иван Миловић

СЛУЧАЈ СУДСКОМЕДИЦИНСКОГ ВЕШТА-
ЧЕЊА ЕКСХУМАЦИЈОМ У ПРВОЈ ПОЛО-
ВИНИ 19. ВЕКА У ЦРНОЈ ГОРИ 54

АКАДЕМИЈА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

ПЛАН И ПРОГРАМ ОДРЖАВАЊА
НАУЧНИХ СКУПОВА У 2002. ГОДИНИ .. 56

У СПОМЕН: Димитрије Вуловић 57

ВЕСТИ 12-26, 35-50, 58

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање ове свеске помогло је Министарство здравља Републике Србије

Београд, Југославија



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2002.

СВЕСКА 1-2

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

ejusdem societatis sodali secretario

Professore D^{re} VLADANO GJORGJEVIC.

LIBER PRIMUS.

BELGRADI.

in typographia principatus Serbici

1874.

Факсимил текста на првој страници прве свеске часописа,
објављене две године после оснивања часописа

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник:

Владимир Славковић

Заменици главної и одговорної уредника:

Љубица Божиновић и Александар Милошевић

Секретар:

Стеван Литвињенко

Чланови:

Мирјана Атанацковић, Момчило Бабић, Слободан
Голубовић, Никола Грујић, Слободан Додић, Васи-
лије Дрецул, Александар Дујић, Љубица Ђукановић,
Славица Жижић-Борјановић, Надежда Јеличић,
Татјана Ивковић-Лазар, Теодор Ковач, Коста Ко-
стић, Звонимир Левић, Душан Манојловић, Рајко
Милошевић, Атанасије Марковић, Петар Милутино-
вић, Иван Попов, Мирослава Првулов, Слободан
Радмановић, Душан Ристановић, Зоран Роловић,
Миодраг Симоновић, Бојан Стојнић, Радмило То-
мин, Радоје Чоловић, Вера Шобић, Војин Шуловић.

Лектор за српски језик:

Радмила Ракић

Преводилац за енглески језик:

Андрејана Гојковић

Власник и издавач: Српско лекарско друштво, 11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19

Председник: проф. др Зоран Иванковић

Председник Издавачког савета: проф. др Драгослав Ђукановић

Уредништво и администрација: 11 000 Београд, Џорџа Вашингтона 19, телефон 011/3245-149

Адреса електронске поште (E-mail): srparh@eunet.yu

Претплатна и експедиција: 11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19, телефон 011/3246-829

Жиро-рачун: Српско лекарско друштво, Београд, бр. 40806-678-8-10883

Поштански адреса: бр. 838

Слог: Радан Митровић, Београд, тел. 316-15-35; *штампа:* Панграф, Београд, тел. 332-91-66

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Јелена Кушић, Драгица Радојковић, Винка Малетић, Снежана Бранковић, Ана Савић
МУТАЦИЈЕ И ПОЛИМОРФИЗМИ У ГЕНУ *CFTR* КОД ИНФЕРТИЛНИХ МУШКАРАЦА С
ОЛИГОСПЕРМИЈОМ ИЛИ АЗОСПЕРМИЈОМ 1
- Небојша Тасић, Милица Нешовић, Драган Ђурић, Владимир Кањух
ПРОМЕНЕ НИВОА КАЛЦИЈУМА У КРВИ И УРИНУ ПРИ РАЗЛИЧИТИМ РЕЖИМИМА УНОСА
КУХИЊСКЕ СОЛИ КОД БОЛЕСНИКА С ЕСЕНЦИЈАЛНОМ АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ 7
- Душан Ристановић, Жарко Мартиновић, Весна Јовановић-Чупић
ТОПОГРАФИЈА И АСИМЕТРИЈА ВИЗУЕЛНЕ РЕАКТИВНОСТИ СПЕКТРАЛНЕ СНАГЕ
ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМА КОД ЗДРАВЕ ДЕЦЕ 13

САОПШТЕЊА

- Никола М. Војводић, Драгослав В. Сокић, Славко М. Јанковић, Звонимир Левић
ПРАГМАТИЧНА СТУДИЈА ЕФИКАСНОСТИ РЕТАРД-ПРЕПАРАТА КАРБАМАЗЕПИНА
(*TEGRETOЛ CR 400*) У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА С ПАРЦИЈАЛНИМ НАПАДИМА ЕПИЛЕПСИЈЕ 19
- Лазар Б. Давидовић, Илија Б. Кузмановић, Душан М. Костић, Илијас С. Чинара, Слободан Д. Цветковић,
Миљко В. Ристић, Душан Б. Велимировић, Драгица Б. Јадранин
ОПТУРАЦИОНИ ИЛИ "ЛАТЕРАЛНИ" БАЈПАС ЗБОГ ИНФЕКЦИЈЕ ВАСКУЛАРНЕ
ПРОТЕЗЕ У ПРЕПОНИ? 27

ПРИКАЗИ

- Радоје Чоловић, Марјан Мицев, Сергеј Зоговић, Никица Грубор, Мирјана Стојковић
ФИБРОМ КОРЕНА МЕЗЕНТЕРИЈУМА ТАНКОГ ЦРЕВА 33
- Радица Дуњић, Иво Елезовић, Снежана Ракић, Жељко Миковић, Хелена Лончар-Стевановић
ПРОТЕИН S И ТРУДНОЋА 36

ПРЕГЛЕДИ

- Весна Томић
ТЕОРИЈСКИ ПРИСТУП МОТИВАЦИЈИ ЗА ТИМСКИ РАД 38
- Ружица Јурчевић, Лазар Ангелков, Драган Ђурић, Срђан Бошковић, Милутин Мирић
СИНДРОМ БРУГАДА 42
- Зоран Ракић, Светлана Вујовић
РАЗВОЈ ЖЕНСКОГ И МУШКОГ ИДЕНТИТЕТА: ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА РОДА 46
- Светлана Драгојевић-Дикић, Атанасије Марковић
ЕТИЧКО-ПРАВНЕ ДИЛЕМЕ У ТРЕТМАНУ ИНФЕРТИЛИТЕТА
НА ПОЧЕТКУ НОВОГ МИЛЕНИЈУМА 51

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

- Иван Миловић
СЛУЧАЈ СУДСКОМЕДИЦИНСКОГ ВЕШТАЧЕЊА ЕКСХУМАЦИЈОМ
У ПРВОЈ ПОЛОВИНИ 19. ВЕКА У ЦРНОЈ ГОРИ 54

АКАДЕМИЈА МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

- ПЛАН И ПРОГРАМ ОДРЖАВАЊА НАУЧНИХ СКУПОВА У 2002.
ГОДИНИ АКАДЕМИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА 56
- У СПОМЕН: Димитрије Вуловић 57

CONTENTS

ARTICLES

- J. Kushitsh, D. Radojkovitsh, V. Maletitsh S. Brankovitsh, A. Savitsh
SCREENING OF MUTATIONS AND POLYMORPHISM IN CFTR
GENE IN MEN INFERTILE DUE TO OLIGO- OR AZOSPERMIA 5
- N. Tasitsh, M. Neshovitsh, D. Djuritsh, V. Kanjuh
CHANGES OF CALCIUM IN BLOOD AND URINE DURING DIFFERENT SALT
INTAKE REGIMENS IN HYPERTENSIVE SUBJECTS. 11
- D. Ristanovitsh, Z. Martinovitsh, V. Jovanovitsh-Chupitsh
TOPOGRAPHY AND ASYMMETRY OF VISUAL EEG REACTIVITY
IN HEALTHY SCHOOL-AGE CHILDREN. 18

COMMUNICATIONS

- N. M. Vojvoditsh, D. V. Sokitsh, S. M. Jankovitsh, Z. Levitsh
PRAGMATIC STUDY OF EFFICIENCY OF CONTROLLED-RELEASE CARBAMAZEPINE
(TEGRETOL CR 400) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES. 25
- L. B. Davidovitsh, I. B. Kuzmanovitsh, D. M. Kostitsh, I. S. Chinara, S. D. Cvetkovitsh,
M. V. Ristitsh, D. M. Velimirovitsh, D. M. Jadranin
OBTURATOR OR "LATERAL" BYPASS IN THE MANAGEMENT OF INFECTED
VASCULAR PROSTHESES AT THE GROIN 31

CASE REPORT

- R. Cholovitsh, M. Micev, S. Zogovitsh, N. Grubor, M. Stojkovitsh
SMALL BOWEL MESENTERY FIBROMA 35
- D. Dunjitsh, I. Elezovitsh, S. Rakitsh, ZH. Mikovitsh, H.L. Stevanovitsh
PROTEIN S AND PREGNANCY - REPORT OF A CASE 37

HISTORY OF MEDICINE

- I. Milovitsh
FORENSIC EXAMINATION AFTER EXHUMATION IN MONTENEGRO
IN THE FIRST HALF OF THE 19TH CENTURY 55

МУТАЦИЈЕ И ПОЛИМОРФИЗМИ У ГЕНУ *CFTR* КОД ИНФЕРТИЛНИХ МУШКАРАЦА С ОЛИГОСПЕРМИЈОМ ИЛИ АЗОСПЕРМИЈОМ

Јелена КУШИЋ¹, Драгица РАДОЈКОВИЋ¹, Винка МАЛЕТИЋ²,
Снежана БРАНКОВИЋ³, Ана САВИЋ¹

1. Институт за молекуларну генетику и генетичко инжењерство, Београд; 2. Уролошка клиника Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за ментално здравље, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: До сада је откривен велики број гена који, када су мутирани или делетирани, узрокују промене у мушком репродукционом систему. Опструкциона азоспермија, која је узрок инфертилитета, у шест посто случајева последица је конгениталног недостатка ваза деференса. Такође, конгенитални недостатак ваза деференса се јавља код 95 посто мушкараца оболелих од цистичне фиброзе, која настаје услед мутација у гену *CFTR*. Новија истраживања показују да је код мушкараца инфертилних услед конгениталног недостатка ваза деференса, без клиничких знакова цистичне фиброзе, повећана учесталост мутација у гену *CFTR* у односу на учесталост мутираног гена *CFTR* у општој популацији. Пошто је код мушкараца оболелих од цистичне фиброзе нађен широк спектар оштећења репродукционог тракта одлучили смо се за анализу мутација и полиморфизама у гену *CFTR* код мушкараца, инфертилних услед олигоспермије или азоспермије, ради расветљавања могуће улоге гена *CFTR* у патогенези инфертилности мушкараца. У групи особа с опструкционом азоспермијом открили смо статистички значајно већу учесталост мутација у гену *CFTR* него у општој популацији, што указује на његово учешће у патологији инфертилности код ове групе испитаника. У групи мушкараца с поремећајем у сперматогенези или сазревању сперме учесталост мутација у гену *CFTR* такође је била већа него у општој популацији, али нижа него код испитаника с опструкционом азоспермијом. Ово указује на веће учешће других гена у процесу сперматогенезе него код опструкционе азоспермије. С обзиром да је код мушкараца инфертилних услед опструкционе азоспермије већа учесталост мутација у гену *CFTR*, они су с већим ризиком за рађање детета с цистичном фиброзом, те је код њих индикована анализа мутација у овом гену пре приступања асистираној репродукцији.

Кључне речи: ген *CFTR*, олигоспермија, азоспермија, мушки инфертилитет. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Око 15 посто парова људи који покушавају да зачну трудноћу је инфертилно. У отприлике 30 посто случајева узрок инфертилности се приписује мушкарцу, док је код 20 посто случајева речи о комбинованој инфертилности (поремећај је и код мушкарца и код жене). Стога је код око 50 посто инфертилних парова у питању поремећај у мушком репродукционом систему.

Етиолошки фактори који доводе до инфертилности код мушкараца су многобројни. На основу природе узрока, мушка инфертилност се може поделити на ендокрину, генетичку и инфламациону. Узрок се може налазити на различитим деловима организма: у тестисима, изводним семеним каналима, помоћним полним жлездама, поремећају у депоновању сперме, хипоталамусу и хипофизној жлезди или циљним органима за андрогене хормоне.

Инфертилност код мушкараца на генетичком нивоу може бити узрокована поремећајем у хромозомима (нпр., Клинефелтеров синдром, транслокације хромозома) или у генима. Примена савремених метода молекуларне биологије у медицини открила је велики број гена с улогом у репродукцији. Ови гени када су мутирани или делетирани узрокују патолошке промене у мушком репродукционом систему. У табели 1 наведен је преглед гена за које је до сада показано да учествују у настанку мушке инфертилности.

Опструкциона азоспермија, која доводи до инфертилитета, може бити различите етиологије. У 6 посто случајева она је узрокована конгениталним недостатком ваза деференса (*CAVD* или *Congenital Absence of the Vas Deferens*) [1]. Конгенитални недостатак ваза деференса углавном се јавља спорадично, мада је досад описано неколико фамилијарних случајева [2].

Код више од 95 посто мушкараца оболелих од цистичне фиброзе јавља се опструкциона азоспермија узрокована поремећајем у развоју мезонефроса, што води агенези или атрезии епидидимиса, ваза деференса или семених кесица [3]. Цистична фиброза је наследно обољење аутозомно рецесивног типа. Ген одговоран за ову болест назван је трансмембрански регулатор проводљивости у цистичној фибрози (*CFTR* или *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Протеин *CFTR* представља хлоридни канал који се предоминантно експримише у епителјалним ћелијама, како код здравих особа, тако и код особа оболелих од цистичне фиброзе [4]. До сада је откривено преко хиљаду мутација у гену *CFTR*, с различитим ефектима на функционалност протеина, а тиме и на стање носиоца мутације. Најчешћа мутација која се јавља на хромозомима *CF* је *deltaF508* и њена учесталост у нашој популацији износи 67,2 посто [5].

Новија истраживања показују да је код мушкараца инфертилних услед конгениталног недостатка вазе деференса, без клиничких знакова цистичне фиброзе, већа учесталост мутација у гену *CFTR* него мутираног гена *CFTR* у општој популацији [6].

ЦИЉ РАДА

Пошто је код мушкараца оболелих од цистичне фиброзе нађен широк спектар оштећења репродукционог тракта, од нормалне фертилности до веома оштећене сперматогенезе, и конгенитални недостатак вазе деференса, одлучили смо се на анализу мутација и полиморфизама ДНК у гену *CFTR* код инфертилних мушкараца с олигоспермијом или азоспермијом. Циљ нам је био да утврдимо појаву и учесталост познатих мутација и полиморфизама, као и евентуално да откријемо нове, ради расветљавања могуће улоге гена *CFTR* у патогенези инфертилности мушкараца. Мушкарци с олигоспермијом или азоспермијом представљају кандидате за фертилизацију *in vitro*, па смо у овом раду желели да утврдимо и оправданост спровођења анализе гена *CFTR* код ових мушкараца пре приступања асистираној репродукцији.

МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћена 21 особа с олигоспермијом или азоспермијом. Испитаници су прегледани на Уролошкој клиници у Београду, а прегледом спермограма утврђена је олигоспермија или азоспермија. У истраживање нису укључени мушкарци код којих је узрок инфертилитета био хормонски дисбаланс, хромозомске абнормалности или запаљењски процес.

У анализованим групама испитаника била је велика разноврсност оштећења репродукционог тракта. Да бисмо испитали могући механизам деловања гена *CFTR* у етиологији мушке инфертилности сврстали смо испитанике на основу анализе спермограма (укупне запремине, ацидности, алфа-глукозидазе, фруктозе и налаза тј. изостанка сперматозоида) у две групе. У првој групи су се налазили испитаници код којих је била опструкциона азоспермија (V мање од 2 mL ; pH мање од $7,2$; нисак ниво алфа-глукозидазе или фруктозе и изостанак сперматозоида), док су се у другој групи налазиле особе код којих је инфертилност била узрокована поремећајем у сперматогенези или сазревању сперме.

ДНК која је коришћена у директној и индиректној анализи мутација у гену *CFTR* изолована је из лимфоцита периферне крви испитаника [7]. Сегменти ДНК су потом умножавани реакцијом *PCR* (*Polymerase Chain Reaction*) и коришћени у даљој анализи.

За детекцију мутација у гену *CFTR* код анализоване групе особа коришћен је приступ приказан у табели 2.

Појава мутације *deltaF508* испитивана је анализом хетеродуплекса [8]. Овим методом се истовремено може тестирати и мутација *deltaI507*, која се налази непосредно испред мутације *deltaF508*. За детекцију мутација *G542X*, *R553X* и *G551D* коришћен је метод конформационог полиморфизма једноланчане ДНК (*SSCP* или *Single Strand Conformation Polymorphism*) [9]. Мутације *621+1 G→T* и *N1303K* анализоване су поступком специфичне мутагенезе путем реакције *PCR* (*PSM - PCR-Mediated Site-Specific Mutagenesis*) [10]. Методом реверзног тзв. дот-блота, сви испитаници су анализовани на мутације *A455E*, *1717-1 G→A*, *S549N*, *R560T*, *W1282X*, *R334W*, *R347P*, *R117H*, Мутација $3849 + 10\text{ kb C}→\text{T}$ и *Tn*, *F508C*, *1507V*, *1506V* полиморфизама (*Amplicor*, кит *Cystic Fibrosis*, *Roche Molecular Systems, Inc.*).

Претраживање егзона 3, 5, 6a, 8, 9, 11, 12, 14a, 14b, 15, 17b, 18, 20, 21 и 23 гена *CFTR* на мутације и полиморфизам у интрону 8 вршено је електрофорезом у градијенту денатуришућег агенса (*DGGE - Denaturation Gradient Gel Electrophoresis*) [11]. Поступком директног секвенцирања

ТАБЕЛА 1. Гени који су укључени у настанак инфертилности код мушкараца

TABLE 1. Genes known to be involved in the causation of human male infertility

Ген Gene	Место на хромозому Chromosome location	Функција продукта гена Function of gene product	Обољење узроковано променом Disorder caused by disfunction of gene
ALDP	Xq28	Пероксизомни мембрански протеин Peroxisomal membrane protein	Адреномијелопатија Adrenomyeloneuropathy
AMH	19p13	Анти-Милеров хормон Anti-Mullerian hormone	Синдром перзистентног Милеровог канала Persistent Mullerian duct syndrome.
AMH-RII	12q13	Рецептор <i>AMH</i> тип II AMH receptore type II	Синдром перзистентног Милеровог канала Persistent Mullerian duct syndrome.
AR	Xq11-12	Андрогени рецептор Androgen receptor	Синдром мушког инфертилитета (блага резистенција на андрогене хормоне) и X-везана спинална и булбарна мишићна атрофија Infertile male syndrome (mild androgen resistance) and X-linked spinal and bulbar muscular atrophy.
CFTR	7q31.2	Хлоридни канал регулисан cAMP-ом cAMP-regulated chloride channel	Цистична фиброза, конгенитални недостатак вазе деференса cystic fibrosis, CBAVD.
DAX-1	Xp21	Регулатор транскрипције Transcriptional regulator	Конгенитална адренална хипоплазија с хипогонадизмом Congenital adrenal hypoplasia with hypogonadotrophic hypogonadism.
DAZ	Yq11.23	Везивни протеин <i>RNK</i> RNA binding protein	Азоспермија или тешка олигоспермија Azoospermia or severe oligozoospermia.
DM	19p13.3	Протеин-киназа Protein kinase	Миотонична дистрофија Myotonic dystrophy.
FDG1	Xp11.21	-	Арског-Скотов синдром Aarskog-Scott syndrome
KAL-X	Xp22.3	-	Калманов синдром Kallmann syndrome.
LHb	19q13.32	Субјединица хормона Hormone subunit	Поремећај пубертета и инфертилитет Pubertal failure and infertility.
p57KIP2	11p15.5	Регулатор циклуса ћелија Cell cycle regulator	Беквит-Видеманов синдром Beckwith-Wiedemann syndrome.
SNRPN	15q11-13	Рибонуклеопротеин једра Nuclear ribonucleoprotein	Прадер-Вилијев синдром Prader-Willi syndrome.

анализовани су егзони 4 и 10, као и егзони у којима је методом *DGGE* детектована промена у секвенцији ДНК [12].

Разлике између учесталости алела су тестиране коришћењем теста хи-квадрат. Јатсова корекција је коришћена у табелама 2 са 2. Добијени резултати анализоване групе испитаника упоређивани су с подацима за општу популацију. Статистички значајним су сматране све величине p мање од 0,05.

РЕЗУЛТАТИ

Од 42 хромозома, пореклом од инфертилних мушкараца с олигоспермијом или азоспермијом, на 7 хромозома детектована је мутација у гену *CFTR*, што даје учесталост од 17 посто (7 од 42). Ова учесталост је статистички значајно већа ($p = 0,0319$) него учесталост мутираног гена *CFTR* у општој популацији белаца (2 посто).

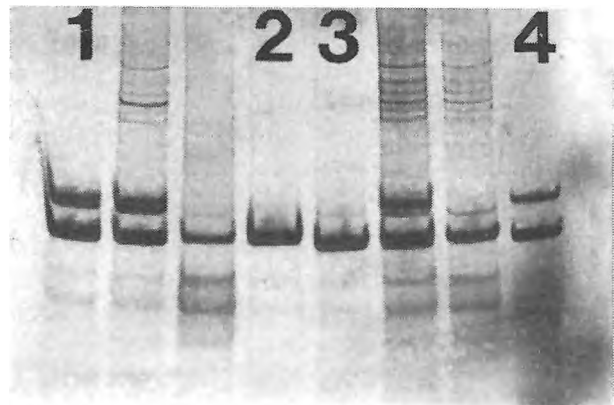
Варијанта 5Т полиморфизма Тн детектована је на 5 хромозома. Учесталост алела 5Т у анализованој групи испитаника (12 посто) је већа него у општој популацији (5 посто), али због малог узорка у односу на заступљеност алела 5Т у општој популацији, ова разлика учесталости није статистички значајна ($p = 0,0938$).

У групи од 10 мушкараца инфертилних услед опструкционе азоспермије детектовали смо статистички значајно већу ($p = 0,0018$) учесталост мутација у гену *CFTR* (30 посто) него у општој популацији (2 посто). Најчешћа мутација била је *deltaF508* која је детектована код 5 испитаника у хетерозиготном стању (Слика 1). Мутација *deltaF508* доводи до изостанка протеина *CFTR* на мембрани епителијалних ћелија. Код једног испитаника с мутацијом *deltaF508* на једном хромозому, на другом је детектована мутација 711+3 А→G (Слика 2). Ова мутација је детектована и код особе оболеле од цистичне фиброзе (*Cystic Fibrosis Mutation Data Base*, 1999) и још увек није испитана на нивоу функције. Положај мутације (интрон 5 гена *CFTR*) указује да би она могла да утиче на обраду *CFTR* пре-иРНК и на тај начин доведе до смањене количине протеина *CFTR* у ћелији. Код три испитаника с мутацијом *deltaF508* на једном хромозому, на другом је била варијанта 5Т полиморфизма Тн (Слика 3). Алели на полиморфном локусу Тн, који се налази испред егзона 9 гена *CFTR*, утичу на проценат правилно обрађених *CFTR* пре-иРНК. Уколико хромозом носи алел 5Т, у 90 посто случајева настаје изостанак егзона 9 у иРНК, које транслацијом не дају функционалан протеин *CFTR* [13].

У 22 анализована хромозома пореклом од инфертилних мушкараца с поремећајем у сперматогенези или сазревању сперме детектована је једна мутација - *deltaF508*, што даје учесталост мутација *CF* од 4,5 посто. Код испитаника с овом мутацијом била је тешка олигоастеноспермија. Код два испитаника с азоспермијом био је алел 5Т на по једном хромозому.

ДИСКУСИЈА

У овом раду желели смо да испитамо учешће гена *CFTR* у етиологији мушке инфертилности која не укључује само конгенитални недостатак ваза деференса. Анализовали смо 21 инфертилног мушкарца с



СЛИКА 1. Детекција мутације *deltaF508* и *delta1507* анализом хетеродуплекса. 1. хетерозигот за мутацију *deltaF508*; 2. Нормалан хомозигот; 3. Хомозигот за мутацију *deltaF508*; 4. Хетерозигот за мутацију *delta1507*. Раздвајање производа *PCR* вршено је електрофорезом на 10 постотном полиакриламидном гелу.

FIGURE 1. Detection of *deltaF508* and *delta1507* mutations by heteroduplex analysis. 1 - heterozygote for *deltaF508* mutation; 2 - homozygote for normal allele; 3 - Homozygote for *deltaF508* mutation; 4 - heterozygote for *delta1507* mutation. Electrophoresis of *PCR* products were performed on 10% acrylamide gel.

ТАБЕЛА 2. Стратегија претраживања мутација и полиморфизма у гену *CFTR*.

TABLE 2. Strategy for screening mutations and polymorphisms in *CFTR* gene.

Анализа мутација $\Delta F508$ и $\Delta I507$ Метод: хетеродуплекса.
deltaF508, *deltaI507* mutations Method: heteroduplex analysis

Анализа мутација 621+1G→Т и N1303K. Метод: PSM
621 + 1G→T i N1303K mutations Method: PSM

Анализа мутација A455E, 1717-1 G→A, S549N, R560T, W1282X, R334W, R347P, R117H, 3847+10kb C→T и полиморфизма 5/7/9T, F508C, 1507V, 1506V. Метод: реверзни дот-блот.

Analysis of A455E, 1717-1 G→A, S549N, R560T, W1282X, R334W, R347P, R117H, 3847+10kb C→T mutations and 5/7/9T, F508C 1507V, 1506V polymorphisms. Method: reverse dot blot.

Анализа егзона гена 3, 5, 6a, 8, 9, 11, 12, 14a, 14b, 15, 17b, 18, 20, 21 и 23 *CFTR*. Метод: *DGGE*.
Analysis of exons 3, 5, 6a, 8, 9, 11, 12, 14a, 14b, 15 17b, 18, 20, 21 and 23 in the *CFTR* gene. Method: *DGGE*.

Анализа егзона 4 и 10. Метод: секвенцирање ДНК.
Analysis of exons 4 and 10 in the *CFTR* gene. Method: sequencing of DNA.

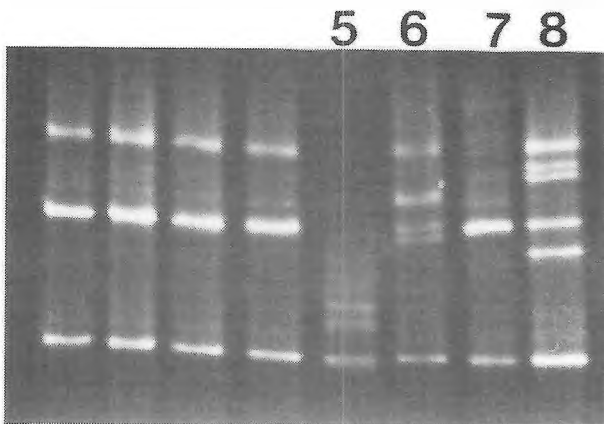
секвенцирање егзона у којим је уочена промена
sequencing of exons in which a change was detected

олигоспермиом или азоспермијом, код којих је као узрок инфертилности искључена ендокрина и инфламациона природа, као и хромозомске аберације.

У испитиваној групи мушкараца детектована је већа учесталост мутација у гену *CFTR* (17 посто) него у општој популацији (2 посто), што указује на његово учешће у патологији инфертилности код мушкараца с олигоспермијом или азоспермијом.

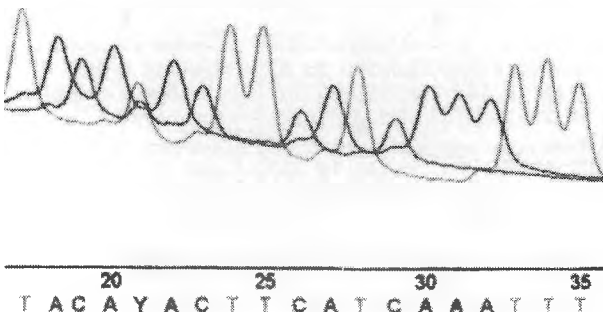
У анализованој групи била је велика разноврсност оштећења репродукционог тракта. Да бисмо испитали могући механизам деловања гена *CFTR* у етиологији мушке инфертилности сврстали смо испитанике на основу клиничких и лабораторијских података у две групе: 1) испитаници с опструкцијом семених канала; и 2) испитаници с поремећајем у сперматогенези или сазревању сперме.

У групи од 10 испитаника с опструкционом азоспермијом детектована је статистички значајно већа учесталост мутација у гену *CFTR* него у општој популацији ($p = 0,0018$). Код једног испитаника опструкциона азоспермија би се могла објаснити мута-



СЛИКА 2. а) Детекција мутација на основу промене термичке стабилности *DNK* (метод *DGGE*). Истовремено су анализована три различита егзона по узорку. 5 - хетерозигот за мутацију *D1152X* (егзон 18), 6 - хетерозигот за мутацију *L165S* (егзон 5), 7 - хетерозигот за мутацију *W401X* (егзон 8), 8 - испитаник с мутацијом *711+3 A-G*.

FIGURE 2a) Denaturation gradient gel electrophoresis (DGGE). In each sample three different exons were analysed 5 - heterozygote for *D1152X* mutation (exon 18), 6 - heterozygote for *G165S* mutation (exon 5), 7 - heterozygote for *W401X* mutation (exon 8), 8 - patient with *711 +3 A-G* mutation



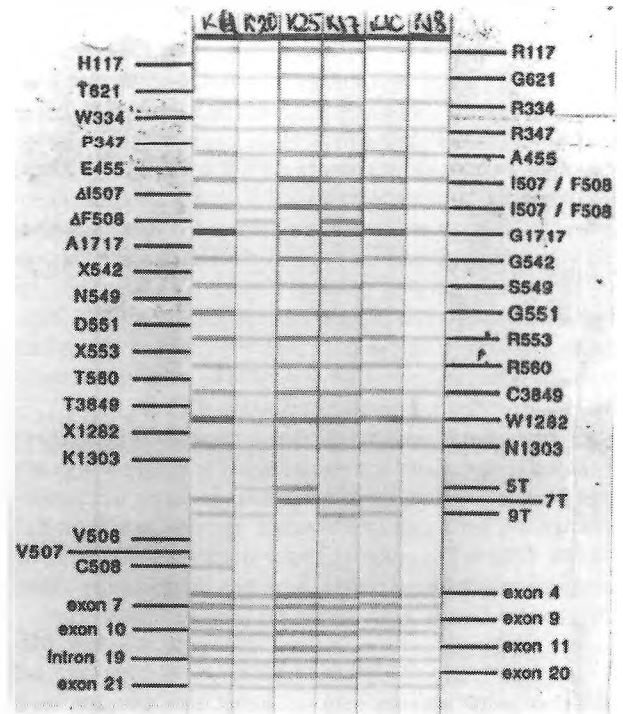
СЛИКА 2. б) Секвенција дела егзона 5 гена *CFTR*, испитаника с мутацијом *711+3 A-G*.

FIGURE 2. b) Sequence of the region of exon 5 of *CFTR* gene, in patient with *711 +3 A-G* mutation.

цијом у оба алела гена *CFTR*. Код инфертилних мушкараца с опструкционом азоспермијом и с мутацијом *deltaF508* на једном хромозому која не даје функционалан протеин *CFTR*, а на другом, алел *5T* који смањује стварање протина *CFTR*, у ћелијама је веома мала количина функционалног протеина *CFTR*. Ова мала количина вероватно доводи до промене само у оним органима који су најсензитивнији на дисфункцију гена *CFTR*, као што је мушки репродукциони систем, док је довољна за нормално функционисање органа који оболевају у цистичној фибрози.

Наизглед "невине" варијанте алела могу да утичу на експресију фенотипа одређених гена. Комбинације полиморфизама у различитим генима јасно доприносе развоју мултифакторијских болести. За полиморфизме у генима за аполипопротеин *E* и један-алфа-антихимотрипсин је показано да су удружени с развојем фамилијарног и спорадичног облика Алзхајмерове болести у старијем животном добу [14]. Полиморфизми у аполипопротеину *E* показују предиспозицију за васкуларна обољења [15]. Полиморфизми *HLA*, у комбинацији с одређеним полиморфизмима на другим локусима, повезани су с дијабетесом мелитусом и аутоимунским обољењима [16]. Поливаријантни мутирани гени и њихове могуће комбинације би могле да буду укључене у мултифакторијске болести. Садашње знање о полиморфизмима и њиховој улози у наследним болестима још увек је веома ограничено и зато би генетичке и функционе студије полиморфизама у наследним обољењима биле од великог значаја у будућности.

У анализованој групи испитаника с опструкционом азоспермијом у 50 посто случајева откривена је



СЛИКА 3. Детекција мутација методом реверзне хибридизације дот-блот.

FIGURE 3. Detection of mutations by reverse dot blot method.

SCREENING OF MUTATIONS AND POLYMORPHISM IN CFTR GENE IN MEN INFERTILE DUE TO OLIGO- OR AZOSPERMIA

J. KUSHITSH¹, D. RADOJKOVITSH¹, V. MALETITSH², S. BRANKOVITSH³, A. SAVITSH¹

1. Institute of Molecular Genetics and Genetics Engineering, Belgrade; 2. Department of Urology, Clinical Centre, Belgrade; 3. Institute of Mental Health, Belgrade

INTRODUCTION

Impaired infertility of the male partner is causative or contributory to in up to one half of all couples unable to conceive spontaneously. A considerable number of genes are now known that have an essential function in human reproduction and which, when deleted or mutated, can cause pathologic changes in the male reproductive system. Congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD) is an important cause of obstructive azoospermia in otherwise healthy men. It is also present in 95% of men with an autosomal recessive systematic disease - cystic fibrosis. However, clinically affected CF patients present a spectrum of genital phenotypes ranging from normal fertility to severely impaired spermatogenesis and CBAVD. Cystic fibrosis and most cases of CBAVD are caused by mutations in CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) gene. The aim of this study was to test the possible involvement of the CFTR gene in the aetiology of male infertility other than CBAVD.

METHODS

Twenty one infertile men with oligo or azoospermia were analysed for the presence of mutations and polymorphisms in the CFTR gene. Patients were divided in two groups according to the spermatogram: 1) patients with obstructive azoospermia (V < 2mL, pH < 7.2, low level of α -glucosidase and fructose and absence of spermatozoa; 2) patients with impaired spermatogenesis or sperm maturation. We performed direct detection for the following mutations: deltaF508 and delta1507 (heteroduplex analysis), 621+1 G→T, and N1303K (PSM - PCRmediated site-specific mutagenesis), A455E, 1717-1 G→A, S549N, R560T, W1282X, R334W, R347P, R117H, 3849+10kb C→T and Tn, F508C, 1507V, 1506V polymorphisms (reverse dot blot method). G542X, R553X and G551D mutations were tested by SSCP (Single Strand Conformation Polymorphism). We also performed indirect detection of mutations and polymorphisms in 3, 5, 6a, 8, 9, 11, 12, 14a, 14b, 15, 17b, 18, 20, 21 and 23 exons by DGGE (Denaturant Gradient Gel Electrophoresis). Differences between frequencies were tested by chi-square statistic. p values of less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Among 42 chromosomes from infertile men with oligo or azoospermia we detected 7 mutations in CFTR gene (16.7%), which was significantly ($p = 0.0319$) more frequent than in general population (2%). Frequency of 5T allele in analysed group was high (11.9%) compared to general population (5%), but not statistically significant (0.0938). The most common mutation in the group of 10 men with

obstructive azoospermia was deltaF508. It was detected on one chromosome in five patients. In three of these patients with 4F508 mutation on the other chromosome we found 5T allele on polymorphic Tn locus. In one patient, heterozygous for deltaF508 mutation, 711+3 A→G mutation on the other chromosome was detected. In the group of 11 infertile men with impaired spermatogenesis or sperm maturation we detected one mutation - deltaF508. Two patients from this group had 5T variant on one chromosome.

DISCUSSION

We analysed 21 infertile men with oligo or azoospermia not caused by endocrine or inflammatory character, or chromosome mutations. Within this group frequency of CFTR mutations was increased compared to general population ($p = 0.0319$), suggesting that CFTR gene may be involved in the aetiology of infertility in men with oligo or azoospermia. In the group of patients with obstructive azoospermia 50% had at least one mutation, but only 10% had mutations in both chromosomes. One of the possible explanations would be that mutations are in the promoter region, introns or exons that were not included in analyses. The second explanation could be that some cases of obstructive azoospermia are only partially (or not) related to CFTR gene. In the group of patients with impaired spermatogenesis or sperm maturation, the frequencies of CFTR mutations and 5T allele were also increased compared to general population, but lower than in the group with obstructive azoospermia. This fact could mean that the influence of some other genes is higher in this condition than in the case of obstructive azoospermia.

CONCLUSION

We concluded that CFTR gene plays a role in the aetiology of obstructive azoospermia and that it also could be involved in some cases of impaired spermatogenesis and sperm maturation. Due to the high incidence of CFTR mutations in patients with obstructive azoospermia we suggest screening of CFTR mutations before assisted reproduction.

Key word: CFTR gene, oligospermia, azoospermia, male infertility. (SRP ARH CELOK LEK).

DRAGICA RADOJKOVIĆ

Institut za molekularnu genetiku

i genetičko inženjerstvo

11 000 Beograd, Vojvode Stepe 444a

P. O. Boks 794

Tel.: 491-391; faks : 492 - 397

бар једна мутација, док је само код 10 посто била мутација у гену *CFTR* на оба хромозома. Једно од могућих објашњења јесте да се мутације налазе у деловима гена који нису анализирани (нпр. интрони, промотор). Друго објашњење би могло да буде да су не-

ка стања опструкционе азоспермије само парцијално повезана или уопште нису у вези с геном *CFTR*.

Већа учесталост мутација и алела *5T* у групи од 11 испитаника с поремећајем у сперматогенези или сазревању сперме него у општој популацији указује на

могуће учешће протеина *CFTR* у сперматогенези. Ипак, услед мањег броја хетерозиготних носилаца мутација у поређењу с испитаницима с опструкционом азоспермијом (40 посто према 4,5 посто), учешће додатних гена може бити још веће него код опструкционе азоспермије. Експресија гена *CFTR* у тестису потврђена је код инфертилних мушкараца с конгениталним недостатком ваза деференса и без њега, као и недостатком зрих сперматиди и/или појавом морфолошки оштећених сперматозоида код конгениталног недостатка ваза деференса с недовољном количином нормалних транскрипата гена *CFTR* [17], што указује да овај протеин може бити укључен у касније ступење развоја и сазревања герминативних ћелија.

Инфертилност код мушкараца оболелих од цистичне фиброзе типично почиње поремећајем у развоју ваза деференса или дисталног дела епидидимиса [18]. Хистолошке студије ткива тестиса мушкараца с цистичном фиброзом и изолованим конгениталним недостатком ваза деференса дале су широк спектар резултата, од нормалне до веома оштећене сперматогенезе с редукованим бројем и ненормалним облицима сперматозоида [19]. Ово упућује да протеин *CFTR* може да игра улогу у сперматогенези или сазревању сперматозоида која је независна од његове функције у развоју ваза деференса.

Азоспермија услед опструкције гениталног тракта је један од бројних могућих патофизиолошких механизма који леже у основи мушке инфертилности. У овом раду установљено је да је у 50 посто случајева опструкциона азоспермија била удружена с дефектом у гену *CFTR*. Такође, указано је и на могућу улогу протеина *CFTR* у етиологији инфертилности услед дефекта у стварању и сазревању сперме. Повезаност између неких стања инфертилности мушкараца и цистичне фиброзе захтева детаљан клинички преглед болесника, мутациону анализу *CFTR* и генетичко саветовање.

Примена поступка *MESA (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration)* или *TESE (Testicular Sperm Extraction)* и накнадна *ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)* омогућила је мушкарцима с опструкционом азоспермијом да постану биолошки очеви [20]. С обзиром на повећану учесталост мутација у гену *CFTR* код мушкараца инфертилних услед опструкционе азоспермије, они су с повећаним ризиком за рађање детета оболелог од цистичне фиброзе. Зато је код њих индикована анализа мутација у оквиру овог гена пре приступања асистираној репродукцији.

ЗАКЉУЧАК

Испитивана је појава мутација и полиморфизама у гену *CFTR* код инфертилних мушкараца с олигоспермијом или азоспермијом. Добијени резултати ука-

зују на статистички значајно већу учесталост мутација у овом гену код инфертилних мушкараца услед опструкционе азоспермије него у општој популацији. Такође, код ове групе мушкараца повећана је и учесталост алела *5T* полиморфизма *Tn* који снижује количине функционалног протеина *CFTR* у ћелији. Анализа мутација у гену *CFTR* индикована је код мушкараца с опструкционом азоспермијом у случају да се разматра асистирана репродукција.

ЛИТЕРАТУРА

- Dubin L, Amelar RD. Ethnologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility. *Fertil Steril* 1971;22:469-74.
- McKusick VA. Congenital bilateral aplasia of the vas deferens (277180). *Mendelian Inheritance in Man*. 11th edn. Johns Hopkins University press 1994;2255-6.
- Welsh MJ, Tsui LC, Boat TF, Beaudet AL. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, 7th edn. McGraw-Hill, New York 1995;3799-876.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
- Radojković D. Prenatalna dijagnostika cistične fibroze primenom metoda rekombinantne DNK. *Doktorska teza* 1997;9-12.
- Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S et al. Mutation in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995;332:1475-80.
- Del Sal G, Manfioletti G and Schneider C. The CTAB-DNA precipitation method: Common mini-scale preparation of template DNA from phagemids, phages or plasmids suitable for sequencing. *BioTechniques* 1989;7: 514.
- Rommens J, Kerem BB, Greece W, Chang P, Tsui LC. Rapid nonradioactive detection of the major cystic fibrosis mutation. *Am J Hum Genet* 1990;45:395-6.
- Kušić Z, Radojković D, Savić A. Nonradioactive asymmetric PCR-SSCP assay for detection of mutations in exon 11 of the gene *CFTR*. *Balkan J Med Genetics* 1999;2:35-7.
- Friedman K, Highsmith EJr and Silverman L. Detecting multiple cystic fibrosis mutations by polymerase chain reaction-mediated site-directed mutagenesis. *Clin Chem* 1991;37:753-7.
- Fanen P, Ghanem N, Vidaud M, Besmond C, Martin J, Costes B et al. Molecular characterization of cystic fibrosis: 16 novel mutations identified by analysis of the whole *CFTR* coding regions and splice site junctions. *Genomics* 1992;13:770-6.
- Cuppens H, Lin W, Jaspers, Costes B, Teng H, Vankeerberghen A et al. Polyvariant mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes. *J Clin Invest* 1998;101:487-96.
- Delaney S, Rich D, Thomson S, Hargrave M, Lovelock P, Welsh M et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator splice variants are not conserved and fail to produce chloride channels. *Nat Genet* 1993;4:426-31.
- Corder H, Saunders M, Strittmatter E, Schmechel C, Gaskell W, Small D et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
- Davignon J, Gregg RE and Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988;8:1-21.
- Todd JA. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8560-9565.
- Larriba S, Bassas L, Gimenez J, Ramos MD, Segura A, Nunes V et al. Testicular *CFTR* splice variants in patients with congenital absence of the vas deferens. *Hum Mol Genet* 1998;7:1739-44.
- Taussig M, Lobeck C, Di Sant-Agnese A, Ackerman R and Kattwinkel J. Fertility in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1972;287:586-9.
- Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter A, Rule A, Khaw K, Holsclaw D. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968;279:65-9.
- Okada H, Yoshimura K, Fujioka H, Tatsumi N, Gotoh A, Fujisawa M et al. Assisted reproduction technology for patients with congenital bilateral absence of vas deferens. *J Urol* 1999;161:1157-62.

ПРОМЕНЕ НИВОА КАЛЦИЈУМА У КРВИ И УРИНУ ПРИ РАЗЛИЧИТИМ РЕЖИМИМА УНОСА КУХИЊСКЕ СОЛИ КОД БОЛЕСНИКА С ЕСЕНЦИЈАЛНОМ АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ

Небојша ТАСИЋ¹, Милица НЕШОВИЋ², Драган ЂУРИЋ¹, Владимир КАЊУХ¹
1. Институт за Кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд; 2. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: У ранијим истраживањима је показано да унос кухињске соли утиче на метаболизам калцијума код болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом. Циљ наше студије је да се испита повезаност уноса натријум-хлорида и промена нивоа калцијума у крви и урину код особа с артеријском хипертензијом. Испитивали смо 50 болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом (27 жена и 23 мушкарца, просечне старости $42 \pm 9,2$ година, просечног индекса масе тела $(27,91 \pm 4,6 \text{ kg/m}^2)$). Сви болесници су били на седмодневним режимима нормалног уноса кухињске соли, ниског уноса кухињске соли (20 mmol NaCl дневно) и високог уноса (200 mmol NaCl дневно). Осетљивост према кухињској соли је одређена као пораст средњег крвног притиска од 10 mmHg на крају режима високог уноса соли у односу на режим ниског уноса соли. Групу испитаника сензитивних на кухињску со чинило је 26 болесника, а групу резистентну на кухињску со 24 болесника. Наша студија је показала да повећани унос соли значајно снижава ниво јонизованог калцијума ($C = 2,49$; $p < 0,05$) и значајно повећава екскрецију калцијума урином ($B = 5,22$; $p < 0,001$) код особа осетљивих на кухињску со у односу на болеснике резистентне на кухињску со. Концентрације укупног калцијума у серуму се не разликују значајно између ових група током различитих режима уноса кухињске соли. Нисмо нашли позитивну корелацију пола, старости, индекса масе тела и породичне анамнезе у односу на параметре метаболизма калцијума. Резултати ове студије подржавају ставове о промењеном метаболизму калцијума код болесника с есенцијалном артеријском хипертензијом у односу на различите уносе кухињске соли.

Кључне речи: артеријска хипертензија, калцијум, сензитивност на кухињску со. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Притисак крви је мерљива крајња последица деловања великог броја сложених чинилаца, укључујући факторе који регулишу ширину крвних судова и њихову осетљивост, фактора који регулишу запремину течности у васкуларном кориту и изван њега, као и оних фактора који регулишу минутни волумен срца. Ниједан од фактора није независан: реагују један с другим, као и на промене у притиску крви.

Калцијум је један од основних катјона у организму и његова концентрација у екстраћелијској течности се налази у уском распону нормалних нивоа. Константно одржавање концентрације интраћелијског и екстраћелијског калцијума захтева прецизну, комплексну и међузависну регулацију. Калцијум директно утиче на најважније компоненте минутног волумена срца: ејекциону фракцију леве коморе срца (контрактилност, периферни отпор), фреквенцију рада срца (унутрашње спровођење импулса, катехоламини) и интраваскуларни волумен (гломерулска филтрација, баланс натријума). Периферни отпор у крвотоку такође је у функцији дејства калцијума на тонус глатких мишића крвних судова, ослобађање вазоактивних супстанција, као и на трансмисију сигнала кроз мембране ћелија. Известан број истраживача је показао да је одговор притиска крви на унос кухињске соли директно пропорционалан порасту нивоа калцијума и паду концентрације магнезијума у ћелији, изазваних осетљивошћу према кухињској со-

ли. Већи број истраживача указује да болесници с артеријском хипертензијом и осетљиви на кухињску со реагују знатним падом притиска крви на унос калцијума, што се посебно може видети при истовременом високом уносу кухињске соли. Ресник (*Resnick*) и сарадници [1, 2] су показали да, на режиму оптерећења натријум-хлоридом, што је виши притисак крви то је ниво калцијума у серуму нижи, што је у складу с хипотезом да повећани унос NaCl стимулише преузимање калцијума од стране ћелија. Ови аутори су указали да су болесници с артеријском хипертензијом, код којих је постојао антихипертензивни ефекат додатног оптерећења калцијумом, сензитивни на кухињску со и с ниским концентрацијама јонизованог калцијума, активности ренина у плазми и повишеним нивоима паратиреоидног хормона и деривата витамина D ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}$). Више аутора је указало да греба имати у виду повезаност баланса јона натријума и јона калцијума, јер промене реасорпције јона натријума у тубулима бубрега утичу на реасорпцију јона калцијума, што је добро познато у стањима минералокортикоидног ексаца. Курц (*Kurtz*) и сарадници [3] су показали повећање екскреције калцијума урином током оптерећења NaCl код особа сензитивних на кухињску со и с артеријском хипертензијом. Неколико истраживача су у својим клиничким и експерименталним испитивањима повезаности поремећаја метаболизма калцијума, система ренин-ангиотензин-алдостерон и сензитивности на

кухињску со, јасно издвојили две подгрупе болесника с артеријском хипертензијом [2]. Хипертензивни болесници који су сензитивни на кухињску со и с ниским базалним нивоом активности ренина у плазми одликују се ниским нивоима јонизованог калцијума у серуму и израженом калциуријом при оптерећењу натријум-хлоридом, високим концентрацијама паратиреоидног хормона и деривата витамина D ($1,25-(\text{OH})_2\text{-D}$), ниским нивоима калцитонина и добром антихипертензивном реаговању на додатни унос калцијума храном, и примени лекова блокатора калцијумових канала. Особе с артеријском хипертензијом, које су резистентне на унос кухињске соли и с високим базалним нивоом активности ренина у плазми, одликују се нормалним или вишим концентрацијама јонизованог калцијума, нижим концентрацијама паратиреоидног хормона и витамина $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}$, вишим нивоима калцитонина у серуму и слабим антихипертензивном реаговању на додатни унос калцијума храном и примену лекова блокатора калцијумових канала.

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања је био мерење нивоа коригованог и јонизованог калцијума у серуму, као и калцијума у урину, у групи болесника сензитивних на унос кухињске соли, у групи болесника резистентних на овај унос, као и целој групи, током режима нормалног уноса соли, на неслајој дијети и оптерећењу натријумом (додатних 10g кухињске соли), као и разлике у нивоима коригованог и јонизованог калцијума у серуму и калцијума у урину, у односу на утицај пола, индекса масе тела и позитивне породичне анамнезе.

МЕТОД РАДА

У испитивање је методом случајног избора укључено 50 болесника. Стандардизованим ендокринолошким испитивањем искључени су узроци секундарне артеријске хипертензије, а антихипертензивна терапија је прекинута најмање две недеље пре почетка испитивања. Болесници су испитивани у хоспиталним условима, били су на режимима нормалног уноса кухињске соли, смањеног уноса кухињске соли (20 mmol NaCl дневно) и повећаног уноса кухињске соли (200 mmol NaCl дневно). Последњег дана нормалног режима исхране, као и током првог, трећег и петог дана неслајог и слајог режима исхране, код болесника су мерени нивои калцијума и то укупног (односно коригованог) у серуму и нивои укупног калцијума у урину, јонизованог калцијума у серуму, креатинина у урину, албумина у серуму и дневна диуреза, као и притисак крви. Код свих болесника концентрације натријума и калијума у серуму биле су нормалне. Унос соли је контролисан узимањем узорка 24-сатног урина, при чему се задовољавајућом натриурезом сматрала екскреција 100-150 mmol за 24 сата. Током целе хоспитализације унос калцијума путем болничких оброка био је стандардизован и кретао се око 817 mg калцијума дневно. После нормалног режима исхране болесници су били седам дана на реду-

кованом уносу кухињске соли. Унос соли је регулисан тако да је очекивано да екскреција натријума буде мања од 40 mmol на дан. Када су били на повећаном уносу соли, болесници су примали нормалну

ТАБЕЛА 1. Просечне окнцентрације укупног (коригованог) калцијума у серуму, јонизованог калцијума у серуму и калцијума у урину

TABLE 1. Average values of serum total (corrected) and ionized calcium and urine calcium concentrations during different salt regimens

Режим Salt intake regimen	Нормална исхрана Normal salt intake	Неслана исхрана Low salt intake			Хиперслана исхрана High salt intake		
		1. дан 1. day	3. дан 3. day	5. дан 5. day	1. дан 1. day	3. дан 3. day	5. дан 5. day
Електролит (mmol/L) Electrolyte (mmol/L)							
Кориговани калцијум (серум) Total (corrected) serum calcium	2.35 ±0.16	2.38 ±0.39	2.29 ±0.17	2.29 ±0.12	2.25 ±0.19	2.3 ±0.13	2.28 ±0.10
Јонизовани калцијум (серум) Ionized serum calcium	1.21 ±0.04	1.21 ±0.04	1.2 ±0.04	1.21 ±0.03	1.22 ±0.04	1.22 ±0.04	1.21 ±0.03
Калцијум (урин) Urine calcium	3.58 ±1.45	3.63 ±1.67	3.52 ±1.29	3.61 ±1.27	3.9 ±1.43	3.89 ±1.5	4.15 ±1.55

ТАБЕЛА 2. Просечне концентрације коригованог калцијума у серуму, јонизованог калцијума у серуму и калцијума у урину у односу на сензитивност према уносу кухињске соли

TABLE 2. Average values of serum total (corrected) and ionized calcium and urine calcium levels in correlation with salt-sensitivity

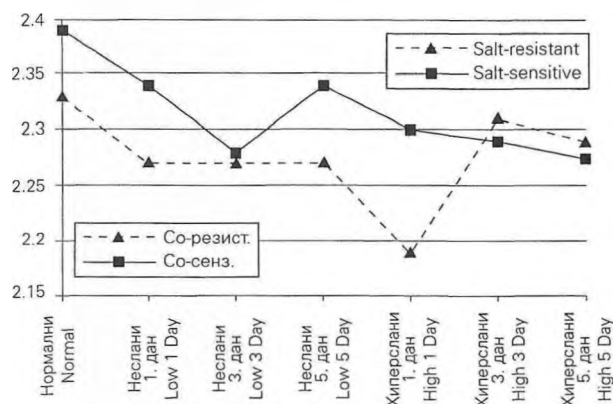
Електролит mmol/L Electrolyte mmol/L	Кориговани калцијум у серуму Total corrected serum calcium		Јонизовани калцијум у серуму Ionized serum calcium		Калцијум у урину Urine calcium	
	NaCl- сенз. Salt- sensitive	NaCl- резист. Salt- resistant	NaCl- сенз. Salt- sensitive	NaCl- резист. Salt- resistant	NaCl- сенз. Salt- sensitive	NaCl- резист. Salt- resistant
Режим/NaCl Regimen/salt sensitivity						
Нормални Normal	2.39 ±0.15	2.33 ±0.18	1.2 ±0.05	1.23 ±0.03	3.58 ±1.31	3.46 ±1.57
Неслајни 1. дан Low 1 day	2.34 ±0.14	2.28 ±0.12	1.22 ±0.02	1.21 ±0.03	3.73 ±1.87	4.13 ±1.67
Неслајни 3. дан Low 3 day	2.28 ±0.14	2.28 ±0.02	1.2 ±0.03	1.21 ±0.04	3.75 ±1.39	3.64 ±1.23
Неслајни 5. дан Low 5 day	2.34 ±0.12	2.28 ±0.11	1.21 ±0.05	1.27 ±0.16	3.46 ±0.9	3.95 ±1.21
Хиперслани 1. дан High 1 day	2.3 ±0.18	2.19 ±0.19	1.21 ±0.04	1.22 ±0.04	4.05 ±1.64	3.68 ±1.24
Хиперслани 3. дан High 3 day	2.29 ±0.16	2.31 ±0.09	1.20 ±0.03	1.24 ±0.03	4.53 ±1.06	3.19 ±1.64
Хиперслани 5. дан High 5 day	2.28 ±0.14	2.29 ±0.05	1.19 ±0.02	1.24 ±0.02	4.95 ±1.13	3.26 ±1.5

храну током пет дана, а храну досољавали с 10 g кухињске соли дневно. Натриуреза већа од 200 *mmol* у току 24 сата сматрала се довољном за потврђивање постигнутог баланса екскреције натријума. Група од 50 болесника је арбитрарно подељена на сензитивне и на резистентне на унос кухињске соли према одговору средњег артеријског притиска, када је њихов унос натријум-хлорида храном варирао од ниског ка високом (20 *vs* 200 *mmol* дневно). За одређивање сензитивности на кухињску со коришћени су просечни дневни подаци средњег артеријског притиска за сваког болесника. Пораст средњег артеријског притиска за више од 10 *mmHg* означавао је сензитивност на кухињску со. У статистичкој анализи су коришћени анализа варијансе за понављана мерења (RMANOVA), методи корелационе анализе, непарни те-тест.

РЕЗУЛТАТИ

У односу на пол, међу испитаницима није било статистички значајне разлике: 27 жена (54 посто) и 23 мушкарца (46 посто). Просечна старост испитаника је $42 \pm 9,20$ година, у распону од 21 до 64 године, с нормалном дистрибуцијом фреквенције. Просечна тежина тела испитаника износила је $80,49 \pm 12,45$ kg. Висина тела кретала се од 150 до 192 *cm*, с просеком $170,12 \pm 10,53$ *cm*. Просечни резултат индекса масе тела износио је $27,91 \pm 4,60$ *kg/m*². Код испитиваних болесника просечно трајање артеријске хипертензије износило је $6,98 \pm 6,40$ година, с нехомогеном дистрибуцијом трајања артеријске хипертензије. Код 32 испитаника (64 посто) из анамнестичких података је утврђено да је један или више чланова породице боловао од артеријске хипертензије.

Основни циљ нашег истраживања је испитивање укупне (кориговане) концентрације калцијума у серуму, јонизованог калцијума у серуму и калцијума у урину при различитим режимима уноса кухињске соли код особа с артеријском хипертензијом (Табела 1). Приказани резултати показују да током режима оптерећења болесника натријум-хлоридом у извесној мери опадају нивои коригованог калцијума и јонизо-

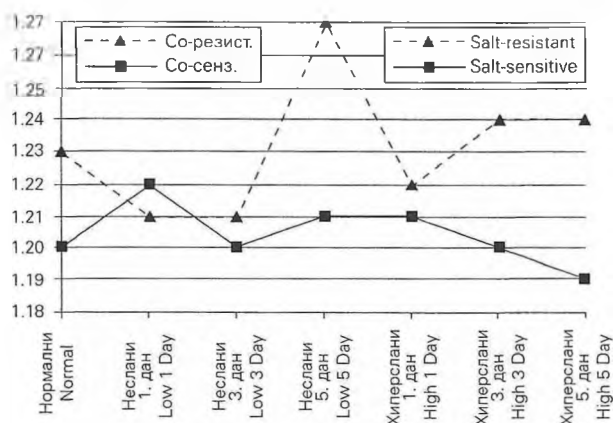


ГРАФИКОН 1. Кретање нивоа коригованог калцијума у серуму код особа у групи резистентној и групи сензитивној на унос NaCl током различитих режима уноса соли

GRAPH 1. Trends of serum total calcium values in salt-sensitive and salt-resistant patients during different regimens of salt intake

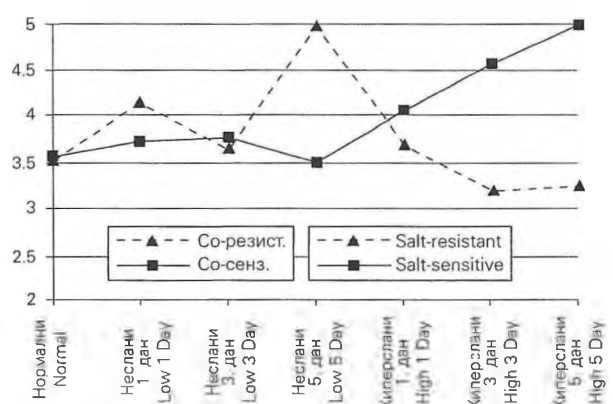
ваног калцијума у серуму, док су резултати оба параметра током режима неслане исхране релативно константни. Статистичка анализа приказаних средњих коригованих концентрација калцијума у серуму и јонизованог калцијума показују да током нормалног, несланог и сланог режима исхране нема статистички значајне промене нивоа калцијума у серуму болесника. Анализа кретања просечних нивоа калцијума у урину указује на пораст излучивања калцијума током оптерећења кухињском соли, иако није нађена статистички сигнификантна промена током сва три режима исхране. Наша студија је показала позитивну корелацију нивоа натријума и калцијума у урину само на режиму хиперслане исхране ($r = 0,508$; $p = 0,006$). Испитивали смо и повезаност метаболизма калцијума и сензитивности на кухињску со при различитим режимима уноса соли (Табела 2).

Резултати наше студије су показали да нема статистички значајне разлике у коригованим концентрацијама калцијума у серуму (Графикон 1) између сензитивне и резистентне групе испитаника на натријум-хлорид током сва три примењена режима исхране,



Графикон 2. Кретање нивоа јонизованог калцијума у серуму у односу на сензитивност особа на унос NaCl током различитих режима уноса соли

GRAPH 2. Trends of serum ionized calcium values in salt-sensitive and salt-resistant patients during different regimens of salt intake



Графикон 3. Кретање нивоа калцијума у урину код особа у групи сензитивних и резистентних на унос NaCl при различитим режимима уноса соли

GRAPH 3. Trends of urine calcium values in salt-sensitive and salt-resistant patients during different regimens of salt intake

док је на режиму хиперслане исхране статистички значајно мања концентрација јонизованог калцијума код болесника сензитивних на кухињску со ($F = 2,49$; $p = 0,04$) него код болесника резистентних на кухињску со, код којих се ниво јонизованог калцијума током сва три режима исхране не мења значајно (Графикон 2). На режиму хиперслане исхране екскреција калцијума урином код болесника сензитивних на кухињску со статистички је високо значајно већа ($F = 5,22$; $p = 0,001$) него код болесника резистентних на кухињску со. Ниво калцијума у урину код болесника резистентних на натријум-хлорид показао је током хиперслане исхране смањење, које ипак није статистички сигнификантно (Графикон 3).

У нашој студији нашли смо да антропометријски параметри (пол, старост, тежина и висина тела, индекс масе тела), као и позитивна породична анамнеза, нису статистички значајно утицале на разлике у метаболизму калцијума, како у целој групи, тако и у групама сензитивних и резистентних на унос кухињске соли.

ДИСКУСИЈА

Поремећаји у метаболизму електролита, нарочито натријума и калцијума, могу бити од највећег значаја у неким облицима артеријске хипертензије, а одговор таквих болесника на промене у уносу електролита пример су хетерогености артеријске хипертензије. Непосредна последица ових разлика је да иста нефармаколошка и фармаколошка терапија, која је успешно примењена код једног болесника не мора успешно деловати код другог болесника. На основу параметара метаболизма калцијума може се предвидети реакција притиска крви на унос натријум-хлорида и калцијума храном, па и на дејство неких антихипертензивних лекова [1]. Код болесника с артеријском хипертензијом нађене су повишене, снижене или непромењене концентрације калцијума у различитим ткивима у односу на нормотензивне особе. Без обзира на различита мерила поделе болесника с артеријском хипертензијом изгледа да је код једног дела тих болесника померен метаболизам калцијума у правцу који указује на релативни дефицит калцијума, док је код другог дела болесника релативни суфицит калцијума.

Неколико студија показују позитивну корелацију калцијума у серуму и крвног притиска. Студије које указују на повезаност артеријске хипертензије и релативног недостатка калцијума у упадљивој су супротности с описаним запажањима. Већ дуги низ година је познато да брза елевација нивоа калцијума у серуму доводи до наглог пораста притиска крви, док је брза супресија нивоа калцијума у серуму повезана с падом притиска крви. Стразуло, као ни Јанг (Young) и сарадници [5], није уочио промене нивое коригованог калцијума код болесника с артеријском хипертензијом у односу на нормотензивне особе. Ерне и сарадници [6] су открили ниже нивое калцијума код особа с артеријском хипертензијом. Одржавање нормалне концентрације укупног калцијума, уз снижене нивое јонизованог калцијума, неки ауто-

ри тумаче поремећајима екстраћелијског калцијума у везивању протеина. Тилман (Tillman) и сарадници [7] су показали да су концентрације калцијума у серуму нешто више код болесника с артеријском хипертензијом него код нормотензивних особа, као и значајну корелацију коригованог калцијума са систолним притиском крви. Испитивање промена коригованог нивоа калцијума у нашој студији показало је да, узимајући у обзир целу групу, током несланог режима исхране настаје релативан пад, а током режима хиперслане исхране лак пораст коригованог нивоа калцијума, мада ове промене нису статистички значајне. Током нормалне и неслане исхране кориговани нивои калцијума су нешто виши, а на крају хиперсланог режима нешто нижи у групи болесника сензитивних на натријум-хлорид него у групи болесника резистентних на натријум-хлорид. Ошима (Oshima) и сарадници [8] су показали пад нивоа калцијума у серуму (уз пораст нивоа интраћелијског калцијума у лимфоцитима) на режиму хиперслане исхране код болесника с артеријском хипертензијом, без значајне корелације с порастом притиска крви. Ресник (Resnick) и сарадници [2] су показали да, при режиму оптерећења натријум-хлоридом, већи пораст притиска одговара нижем нивоу калцијума у серуму, што је у складу с хипотезом да повећани унос NaCl стимулише преузимање калцијума од стране ћелија.

Линд и сарадници [9] су нашли ниже концентрације калцијума у серуму код болесника резистентних на NaCl него код болесника сензитивних на NaCl током нормалног и несланог режима исхране, уз редукцију ових резултата током хиперсланог режима, што је показала и наша студија. Снижење коригованог нивоа калцијума током хиперсланог режима код болесника сензитивних на унос кухињске соли у складу је с хипотезом о померању јона калцијума из екстраћелијског у интраћелијски простор. При томе, коригована концентрација калцијума може бити нормална или нижа, у зависности од уноса калцијума, нивоа протеина у плазми и калцијум-регулационих хормона.

Према већини истраживача, екстраћелијски јонизовани калцијум је снижен код особа с примарном артеријском хипертензијом [4, 7], мада су неке студије показале нормалну концентрацију код болесника с артеријском хипертензијом. Наши резултати су у складу с налазима групе Ресника и сарадника, који су показали типичну супресију нивоа јонизованог калцијума при хиперсланом режиму исхране код болесника сензитивних на натријум-хлорид, што се уклапа у њихов типичан метаболички и хормонски профил. Линд и сарадници [9] су, за разлику од других аутора, забележили ниже концентрације јонизованог калцијума код особа резистентних на натријум-хлорид него код особа сензитивних на кухињску со, док се концентрација јона калцијума за време оптерећења натријум-хлоридом није значајније мењала.

Према Реснику [10] и Мак Карону (McCarron) [11] јонизовани калцијум у серуму такође је добар предиктор одговора притиска крви на додатни унос

CHANGES OF CALCIUM IN BLOOD AND URINE DURING DIFFERENT SALT INTAKE REGIMENS IN HYPERTENSIVE SUBJECTS

N. TASITSH¹, M. NESHOVITSH², D. DJURITSH¹, V. KANJUH¹

1. Dedinje Institute of Cardiovascular Diseases, Belgrade; 2. Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Belgrade

INTRODUCTION

It has been reported that changes in salt loading influence parameters of calcium metabolism in hypertensive subjects. It was also reported that response of blood pressure to salt intake is related to salt-induced increase in intracellular calcium and decrease in intracellular magnesium concentrations [1]. Several authors showed that salt-sensitive hypertensive subjects significantly decreased blood pressure after calcium intake which was emphasized by high salt intake. Resnick et al. showed that during high salt intake regimen increase in blood pressure was followed with decrease in serum calcium level; this was explained by the fact that high salt intake stimulates the calcium uptake by cells [2]. They also reported the following characteristics of hypertensive patients with additionally lower blood pressure as a response to calcium intake: salt-sensitive, low serum ionized calcium and plasma renin activity (PRA) values and high parathyroid hormone (PTH) values and $1.25\text{-(OH)}_2\text{-D}$ values. The aim of the study was to evaluate values of corrected and ionized serum and urine calcium in a group of salt-sensitive patients, salt-resistant patients and a whole group during normal salt-intake regimen, and a group without salt and during sodium load (10 g salt extra).

MATERIAL AND METHODS

In our study, 50 untreated patients (27 women and 23 men; average age 42 ± 9.2 yrs; average BMI 27.91 ± 4.6 kg/m²) with essential hypertension were put on a high salt regimen (200 mmol NaCl per day) for one week after a week on a low salt diet (20 mmol NaCl per day). On the last day of the normal regimen and during the 1st, 3rd and 5th day of low salt and high salt regimens, the following follow-up was carried out: total (corrected) serum calcium level and total urine calcium level, ionized serum calcium urine creatinin level; serum albumin and daily diuresis and blood pressure. All patients had normal sodium and potassium serum concentrations. Salt intake was checked by taking a specimen of 24-hour urine considered as satisfactory if sodium excretion of 100 to 150 mmol/d (mmol per day) was noted. During the whole hospital examination, calcium intake through hospital meals was standardized to about 817 mg of calcium daily. Salt sensitivity was defined as 10 mmHg increase in mean blood pressure at the end of high vs. low salt diet. Salt sen-

sitive group consisted of 26 patients and salt insensitive of 24 patients.

RESULTS

According to sex, there was no statistically significant difference: 27 females (54%) and 24 males (46%). Average age of patients was 49 ± 9.2 yrs, ranging from 21 to 64 with normal frequency distribution. Average body weight was $80.49 \text{ kg} \pm 12.45 \text{ kg}$. Body height was from 150 to 192 cm with average of $170.12 \pm 10.53 \text{ cm}$. Average value of Body Mass Index (BMI in kg per square meter) was 27.91 ± 4.6 . In the studied patients average duration of hypertension was 6.98 ± 6.4 yrs with non-homogeneous distribution. In 32 patients (64%) the medical history confirmed that one or more family members had hypertension.

It was found that salt loading significantly decreased ionized calcium ($F = 2.49$; $p < 0.05$) and significantly increased urinary excretion of calcium ($F = 5.22$; $p < 0.001$) in salt sensitive patients in comparison with salt insensitive subjects. Serum calcium did not differ significantly during different salt intake regimens between two groups. Our study revealed no positive correlation between gender, age, BMI and family history and calcium metabolism.

CONCLUSION

The findings of this study support the opinion of altered calcium metabolism in hypertensive subjects sensitive to salt intake. By demonstrated results we tried to define clinically different pathophysiologic and potentially different therapeutic subgroups in hypertensive population and to point to clinical and biochemical heterogeneity of primary hypertension.

Key words: Calcium, salt intake regimens, hypertenson. (SRP ARH CELOK LEK).

NEBOJŠA TASIĆ

Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“

11040 Beograd, Milana Tepića 1

Tel.: 36 01 656, lok. 135; faks: 666-445

E-mail: ntasa@Eunet.yu

калцијума. Ово је у складу с хипотезом Мак Карона о релативном дефициту калцијума као примарном поремећају код неких особа с примарном артеријском хипертензијом. Особе с артеријском хипертензијом и нижим нивоима јонизованог калцијума показале су значајан хипотензиван одговор (смањење дијастолног крвног притиска 10-20 посто) у односу на групу болесника с нормалним нивоима калцијума. Мерење јонизованог калцијума пре почетка лечења болесника с артеријском хипертензијом помогло би

не само у одређивању групе болесника која би имала корист од додатног уноса калцијума, већ и у откривању оне групе болесника којима би унос калцијума могао бити потенцијално штетан.

Већина студија је утврдила повишен ниво екскреције калцијума урином у односу на болеснике с нормалним притиском крви [5, 10]. Тилман (Tillman) и сарадници [7] су нашли више нивое калцијума у урину код болесника с артеријском хипертензијом него код нормотензивних особа. Јанг и сарадници

[5] су изнели податке о појачаном лучењу калцијума у урину код особа с артеријском хипертензијом у односу на нормотензивне особе на нормалној, хипокалцемијској и хиперкалцемијској дијети. Према неким хипотезама повишена калциурија код болесника с артеријском хипертензијом може бити последица различитих навика у исхрани, поремећаја цревне апсорпције калцијума, поремећаја метаболизма калцијум-регулационих хормона, као и „цурења“ калцијума из бубрега. Наша студија је показала позитивну корелацију нивоа натријума и калцијума у урину само на режиму хиперслане исхране. Код болесника сензитивних на унос кухињске соли нађено је статистички значајно повећана калциурија на режиму оптерећења натријум-хлоридом у односу на болеснике резистентне на овакво оптерећење, што потврђује налазе неких аутора [4, 9]. Вајнбергер (*Njeinberger*) [2] је показао да је код особа сензитивних на унос натријум-хлорида већа калциурија на повећаном уносу калцијума храном него код особа резистентних на такав унос. Линд и сарадници [9] су истакли да је хиперслана исхрана код особа сензитивних на унос натријум-хлорида повећала калциуреузу чак за 95 посто.

ЗАКЉУЧАК

Резултати приказани у нашој студији јасно показују да је поремећај метаболизма калцијума у примарној артеријској хипертензији значајан, не само на молекуларно-биохемијском већ и на клиничком нивоу. Приказаним резултатима смо покушали да клинички

покажемо различите патофизиолошке и потенцијално различите терапијске подгрупе у популацији с артеријском хипертензијом и да истакнемо клиничку и биохемијску хетерогеност примарне артеријске хипертензије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Resnick LM. Calcitropic hormones in salt-sensitive essential hypertension: 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hypertensive factor. *J Hypertension* 1994;12(suppl 1):3-9.
2. Resnick LM, Nicholoso JP, Laragh JH. Calcium metabolism, blood pressure and salt intake in essential hypertension. *Circulation* 1984;70:433-7.
3. Kurtz TW, Morris Jr RC. Dietary chloride as a determinant of disordered calcium metabolism in salt-dependent hypertension. *Dietary Anions and Hypertension. Life Sciences* 1985;36:921-9.
4. Resnick LM. Alterations of dietary calcium intake as a therapeutic modality in essential hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:803-7.
5. Young EW, Morris CD, McCarron DA. Urinary calcium excretion in essential hypertension. *J Lab Clin Med* 1992;120(4):624-32.
6. Erne P, Bolli P, Burgisse E, Buhler FR. Correlation of platelet calcium with blood pressure effects of antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1984;310:1084-8.
7. Tillman DM, Semple PF. Calcium and magnesium in essential hypertension. *Clinical Science* 1988;75:395-402.
8. Oshima T, Matsuura H, Koji K et al. Intralymphocytes sodium and free calcium concentration in relation to salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 1987;51:1184-90.
9. Lind L, Lithell H, Gustafsson LB, Pollare T, Qunghall S. Calcium metabolism and sodium sensitivity in hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 1993;7(1):53-7.
10. Resnick LM. Uniformity and diversity of calcium metabolism in hypertension: A conceptual framework. *Am J Med* 1987;82(suppl 1B):45-8.
11. McCarron DA, Morris CD, Bukoski R. The calcium paradox of essential hypertension. *Am J Med* 1987;82 (suppl 1B):13-8.
12. Weinberger MH. The blood pressure effects of calcium supplementation in humans of known sodium responsiveness. *Am J Hypertens* 1993;6(9):799-805.

Рукопис је достављен уредништву 3. X 2000. године

ВЕСТИ

ОДНОС УРЕДНИКА И ВЛАСНИКА МЕДИЦИНСКИХ ЧАСОПИСА СТАВ СВЕТСКОГ УДРУЖЕЊА УРЕДНИКА МЕДИЦИНСКИХ ЧАСОПИСА - WAME (WORLD ASSOCIATION OF MEDICAL EDITORS)

Одлука о препуштању власништва медицинских часописа организацијама изван лекарских удружења, као што се то десило с два најзначајнија часописа опште медицине *JAMA (Journal of American Medical Association)* и *NEMJ (New England Medical Journal)* 1999. године, није прошла без последица, тј. следиле су промене и одласци дотадањих вишегодишњих уредника ових часописа, као и понашања нових уредника у односу на уређивачку политику. Ови догађаји су изазвали реакције и протесте уредника многих медицинских часописа и кроз чланке и писма уредништвима указано је на опасности које овакве одлуке носе у себи. Превага профита над уређивачком политиком је првенствена опасност која доводи у питање независност уредника часописа, а тиме до опадања вредности и значаја часописа и објављених чланака [1, 2]. Овим протестима придружило се и Светско удружење уредника медицинских часописа (*WAME*) [3], које је о односу главног уредника часописа и власника објавило и свој став о независности уредништва и препоруке за заштиту одговорности и ауторитета главних уредника и власника у циљу спречавања и решавања могућих конфликта у овим односима [4]. Ове ставове доносимо у целини.

Главни уредници и власници желе исто - да часопис уређују тако да он буде успешан, али у томе имају различите улоге. Првенствена одговорност уредника је да информише, образује

читаоце и обрати пажњу на тачност и значај чланака у часопису, да заштити и повећа интегритет и квалитет часописа и уређивачког процеса. Власници су углавном одговорни за остале аспекте објављивања часописа, укључујући његов одбор, буџет и пословну политику. Однос између власника и уредника треба да буде заснован на узајамном поштовању и поверењу, и признавању међусобног ауторитета и одговорности, јер конфликт може нарушити интелектуални интегритет сваког од њих и репутацију часописа, као и његов финансијски успех.

Препоруке за заштити одговорности и ауторитета главног уредника и власника

Услови именовања главног уредника укључују ауторитет, одговорност, време трајања дужности и механизме решавања конфликта. Све услове, изричито постављене, треба да потврде и уредник и власник пре именовања уредника.

Главни уредник треба да има пуно овлашћење, опште познату „уредничку независност“ над садржајем часописа. Власник не треба да улази у процену, селекцију или штампање појединих чланака, било директно или стварањем околности које снажно утичу на одлуку уредништва.

Одлука уредништва треба да се заснива претежно на вредности чланка и његовог значаја за читаоце, а не на комерцијалном успеху часописа. Уредници треба да слободно изражавају критички, али одговорно, погледе о свим аспектима медицине, без страха од реакције, чак иако ови погледи могу бити у сукобу с комерцијалним циљем издавача. Да би одржао ову позицију уредник треба да потражи саветнике у широком скупу рецензата, уређивачких одбора, и читаоца.

Наставак на 26. страници

ТОПОГРАФИЈА И АСИМЕТРИЈА ВИЗУЕЛНЕ РЕАКТИВНОСТИ СПЕКТРАЛНЕ СНАГЕ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМА КОД ЗДРАВЕ ДЕЦЕ

Душан РИСТАНОВИЋ¹, Жарко МАРТИНОВИЋ², Весна ЈОВАНОВИЋ-ЧУПИЋ³

1. Институт за биофизику Медицинског факултета, Београд; 2. Одсек за епилепсије и клиничку неурофизиологију Института за ментално здравље, Београд; 3. Завод за болести зависности, Београд.

КРАТАК САДРЖАЈ: Да би се квантификовала реактивност електроенцефалограма (*EEG*) на отварање очију, испитивана је топографска расподела апсолутне снаге спектра *EEG*, на узорку од 72 здрава детета, старости између 7 и 15 година. Записи су узимани с 14 стандардних места на поглавини испитаника под условом да су му очи најпре биле затворене, а потом отворене. Показано је да је тотална снага и снага у опсегу алфа-таласа *EEG*, снимљеног при затвореним очима, била у свим одводима значајно већа од снаге добијене при отвореним очима. Снага *EEG* у опсегу тета-таласа, снимљеног при затвореним очима, значајно је већа (изузев за фронталну област) од снаге добијене при отвореним очима. Промене снаге у опсегу таласа делта и бета биле су у неким одводима значајно веће при снимању *EEG* са затвореним очима. У предњој области поглавине није запажена визуелна блокада у опсегу таласа бета-два. У опсегу активности алфа и тоталне снаге отварање очију значајно је променило величине индекса асиметрије. Асиметрија снаге између хемисфера мозга запажена је углавном у префронталној и латерофронталној области. Резултати указују на чињеницу да је визуелна блокада *EEG* последица вишег степена десинхронизације електроенцефалографске активности у стању када су очи испитаника отворене.

Кључне речи: визуелна реактивност, топографија *EEG*, спектрална анализа, асиметрија *EEG*, здрава деца. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Добро је познато да отварање очију изазива супресију (блокаду) активности алфа у мозгу. Овај важан знак нормалне електроенцефалографске реактивности представља једну од општих неурофизиолошких одлика мозга, јер не зависи од старости испитаника [1]. Мада бројне конвенционе електроенцефалографске студије код здравих особа разних година живота, као што су деца [2], деца и адолесценти [3, 4] и одрасле особе [5], указују на знатну интериндивидуалну варијабилност резултата, константност блокаде активности алфа остаје и даље најпоузданије мерило нормалности електроенцефалограма (*EEG*) код човека [6].

Будући да сама нормална блокада алфа-активности при отварању очију испитаника изазива веома мале промене амплитуда у запису електроенцефалограма, ову реактивност често је тешко посматрати и анализовати традиционалним визуелним поступком. То је данас лако изводљиво коришћењем квантитативне (спектралне) анализе електроенцефалограма. Један од основних циљева ове анализе, бар када је реч о здравим испитаницима, јесте да се квантификује реактивност електроенцефалограма на визуелне и друге дражи. Опште је утврђено да при отварању очију активност алфа, праћена путем електроенцефалограма, практично престаје у свим подручјима мозга [7-11]. Отварање очију блокира снагу бета и тета у највећем броју деривација [10, 11].

Највећи број истраживања, у којима је коришћена квантитативна снага *EEG* као истраживачки метод, био је посвећен матурацији електроенцефалограма [1, 11-17]. Посебна пажња била је посвећена проучавању реактивности *EEG* на визуелне и друге стиму-

се [1, 13-17]. Утицај старења на спектралну снагу при отварању и затварању очију постао је разумљив тек из резултата квантитативних студија *EEG* [1, 13-16].

Па и поред тога, у свим горе посматраним неурофизиолошким студијама код здраве деце разматрана је реактивност на отварање очију концизно, непотпуно и узгредно [2, 13-15]. Осим тога, само неколико чланака односи се на проучавање одговора на отварање очију коришћењем квантитативне анализе електроенцефалограма [11]. С друге стране, закључци изведени из података добијених на одраслим особама, па и адолесцентима, често нису примењиви на истраживањима код деце [12]. У тим случајевима показано је да при отварању очију само снага активности алфа значајно опада [18] и да се активност тета смањује у групи здраве деце [13]. Нису нађене значајне промене апсолутне снаге у домену бета електроенцефалограма, док промене у снази делта утврђене су недавно [17].

Асиметрија резултата спектралних параметара, измерених у симетричним тачкама на поглавини изнад леве и десне хемисфере мозга, није детаљно истражена. Резултати до којих се дошло често су били неконзистентни и противречни [11-13, 19]. Асиметрија визуелне реактивности, процењена путем апсолутне снаге *EEG*, до сада није истраживана код деце.

Главни циљ ових истраживања био је да се изврши детаљна анализа топографске расподеле и асиметрије електроенцефалографске активности изнад хемисфера мозга, када су очи затворене па се затим отворе (тј. пре визуелне блокаде и после ње). Овај рад представља део наше опсежне студије која је имала за циљ да се измере величине спектралних парамета-

Табела 1. Топографска дистрибуција логаритамски ($\ln$) трансформисане апсолутне снаге и индекса асиметрије у делта и тета фреквентном опасегу, за два бихевиорална стања: затворене очи (ECL) и отворене очи (EOP)

Table 1. Topographic distributions of $\ln$ -transformed absolute power and index of asymmetry in delta and theta frequency bands, for two behavioral states: eyes closed (ECL) and eyes open (EOP)

Положај електрода Location	Стање State	Делта Delta			Тета Theta		
		Лево Left	Десно Right	Индекс Index	Лево Left	Десно Right	Индекс Index
Fp1 - Fp2	ECL	3.45±0.50	3.89±0.50*	1.55±0.16**	3.18±0.66	3.43±0.66*	1.28±0.24
	EOP	3.29±0.89	3.52±0.82	1.26±0.27	2.98±0.80	3.22±0.78	1.27±0.38
F3 - F4	ECL	3.19±0.52	3.20±0.59	1.01±0.18	3.40±0.62	3.39±0.73	1.01±0.34
	EOP	3.05±0.89	3.09±0.80	1.01±0.36	3.02±0.83	3.14±0.86	1.08±0.33
C3 - C4	ECL	2.80±0.63	2.83±0.60	1.03±0.35	3.25±0.76	3.29±0.54	1.04±0.20
	EOP	2.81±0.87	2.73±0.80	1.08±0.57	2.91±0.92	2.93±0.88	1.02±0.48
O1 - O2	ECL	3.50±0.59	3.35±0.67	1.18±0.17*	3.51±0.84	3.49±0.84	1.02±0.18
	EOP	3.12±0.43	3.19±0.87	1.07±0.34	3.01±0.92	3.08±0.96	1.07±0.72
F7 - F8	ECL	3.16±0.52	2.99±0.50*	1.18±0.24	3.15±0.69	2.95±0.70	1.11±0.29
	EOP	3.06±0.80	2.94±0.83	1.13±0.40	2.83±0.78	2.90±0.92	1.26±0.90
T3 - T4	ECL	3.02±0.52	2.82±0.61*	1.22±0.35	3.23±0.70	3.14±0.74	1.09±0.26
	EOP	2.90±0.85	2.82±0.88	1.09±0.52	2.95±0.89	2.83±0.88	1.13±0.53
T5 - T6	ECL	3.10±0.54	3.28±0.54*	1.19±0.22*	3.45±0.94	3.65±0.78	1.22±0.22**
	EOP	2.93±0.83	2.99±0.90	1.06±0.41	3.06±0.51	3.09±0.91	1.03±0.26
Mean	ECL	3.18±0.24	3.05±0.50	1.15±0.17	3.31±0.14	3.34±0.24	1.11±0.10
	EOP	3.03±0.16	3.04±0.26	1.10±0.08	2.96±0.15	2.98±0.21	1.12±0.10

Свака вредност представља аритметичку средину ± стандардна девијација. При поређењу снага између хомологних места двеју хемисфера ознаке статистичке значајности * $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$ стављене су уз вредности добијених са десне хемисфере. У случају значајности индекса асиметрије ове ознаке стављене су уз вредности које су добијене када су очи биле затворене.

Each value is the mean ± standard deviation. When comparing the powers between homologous sites of two hemispheres, significant marks * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$ are put on the line with values acquired from the right hemisphere. In the case of significance of asymmetry index, these marks are put on the column with values acquired when eyes were closed.

ра нормалног електроенцефалограма код деце основношколског узраста [20-23].

МЕТОД РАДА

Испитивана је група од 72 здрава детета (волонтера) основношколског узраста (између 7 и 15 година). Аритметичка средина и стандардна девијација износили су $11,8 \pm 2,2$ године. Испитаници су задовољавали основна мерила нормалности [12].

Сваки испитаник седео је на столици с наслонем у уземљеној антисонорној соби. Пре снимања речено му је да избегава покрете телом и очима, а када су му очи отворене, да се уздржи од трептања. Снимање електроенцефалографске активности ради избора узорака за квантитативну анализу извршено је најмање 4-6 пута, у трајању од по један минут. У првој половини сваког таквог периода испитаник је држао очи затвореним, а затим их је отварао. У фази када су му очи биле отворене, испитаник је гледао у малу тачку у центру екрана рачунара. У случају изражених артефаката у запису, поступак је понављан. Репродуктивност електроенцефалограма проверена је понављањем читавог поступка после завршеног снимања. Код 39 случајно одабраних испитаника поступак је понављан 30 минута касније.

Електроде (Ag-AgCl) прилепљене су за поглавину испитаника и распоређене у сагласности с Интернационалним системом "10-20". За сваки канал 16-каналног електроенцефалографа временска константа била је 0,3 s, а филтар за горњу фреквенцију био је постављен на 35 Hz да би се елиминисало додатно дејство активности мишића [9, 24]. Импеданција

електрода била је испод 3 k Ω . Активност мозга снимана је монополарно, са следећих 14 локација: F8, T4, T6, Fp2, F4, C4, O2, Fp1, F3, C3, O1, F7, T3 и T5. Референтну электроду постављао је систем повезаних ушки. Електрода за уземљење била је постављена у префронтални положај (Fpz).

За сваког испитаника и сваки положај електроде одабран је једноминутни запис EEG без артефаката и у њему издвојено 12 сукцесивних епоха, од којих је свака трајала по две секунде. Сигнали EEG, регистровани путем одабраних 14 канала електроенцефалографа, конвертовани су помоћу дванаестобитног аналого-дигиталног претварача. Фреквенција узорковања ("семпловања") овог претварача била је 256 Hz, што значи да је изабрани део аналогног сигнала, који је трајао једну секунду, претворен у 256 бројки (тј. бројних величина амплитуда EEG). Овакви низови бројки били су под-

вргнути "брзој Фуријевој трансформацији" [25] и даље обрађивани помоћу РС-рачунара. За сваку епоху добијени су параметри њеног фреквентног спектра, тј. амплитуде (потенцијали) EEG и одговарајуће фреквенције њихових синусних компоненти. Подешено је да целобројне фреквенције буду у распону од 1 до 30 Hz. Нађене су средње величине амплитуда

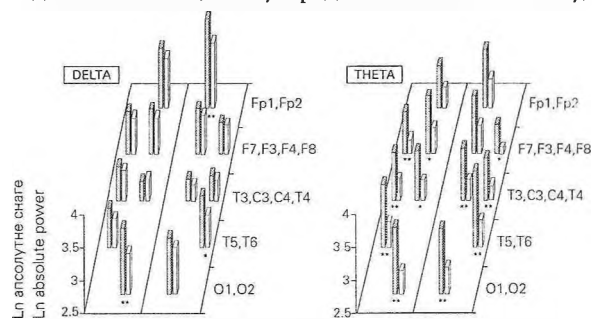


СХЕМА 1. Схематски приказ дистрибуције логаритамски трансформисане снаге активности делта (лево) и тета (десно) према поглавини испитаника. Ознаке локација 14 електрода исписане су крај десне ивице схеме. Тамни стубићи представљају снаге EEG када су очи испитаника биле затворене, а светли стубићи, када су очи испитаника биле отворене. Звездиче испод парова стубића односе се на ниво значајности разлика између величина ових снага (* значи $p < 0,05$, а ** значи $p < 0,01$).

FIGURE 1. Diagrammatic presentation of distribution of $\ln$ -transformed delta (left) and theta absolute powers (right) over 14 derivations (marked alongside). Dark bars are the power content of EEG leads under the eyes closed, and light bars are those under the eyes open. Asterisks under bars refer to levels of significance for differences between the values of power under the ECL and EOP condition in corresponding derivations (* means $p < 0.05$ and ** means $p < 0.01$).

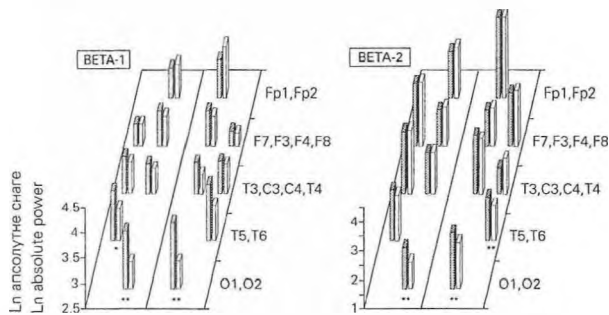


СХЕМА 2. Схематски приказ дистрибуције логаритамски трансформисане снаге активности бета-један (лево) и бета-два (десно) према поглавини испитаника. Остатак објашњења као на схеми 1.

FIGURE 2. Diagrammatic presentation of distribution of $\ln$ -transformed beta 1 (left) and beta 2 absolute powers (right) over 14 derivations (marked alongside). Rest of explanation as in Fig. 1.

компоненти за свих 12 епоха и за сваки положај електроде. Према устаљеној пракси, за сваку компоненту разложеног сигнала, квадрати амплитуда дефинисали су апсолутне (спектралне) снаге активности. Затим су у фреквентном опсегу од 1 до 30 Hz дефинисани фреквентни опсези на класичан начин: делта (од 1 Hz закључно са 3 Hz), тета (4-7 Hz), алфа (8-12 Hz), бета-један (13-22 Hz) и бета-два (23-30 Hz). Апсолутна снага сваког оваквог опсега дефинисана је као збир снага свих компоненти, чије су фреквенције лежале у таквом опсегу. Подаци о апсолутној снази, нађени за сваког испитаника, биле су усредњене за све епохе. Тако су добијене средње апсолутне снаге за сваки опсег фреквенције и сваки положај електроде. Тотална снага представљала је збир апсолутних снага за свих шест опсега.

Највећи број оваквих мера амплитуда није увек нормално (гаусовски) распоређен [26]. Да би се обезбедила нормална расподела података, снаге у овим опсезима логаритмоване су за основу e [27]. Тако су добијени природни логаритми бројних података о апсолутним снагама. За овакве величине највећи број расподела има особине нормалности [11, 16, 26].

Индекс асиметрије садржи две величине параметра које су регистроване у двама симетричним одводима EEG у односу на уздужну осу главе. Ми смо дефинисали овај параметар као однос између величине апсолутне снаге, регистроване с деривације изнад уоченог места једне хемисфере, и величине истог параметра регистроване с деривације изнад симетричног места друге хемисфере. Сваки количник рачунат је помоћу нелога-ритмованих величина снага, уз подешавање да бројитељ у количнику буде увек већи од име-

нитеља. Зато су све величине овог индекса биле веће од један.

Логаритамски трансформисане величине апсолутне снаге тестиране су помоћу статистичког те-теста (*Spss ms*) ради утврђивања значајности разлика између аритметичких средина ових параметара добијених при затвореним и отвореним очима испитаника.

РЕЗУЛТАТИ

Анализа добијених података који се односе на “споре опсеге” (делта и тета) показује да отварање очију блокира логаритамски трансформисане апсолутне снаге активности делта у свим деривацијама изузев у једној (C3), али да су смањена снаге била статистички значајна само у три случаја (Схема 1, лево). При затвореним очима, снага тета била је најизраженија у постериорним деривацијама (Схема 1, десно). Отварање очију изазива значајно опадање снаге у највећем броју деривација.

За области “споре” фреквенције, топографска расподела трансформисане апсолутне снаге изнад симетричних места двеју хемисфера приказана је квантитативно, за оба бихевиорна стања (очи затворене и очи отворене), у табели 1. Види се да је у оба ова стања расподела снаге између хемисфера прилично униформна. Заиста, број деривација с већом снагом изнад леве хемисфере сличан је броју таквих деривација изнад десне хемисфере. Зато нема значајних разлика између укупне снаге изнад леве и десне хемисфере. Ако су очи затворене, разлике између снага изнад парова симетричних деривација значајне су само у четири случаја (префронтално и теморална подручја) за опсег делта, и само у једном случају за опсег тета. У овој студији промене величина индекса асиметрије за симетричне парове деривација, када су очи биле затворене па затим отворене, претежно нису статистички значајне (Табела 1).

Табела 2. Топографска дистрибуција логаритамски ($\ln$) трансформисане апсолутне снаге и индекса асиметрије у бета -1 и бета -2 фреквентном опсегу, за два бихевиорална стања: затворене очи (ECL) и отворене очи (EOP)

Table 2. Topographic distributions of $\ln$ -transformed absolute power and index of asymmetry in beta 1 and beta 2 frequency bands for two behavioral states: eyes closed (ECL) and eyes open (EOP)

Положај електрода Location	Стање State	Бета-1 Beta 1			Бета-2 Beta 2		
		Лево Left	Десно Right	Индекс Index	Лево Left	Десно Right	Индекс Index
Fp1 - Fp2	ECL	3.09±0.70	3.55±0.59**	1.58±0.31*	2.60±1.02	3.76±0.68**	3.19±2.07
	EOP	3.18±0.94	3.55±0.94**	1.45±0.38	2.75±1.21	3.77±0.94**	2.64±2.04
F3 - F4	ECL	3.20±0.70	3.20±0.86	1.00±0.30	2.26±0.87	2.25±0.98	1.01±2.40
	EOP	3.12±0.92	3.10±0.94	1.00±0.35	2.42±1.02	2.31±0.94	1.12±1.32
C3 - C4	ECL	3.09±0.87	3.12±0.74	1.03±0.39	2.43±0.87	3.03±0.40**	1.82±1.40
	EOP	2.96±0.98	2.88±0.91	1.08±0.51	2.43±0.94	2.91±0.71**	1.65±1.57
O1 - O2	ECL	3.64±0.76	3.81±0.71	1.19±0.15**	2.42±1.00	2.94±0.65**	1.68±1.07
	EOP	3.02±0.92	3.02±0.91	1.00±0.38	1.90±1.07	2.58±0.84**	1.97±1.61
F7 - F8	ECL	2.94±0.69	2.81±0.77	1.14±0.44	3.15±0.38	2.82±0.57**	1.39±0.45
	EOP	2.94±0.85	2.76±0.86	1.16±0.61	3.20±0.78	2.88±0.75**	1.98±0.73
T3 - T4	ECL	3.24±0.63	3.14±0.68	1.11±0.24	3.18±0.48	1.89±1.14**	3.63±1.28
	EOP	3.11±1.03	3.07±0.94	1.04±0.41	3.23±0.94	2.22±1.20**	2.75±1.98
T5 - T6	ECL	3.51±0.68	3.64±0.55	1.14±0.15	2.79±0.80	2.53±0.79**	1.30±0.86
	EOP	3.15±0.95	3.20±0.86	1.05±0.33	2.63±0.95	2.23±1.02**	1.41±1.23
Mean	ECL	3.24±0.25	3.32±0.35	1.17±0.19	3.69±0.36	2.75±0.61	2.00±1.00
	EOP	3.07±0.10	3.08±0.25	1.11±0.16	2.67±0.47	2.76±0.55	1.93±0.60

Објашњење као у Табели 1

Explanation as in Table 1

“Брзи опсежи” (бета-један и бета-два) показују да је активност бета-један, под условом да су очи затворене, максимална у постериорној области (Схема 2, лево). Отварање очију блокира активност претежно у постериорним областима. Бета-два је једини опсег у коме при отварању очију настаје пораст снаге у антериорним областима (Схема 2, десно). Табела 2 показује да су разлике између снага мерених са симетричних деривација у опсегу бета-два најчешће статистички високо сигнификантне. Истовремено, разлике између *средњих* снага, узетих с деривација изнад леве и десне хемисфере, ипак нису значајне. Отварање очију не утиче на величину индекса асиметрије. У табели 2 види се да промене индекса нису статистички значајне.

У поређењу с осталим опсезима, снаге активности алфа и тоталне активности испољавају највеће амплитуде у свим деривацијама (Схема 3). Сви испита-

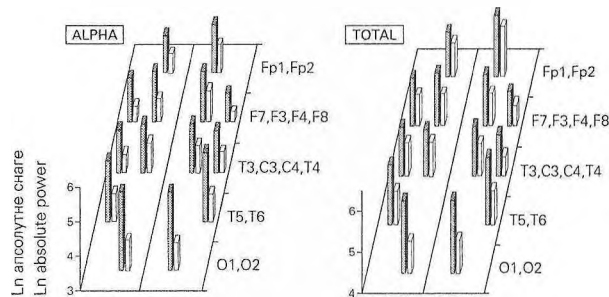


СХЕМА 3. Схематски приказ дистрибуције логаритамски трансформисане снаге активности алфа (лево) и тоталне активности (десно) према поглавини испитаника. Остатак објашњења као на схеми 1.

FIGURE 3. Diagrammatic presentation of distribution of *ln*-transformed alpha absolute power (left) and total power (right) over 14 derivations (marked alongside). Rest of explanation as in Fig. 1.

Табела 3. Топографска дистрибуција логаритамски (*ln*) трансформисане апсолутне снаге и индекса асиметрије у алфа фреквентном опсегу и тоталне снаге, за два бихевиорална стања: затворене очи (ECL) и отворене очи (EOP)

Table 3. Topographic distributions of *ln*-transformed absolute power and index of asymmetry in alpha frequency band and total power for two behavioral states: eyes closed (ECL) and eyes open (EOP)

Положај електрода Location	Стање State	Алфа Alpha			Тотал Total		
		Лево Left	Десно Right	Индекс Index	Лево Left	Десно Right	Индекс Index
Fp1 - Fp2	ECL	4.08±0.66	4.40±0.74**	1.34±0.09**	5.09±0.52	5.50±0.54**	1.51±0.03**
	EOP	3.52±0.89	3.78±0.94	1.30±0.22	4.81±1.10	5.19±1.13	1.46±0.07
F3 - F4	ECL	4.45±0.69	4.45±0.77	1.00±0.05**	5.22±0.55	5.29±0.84	1.07±0.02**
	EOP	3.61±0.94	3.89±0.97	1.32±0.21	4.73±1.08	4.75±1.19	1.02±0.06
C3 - C4	ECL	4.35±0.75	4.35±0.49	1.00±0.05**	5.09±0.67	5.16±0.53	1.07±0.02**
	EOP	3.82±1.14	3.74±1.17	1.08±0.19	4.70±1.17	4.74±1.09	1.04±0.06
O1 - O2	ECL	5.28±0.86	5.28±0.82	1.00±0.02**	5.76±0.75	5.78±0.88	1.02±0.01**
	EOP	3.86±1.07	3.79±1.09	1.073±0.17	4.72±1.15	4.81±1.14	1.09±0.05
F7 - F8	ECL	4.28±0.74	3.82±0.62**	1.58±0.12**	5.10±0.52	4.83±0.59**	1.38±0.03**
	EOP	3.43±0.41	3.22±0.86	1.23±0.37	4.72±1.04	4.50±1.03	1.25±0.07
T3 - T4	ECL	4.19±0.65	4.17±0.64	1.02±0.07	5.14±0.50	4.48±0.58	1.17±0.03**
	EOP	3.50±0.93	3.53±0.92	1.03±0.20	4.75±1.12	4.69±1.09	1.15±0.07
T5 - T6	ECL	4.75±0.81	4.97±0.72	1.25±0.04**	5.45±0.89	5.62±0.58	1.19±0.03**
	EOP	3.79±1.02	3.83±0.89	1.07±0.15	4.85±1.13	4.83±1.11	1.03±0.06
Mean	ECL	4.48±0.41	4.35±0.57	1.17±0.23*	5.29±0.24	5.23±0.45	1.20±0.18**
	EOP	3.65±0.17	3.68±0.24	1.16±0.12	4.75±0.06	4.79±0.21	1.15±0.16

Објашњење као у Табели 1.

Explanation as in Table 1.

ници демонстрирали су високу реактивност при отварању очију: у свакој деривацији констатоване су статистички значајне разлике за снагу алфа између два бихевиорна стања. То је разлог зашто у схеми 3 сигнификантност разлика између снага мерених за два стања нису назначене звездицама. Пошто је тотална снага претежно условљена алфа-снагом, топографска расподела тоталне снаге слична је расподели снаге алфа (Схема 3).

У табели 3 види се да отварање очију значајно мења индекс асиметрије у оба случаја (снаге алфа и тоталне снаге). То чак вреди и за њихове средње снаге.

ДИСКУСИЈА

Наша испитивања потврђују неке налазе који су већ уочени код нормалне деце. Добро је познато да кад субјект отвори очи, супресије активности алфа настају независно од старости испитаника [1, 13, 17, 18]. Ми смо такође потврдили запажање да је најпотпунија супресија алфа-активности локализована у окципиталној области [1, 13]. Према нашим истраживањима, смањења снаге алфа статистички су значајна у свим коришћеним деривацијама (Схема 3, лево). Слични резултати запажени су код нормалних адолесцената и одраслих особа [7, 10].

После отварања очију, смањења апсолутне снаге утврђена су у опсезима делта, тета и алфа, али нису запажене у опсегу бета [17]. Ми смо анализовали те промене у свим деривацијама и показали да у опсегу тета снага значајно опада, али такве промене у опсегу делта нису статистички значајне (Схема 1). Што се тиче “брзих опсега” (бета-један и бета-два), ми смо показали да те промене нису статистички значајне за највећи број деривација, изузев за деривације у постериорној области (Схема 2).

Асиметрија између хемисфера може да се процени помоћу индекса асиметрије. Он се обично израчунавао помоћу обрасца $100 \cdot (r - l) / (r + l)$, где је *r* величина параметра оцењеног с једног места десне хемисфере, док је *l* величина истог параметра оцењеног са симетричног места изнад леве хемисфере. Сматра се да је ова дефиниција боља од некада коришћене $r - l$, јер израчунате величине овог индекса боље одговарају законима нормалне расподеле [15]. С друге стране, познато је да је релативна грешка разлике између сличних бројних вредности по правилу велика, тако да је број значајних цифара резултата често веома мали [28].

У нашој студији показало се да величине индекса асиметрије, израчунате помоћу претходног обрасца који садржи $r - l$ у бројитељу, уопште нема значајних бројки (јер су величине за *r* и *l* веома блиске), због чега су апсо-

лутне грешке оваквог индекса обично веће од саме измерене величине. Ми смо зато дефинисали индекс асиметрије као количник два параметра (тј. две снаге), чиме смо избегли ове тешкоће, тим пре што се тако елиминише могући утицај евентуалне леворукости испитаника [12]. На сличан начин дефинисали су и користили овај индекс још неки аутори [12, 19].

Према правилу, амплитуде електроенцефалограма нешто су веће у деривацијама изнад субдоминантне хемисфере [12, 13], мада има и супротних мишљења [9, 14, 29]. Ми смо показали да темпорална активност у положајима електрода F7 и F8, као и у T3 и T4, испољавају “алтернативну латерализацију напона” (Табеле 1-3): у свим опсезима фреквенција записи с деривација на левој страни показују веће (понекад чак и статистички значајно веће) снаге од симетричних места с десне стране (Табеле 1-3). Тај закључак је у сагласности с резултатима других аутора [11, 29] који су испитивали одрасле особе. С друге стране, ми смо показали да префронталне снаге, добијене на основу резултата с локација Fp2, дају сигнификантно веће резултате у поређењу с подацима снимљених у положају Fp1, и то за сва подручја фреквенције (Табеле 1-3). Када се прати развој EEG код деце основношколског узраста, обе хемисфере понашају се на сличан начин [14]. Антеропостериорна дистрибуција снага у опсезима значајно се мења са старошћу, али то не важи за дистрибуцију између десне и леве хемисфере [15].

Треба такође приметити да отварање очију не мења страну деривација на којима је снага већа. Ако се те величине, посматране када су очи испитаника затворене, пореде с величинама када су очи отворене, у највећем броју случајева не запажају се статистички значајне промене.

Наши налази су повезани за развојне факторе мозга. У нашем ранијем раду [20] асиметрија снаге у антеротемпоралним регионима расла је када су се резултати, добијени на млађим испитаницима (7-9 година), поредили с резултатима на старијој популацији деце.

ЗАКЉУЧАК

Наша истраживања потврђују извештај број чињеница које су запазили други аутори код нормалне деце. Ипак, мало публикованих података о топографији реактивности EEG на визуелну блокаду код здраве деце чини скоро немогућим поређење приказаних резултата с резултатима других истраживача. Нема никакве сумње да је матурација EEG визуелне блокаде са старошћу повезана с високим степеном десинхронизације EEG код испитаника старости између 10 и 15 година у односу на млађе испитанике (7 до 9 година). Ипак, за сада није могуће да се извуче дефинитивни закључак о механизмима који леже у основи визуелне блокаде, јер природа генерисања активности EEG још увек није довољно јасна [30]. Даље студије које би укључиле више испитаника биле би неопходне како би се утврдиле могуће генетске разлике у визуелној реактивности за ове старосне групе. Такође је неопходна студија матурационих промена

у визуелној блокади изван старости овде посматраних испитаника. Лонгитудинална студија била би, такође, корисна како би се умањила ограничења анализе узрокована интериндивидуалним варијацијама.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karhu J, Kononen M, Herrgard E, Partanen J. Spectra and reactivity of EEG in visual sensory-motor and auditory areas on children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;99:300-1.
2. Hudspeth WJ, Pribram KH. Psychophysiological indices of cerebral maturation. *Int J Psychophysiol* 1992;12:19-29.
3. Novikova LA. Age features in the electrical activity of the brain as seen in children and juveniles. *Pavlov J Higher Nerv Activ* 1961;11:61-71.
4. Petersen I, Sellden U, Eeg-Olofson O. The evolution of the EEG in normal children and adolescents from 1 to 21 years. In: Remond A, Lairy GC. (eds). *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 6B. Elsevier, Amsterdam 1975;31-68.
5. Markand ON. Alpha rhythms. *J Clin Neurophysiol* 1990;7:163-89.
6. Hess R. *EEG Handbook*, 2nd edn. Sandoz, Zurich 1969.
7. Wieneke GH, Deinema EHA, Spoelstra P. Normality spectral data on the alpha rhythm in male adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:635-45.
8. Duffy FH, Albert MS, Mcanulty G, Garvey AJ. Age-related differences in brain electrical activity of healthy subjects. *Ann Neurol* 1984;16:430-8.
9. Samson-Dollfus D, Tsouria Z, Bertoldi I, Dreano E, Doris JY. EEG modifications during visual and motor reactions observed by beta, alpha and theta quantification and topographic mapping. In: Duffy FH (ed). *Topographic Mapping of Brain Electrical Activity*. Butterworth, Boston 1986;169-73.
10. Volavka J, Matoušek M, Roubíček J. Mental arithmetic and eye opening. An EEG frequency analysis and GSR study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967;22:174-6.
11. Kononen M, Partanen JV. Blocking of EEG alpha activity during visual performance in healthy adults. A quantitative study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;87:164-6.
12. Matoušek M, Petersen I. Frequency analysis of the EEG in normal children and adolescents. In: Kellaway P, Petersen I (eds). *Automation of Clinical Electroencephalography*. Raven Press, New York 1973;75-102.
13. Samson-Dollfus D, Goldberg P. Electroencephalographic quantification by time domain analysis in normal 7-15-year-old children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;46:147-54.
14. Gasser T, Verleger R, Bächer P, Sroka L. Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988a;69:91-9.
15. Gasser T, Jennen-Steinmetz C, Sroka L, Verleger R, Mocks J. Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988b;69:100-9.
16. Harmony T, Marosi e Diaz de Leon AE., Becker J, Fernandez T. Effect of sex, psychosocial disadvantages and biologic risk factors on EEG maturation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:482-91.
17. Somsen RJ, van't Klooster BJ, van der Molen MW, van Leeuwen HM, Licht R. Growth spurts in brain maturation during middle childhood as indexed by EEG power spectra. *Biol Psychol* 1997;44:187-209.
18. Chavance M, Samson-Dollfus D. Analyse spectrale de l'enfant normal entre 6 et 16 ans: Choice et validation des paramètres les plus informatives. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;45:767-76.
19. Nuwer MR. Quantitative EEG: I. Techniques and problems of frequency analysis and topographic mapping. *J Clin Neurophysiol* 1988;5:1-43.
20. Martinović Z, Jovanović V, Ristanović D. Computerized EEG topography of normal preadolescent twins. Correlating similarity of background activity with genetic relatedness. *Brain Topogr* 1997;9:303-11.
21. Martinović Z, Jovanović V, Ristanović D. EEG power spectra of normal preadolescent twins. Gender differences of quantitative EEG maturation. *Neurophysiol Clin* 1998;28:231-48.
22. Ristanović D, Martinović Z, Jovanović V. Topography of visual EEG reactivity in school-age children. *Brain & Development* 1999;21:236-43.
23. Ristanović D, Martinović Z, Jovanović-Čupić V. Kvantitativna analiza elektroencefalograma zdrave dece osnovnoškolskog uzrasta. *Srp Arh Celok Lek* 2000;128:1-9.
24. Van Baal GC, De Geus EJ, Boomsma DI. Genetic architecture of EEG power spectra in early life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:502-14.
25. Cooley WJ, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Maths Comput* 1965;19:297-301.
26. Pollock VE, Schneider LS, Lyness SA. Reliability of topographic quantitative EEG amplitude in healthy late-middle-aged and elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;79:20-6.
27. Pivik RT, Broughton RJ, Coppola R, Davidson RJ, Fox N, Nuwer MR. Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology* 1993;30:547-58.

TOPOGRAPHY AND ASYMMETRY OF VISUAL EEG REACTIVITY IN HEALTHY SCHOOL-AGE CHILDREN

D. RISTANOVITSH¹, Z. MARTINOVITSH², V. JOVANOVITSH-CHUPITSH³

1. Department of Biophysics, School of Medicine, Belgrade, 2. Department of Epileptology and Clinical Neurophysiology, Institute of Mental Health, Belgrade; 3. Centre for Prevention and Treatment of Drug Addiction, Belgrade

In order to quantify the visual reactivity of EEG to opening the eyes, the topography of EEG power spectra in a sample of 72 healthy subjects aged from 7-15 years, was studied. The EEGs were recorder at 14 scalp sites under eyes closed (ECL) and eyes open (EOP). It has been established that the absolute powers in total and in alpha band were significantly higher in all derivations under ECL as compared with EOP condition. Except for the frontal derivations, absolute power in theta band under ECL condition was significantly higher than that under EOP condition. Changes in delta and beta powers were seldom significant. In beta 2 band no EEG blocking was noticed in anterior area. Opening the eyes significantly influenced the values of asymmetry index in alpha band and total power. In all frequency bands and under both conditions, the differences of powers between the hemispheres were found mainly in the prefrontal and laterofrontal

areas. The results showed that the visual blocking of EEG was mostly due to a higher degree of EEG desynchronization after opening the eyes.

Key words: Visual reactivity, brain topography, spectral analysis, EEG asymmetry, healthy children. (SRP ARH CELOK LEK).

DUŠAN RISTANOVIĆ

Institut za biofiziku

Medicinski fakultet

11 000 Beograd, Višegradska 26/2

Tel.: 011/361-57-67

Mail: dusan@ristanovic.com

28. Matthis P, Scheffner D, Benninger CH, Lipinski CH, Stolzis L. Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:626-35.
29. Daly FH, Pedley TA. *Current Practice in Clinical Electroencephalography*. Raven Press, New York 1990.

30. Van Baal GC, De Geus EJ, Boomsma DI. Genetic architecture of EEG power spectra in early life. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;98:502-14.

Рукопис је досиављен уредништву 3. X 2000. године

ПРАГМАТИЧНА СТУДИЈА ЕФИКАСНОСТИ РЕТАРД-ПРЕПАРАТА КАРБАМАЗЕПИНА (*TEGRETOL CR 400*) У ЛЕЧЕЊУ БОЛЕСНИКА С ПАРЦИЈАЛНИМ НАПАДИМА ЕПИЛЕПСИЈЕ

Никола М. ВОЈВОДИЋ, Драгослав В. СОКИЋ, Славко М. ЈАНКОВИЋ,
Звонимир ЛЕВИЋ

Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Током трогодишњег периода спровели смо отворену прагматичну студију ефикасности ретард-препарата карбамазепина код 141 одраслог болесника с локализацено-зависним епилепсијама. Болесници су подељени у четири групе: 1) 34 болесника с новодијагностикованом епилепсијом; 2) 42 болесника с хроничном епилепсијом, који нису раније лечени антиепилепсијским лековима; 3) 27 болесника с хроничном епилепсијом, претходно лечених конвенционим препаратима карбамазепина; и 4) 38 болесника с хроничном епилепсијом, претходно лечених неким другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Код свих болесника уведен је ретард-препарат карбамазепина, чија је доза постепено прилагођена клиничким потребама. Евалуација је подразумевала анализу (1) ефикасности (ефикасна, делимично ефикасна, неефикасна), (2) подношљивости (одлична, добра, лоша) и (3) практичности (одлична, добра, лоша) терапије ретард-препаратом карбамазепина у односу на стање пре његове примене. У групи с новодијагностикованом епилепсијом терапија је била ефикасна код 76 посто, делимично ефикасна код 18 посто и неефикасна код 6 посто болесника. Одлична подношљивост лека је била код 65 посто, а практичност код 62 посто болесника. У групи болесника с хроничном епилепсијом, који нису раније лечени антиепилепсијским лековима, терапија је била ефикасна код 52 посто, делимично ефикасна код 43 посто, и неефикасна код 5 посто болесника; одлична подношљивост лека код 79 посто, а практичност код 55 посто болесника. У трећој групи, терапија је била ефикасна код 30 посто, делимично ефикасна код 30 посто, и неефикасна код 40 посто болесника; одлична подношљивост лека код 79 посто, а практичност код 19 посто болесника. У четвртој групи, терапија је била ефикасна код 29 посто, делимично ефикасна код 32 посто и неефикасна код 39 посто болесника; одлична подношљивост лека код 81 посто, а практичност код 3 посто болесника. Укупно је изражених нежељених дејстава било свега 7,8 посто, док је код 97,9 посто болесника лек примењен у једној или две дозе дневно, што доприноси знатно већој практичности и одличној терапијској комплијанси. Ретард-препарат карбамазепина (*Tegretol CR 400*) показује знатне предности над конвенционим препаратима карбамазепина због смањене флукуације концентрације лека у плазми, смањене учесталости нежељених дејстава у вези с максималном концентрацијом лека у крви, веће ефикасности услед могућности примене већих доза лека, смањеног броја неопходних доза на један до два пута дневно, као и знатно веће комплијансе лека. Висока ефикасност ретард-препарата карбамазепина у односу на конвенционе препарате код болесника с парцијалним нападима последица је боље подношљивости, веће практичности и одличне терапијске комплијансе лека.

Кључне речи: карбамазепин, ретард-препарат, парцијални напади епилепсије. (СРП APX_ЦЕЛОК_ЛЕК).

УВОД

Карбамазепин представља лек првог избора за лечење парцијалних напада епилепсије без секундарне генерализације или с њом [1]. Осим водеће примене у свом индикационом подручју у епилептологији, карбамазепин се данас користи и за лечење пароксизмних (неуралгијских) болова [2, 3] и манијских фаза манијско-депресивне психозе [4]. Карбамазепин остварује антиконвулзивни ефекат тако што сузбија окидање низа акционих потенцијала високе фреквенције (тетанијска окидања) инактивацијом канала јона натријума, с последичном супресијом деполаризације [5, 6]. На активност ниске (нормалне) фреквенције или високе фреквенције кратког трајања (какве су у основи миоклоничких пражњења) карбамазепин не делује [5, 7].

Карбамазепин је иминостилбен и структурно је сличан трицикличном антидепресивном средству, имипрамину [8]. Због слабе растворљивости у води, апсорпција лека из гастроинтестинумског система је спора и неправилна, с честом кумулацијом лека у цревима и накнадном нерегулисаним апсорпцијом

[9]. То узрокује промене концентрације лека у крви [10] и доводи до флукуација терапијског одговора, тј. могуће појаве напада епилепсије при најнижим концентрацијама лека и појаве нежељених дејстава при највишим концентрацијама лека у плазми [11]. Примена ретард-препарата с регулисаним растварањем активне супстанције (*Tegretol CR 400*) знатно смањује флукуације лека у крви, уз могућност примене мањег броја доза лека дневно (једном до два пута) и боље терапијске комплијансе [12].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се, уз већ познату побољшану комплијансу, утврди ефикасност, подношљивост и практичност примене ретард-препарата карбамазепина (*Tegretol CR 400*) код болесника с парцијалним нападима епилепсије.

МЕТОД РАДА

Током трогодишњег периода спровели смо прагматичну, проспективну, отворену, кохортну студију код 141 одра-

слог болесника (62 мушкарца и 79 жена), старости од 18 до 73 године. Код свих болесника постављена је дијагноза локализационо-зависне епилепсије [13], с парцијалним нападима и секундарном генерализацијом или без ње [14]. Болесници с прогресивним лезијама мозга и системским болестима нису укључени у студију. Болеснике смо сврстали у четири групе: (1) 34 болесника с новодијагностикованом епилепсијом, (2) 42 болесника с хроничном епилепсијом, који нису раније лечени антиепилепсијским лековима, (3) 27 болесника с хроничном епилепсијом претходно лечених конвенционим препаратима карбамазепина и (4) 38 болесника с хроничном епилепсијом, претходно леченом неким другим конвенционим антиепилепсијским лековима (фенитоин, валпроична киселина и/или фенобарбитон). Сви болесници су боловали од активне епилепсије, односно најмање три парцијална и/или секундарно генерализована тоничко-клоничка напада током претходних шест месеци.

Код болесника из прве две групе, који раније нису лечени, почета је монотерапија ретард-препаратом карбамазепина. Код болесника из треће групе, претходни конвенционални препарат карбамазепин је у једном дану замењен ретард-препаратом, уз дозу претходно повећану за 15 посто. Код четврте групе болесника ретард-препарат карбамазепина додат је претходним лековима, после чега је следило повећање дозе, уз покушај да се претходни лек постепено укине. Дневна доза ретард-препарата карбамазепина постепено је прилагођавана клиничким потребама и кретала се од 200 до 2000 *mg* дневно (медијана 800 *mg*).

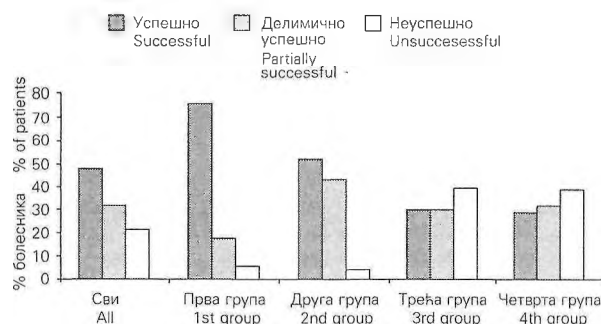
Анализовали смо ефикасност, подношљивост и практичност терапије ретард-препаратом карбамазепина. Ефикасност је процењивана на основу анализе учесталости, трајања и тежине напада епилепсије пре почетка терапије. Учесталост и трајање напада су бележени у стандардизованим дневницима напада, које су водили болесници и/или чланови њихових породица. Тежина напада је одређивана бодовима Ливерпулске скале тежине напада [15]. Подношљивост је процењивана анализом нежељених дејстава, а практичност бројем потребних доза лека дневно. Резултати ових параметара поређени су с резултатима после периода од најмање три месеца терапије ретард-препаратом карбамазепина у пуним терапијским дозама.

Дефинисали смо три категорије ефикасности: 1) ефикасна терапија подразумева да су болесници без напада или са субјективно занемарљивим нападима; 2) делимично ефикасна терапија подразумева да су болесници с побољшањем од најмање 50 посто у погледу учесталости и тежине напада; и 3) неефикасна терапија подразумева да су болесници без значајног побољшања, или чак с погоршањем у погледу учесталости и тежине напада. На основу тежине нежељених дејстава дефинисали смо три категорије подношљивости: 1) одлична подношљивост подразумева изостанак нежељених дејстава; 2) добра подношљивост подразумева блага и пролазна нежељена дејства; и 3) лоша подношљивост подразумева изражена нежељена дејства која су захтевала смањење дневне дозе лека или чак прекидање терапије. Дефинисали смо три категорије практичности: (1) одлична практичност подразумева потребу за једном дозом дневно (између 200 и 1000 *mg* дневно), (2) добра практичност подразумева потребу две дозе дневно (између 800-1800 *mg* дневно) и (3) непрактичност подразумева примену три дозе дневно ретард-препарата карбамазепина (преко 1600 *mg* дневно).

Студија је по дизајну прагматична, јер су подаци проспективно прикупљани, нису унапред постављана мерила за начин примене карбамазепина, већ је лек примењен на начин да у клиничкој ситуацији најбоље задовољи потребе болесника у смислу антиепилепсијске заштите (ефикасност), без нежељених дејстава (подношљивост) и доброг комфора (практичност).

РЕЗУЛТАТИ

1. *Ефикасност*. Узимајући у обзир целокупну популацију, 141 болесника с парцијалним нападима епилепсије, терапија ретард-препаратом карбамазепина била је ефикасна код 67 болесника (47,5 посто), делимично ефикасна код 44 (31,2 посто), а неефикасна код 30 (21,3 посто) болесника (Графикон 1). У

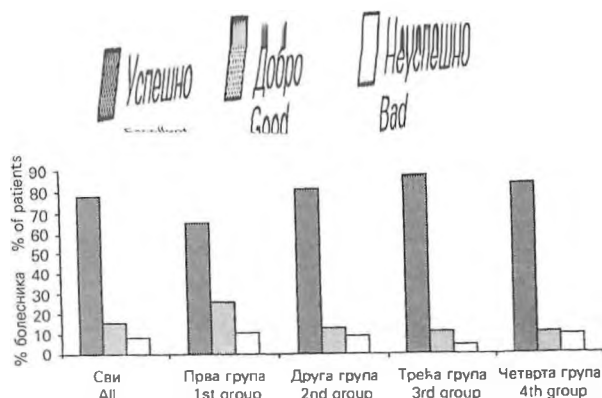


ГРАФИКОН 1. Распредела ефикасности тегретола CR 400 у четири групе болесника с парцијалним нападима епилепсије (N = 141)

GRAPH 1. Distribution of efficiency of Tagretol CR 400 in four groups of patients with partial seizures (N = 141)

целини, смањење учесталости и тежине напада епилепсије за најмање 50 посто настало је код 111 болесника (78,7 посто) у поређењу са стањем пре увођења лека. У групи испитаника с новодијагностикованом епилепсијом, код 76 посто је терапија била ефикасна, код 18 посто делимично ефикасна, а само код 6 посто неефикасна. У групи болесника с хроничном епилепсијом, без претходне антиепилепсијске терапије, код 52 посто терапија је била ефикасна, код 43 посто делимично ефикасна и код 5 посто неефикасна. У групи испитаника с хроничном епилепсијом, који су претходно лечени конвенционим препаратима карбамазепина, монотерапија ретард-препаратом је код 30 посто болесника била ефикасна, код 30 посто делимично ефикасна, док је код 40 посто била неефикасна. У групи испитаника с хроничном епилепсијом, осам болесника је претходно лечено фенитоином, четири је претходно лечено валпроичном киселином и 26 болесника је претходно лечено фенобарбитоном. У овој групи, код 29 посто болесника терапија је била ефикасна, код 32 посто делимично ефикасна и код 39 посто неефикасна.

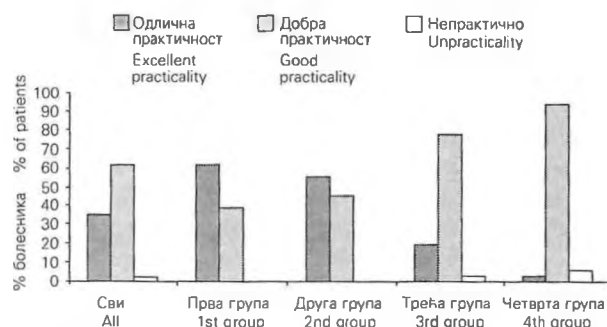
2. *Подношљивост*. Код већине болесника (109 болесника, тј. 77,3 посто) није било нежељених дејстава лека (одлична подношљивост) током терапије ретард-препаратом карбамазепина (Графикон 2). Код 21 болесника (14,9 посто) нежељена дејства су била блага (добра подношљивост), најчешће у виду иницијалне поспаности и пролазне малаксалости. Само код 11 болесника (7,8 посто) настало је изражено нежељено дејство лека (лоша подношљивост). Нежељена дејства су обухватала оспу по кожи, код два болесника, изражену атаксију, код три, двослике, код три, болове у трбуху и мучнину, код два и емоциону лабилност и нервозност, код једног болесника. Код седам болесника (5 посто) терапија ретард-препаратом карбамазепина обустављена је због нежеље-



ГРАФИКОН 2. Распредела подношљивости тегретола CR 400 у четири групе болесника с парцијалним нападима епилепсије
GRAPH 2 Distribution of tolerance of Tegretol CR 400 in four groups of patients with partial seizures (N = 141)

них дејстава лека. Посматрано по групама, одличну подношљивост је показало 65 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, 79 посто болесника с хроничном нелеченом епилепсијом, 85 посто болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином и 81 посто болесника претходно лечених другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Благо и пролазно нежељено дејство (добра подношљивост) било је код 25 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, код 12 посто болесника с хроничном нелеченом епилепсијом, код 11 посто болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином и код 10 посто болесника претходно лечених другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Изражена нежељена дејства (лоша подношљивост), која су захтевала смањивање дозе лека или прекид терапије ретард-препаратом карбамазепина, настала су код 10 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, код 9 посто с хроничном нелеченом епилепсијом, код 4 посто претходно лечених конвенционим карбамазепином и код 9 посто болесника претходно лечених другим конвенционим антиепилепсијским лековима. Подношљивост на терапију је била најбоља код болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином, а најслабија код новодијагностикованих, код којих се иницијално почело монотерапијом ретард-препаратом карбамазепина (Графикон 2).

3. *Практичност*. Режим дозирања ретард-препарата карбамазепина био је у функцији потребе за



ГРАФИКОН 3. Распредела практичности тегретола CR 400 у четири групе болесника с парцијалним нападима епилепсије
GRAPH 3. Distribution of practicality of Tegretol CR 400 in four groups of patients with partial seizures (N = 141)

укупном дозом лека дневно којом се постиже најбоље сузбијање напада и кретала се од једне до три по-

јединичне дозе. Једна доза дневно (одлична практичност) примењена је код 35,5 посто болесника, две дозе дневно (добра практичност) код 62,4 посто болесника и три дозе дневно (непрактичност) код 2,1 посто болесника. Начин дневног дозирања по групама испитаника приказан је у графикону 3. У групи болесника с новодијагностикованом епилепсијом, 62 посто је примало лек у једној, а 38 посто у две дозе дневно. У групи болесника с нелеченом хроничном епилепсијом, 55 посто је добијало лек у једној дози дневно, а 45 посто у две дозе дневно. Одлична практичност примене лека показала се код 19 посто болесника претходно лечених конвенционим карбамазепином и код три посто болесника који су претходно лечени другим конвенционим антиепилепсијским лековима, док се добра практичност показала код 78 посто болесника у трећој, односно 92 посто болесника у четвртој групи испитаника. Лошу практичност показало је три посто болесника из треће и пет посто болесника из четврте групе испитаника. Могућност примене мањег броја појединачних доза дневно (једна до две дозе дневно код 97,9 посто болесника) знатно доприноси већој практичности и побољшаној комплијанси терапије ретард-препаратом карбамазепином. Лоша комплијанса показала се само код два болесника (1,4 посто).

Добијени резултати говоре у прилог боље ефикасности ретард-препарата карбамазепина у поређењу с конвенционим антиепилепсијским лековима у лечењу болесника с парцијалним нападима. Нежељена дејства јављала су се ретко у све четири групе болесника, а режим дневног дозирања је код највећег броја болесника био једноставан (једна или две дозе дневно). Болесници с новодијагностикованом епилепсијом и без претходне антиепилепсијске терапије показали су највећу сензитивност на ретард-препарат карбамазепина када је у питању ефикасност, али и појава нежељених дејстава лека.

ДИСКУСИЈА

Карбамазепин представља основни конвенциони антиепилепсијски лек за парцијалне и секундарно генерализоване нападе епилепсије [16]. Поседује велику антиепилепсијску јачину и одличну подношљивост, уз ниску цену производње. Карбамазепин по ефикасности представља „златни стандард“ с којим се пореди сваки нови потенцијални антиепилепсијски лек чија се ефикасност доказује [17].

Карбамазепин поседује и два неповољна фармакокинетска својства која му смањују укупну антиепилепсијску ефикасност. Прва одлика је велика тенденција ка убрзању сопственог метаболизма (аутоиндукција), са скраћеним полуживотом лека и следственим флукуацијама концентрације у плазми. Карбамазепин је моћан специфичан индуктор свог ензима оксидације, CYP3A3/4, чиме убрзава сопствени катаболизам и катаболизам супстанција које се овим изоензимом разграђују, а такође и моћан неспецифичан индуктор осталих изоензима из породице P450, чи-

ме индукује метаболизам већине ендогених и екзо-

НИХ супстанција које су подложене оксидационом метаболизму [18]. Аутоиндукција, већ после 2-6 недеља терапије, доводи до значајног скраћења полуживота лека, од 36 сати на 18-21 сата [19]. Смањење концентрације лека у крви услед аутоиндукције може имати за последицу поновну појаву напада епилепсије после почетног сузбујања напада [20]. Индукција ензима јетре је особеност која је инхерентна молекулу карбамазепина и није подложна изменама [21].

Друго неповољно својство карбамазепина јесте лоша растворљивост у води. Максимална растворљивост је 72 mg/L , што условљава споро растварање лека, неправилну апсорпцију, кумулацију нераствореног лека у цревима и накнадну нерегулисану апсорпцију [22]. Под додатним утицајем релативно кратког полуживота, услед аутоиндукције и интеракција с другим лековима, јављају се знатне флукутације концентрације лека у плазми, с високим врховима концентрација непосредно, као и суптотерапијским концентрацијама касније, после употребе лека. Варијације концентрације током примене две дневне дозе карбамазепина износе до 77 посто, при примени три дозе, до 40 посто, а при четири дозе, до 19 посто [91]. Изражене и непредвидиве флукутације нивоа карбамазепина у крви узрокују флукутације терапијског одговора, с појавом напада при најнижим концентрацијама и појавом знакова неуротоксичности при максималним концентрацијама лека у крви [11]. При високим концентрацијама лека у крви могућа је и појава нежељених ефеката везаних за когнитивне функције, укључујући поспаност, поремећај пажње и концентрације и редуковање моторне активности [23].

Решење проблема лоше растворљивости лека постиже се дизајнирањем квалитетног фармацеутског препарата карбамазепин на два начина. Први начин подразумева убрзавање апсорпције мешањем карбамазепина с пропилен-гликолом или тетра-гликолом (сируп тегретол), или везивањем карбамазепина за декстрански носач, што омогућава добру растворљивост у води [24, 25]. Други начин подразумева супротно, тј. успоравање апсорпције везивањем карбамазепина за носач који омогућава постепено и постојано растварање ретард-препарата брзином којом расположива количина желудачног и цревног сока може да прихвати сав растворени карбамазепин [26]. Регулисано растварање таблете ретард-препарата карбамазепина постиже се кристализацијом карбамазепина, с формирањем микрокрстала постојаних физичко-хемијских својстава. Микрокрстали се у воденом раствору растварају константном брзином, с регулисаним и предвидивим ослобађањем карбамазепина (*controlled release*). Сав растворени карбамазепин из таблете ретард-препарата може да се раствори у расположивом соку црева и одмах апсорбује. Прилив карбамазепина из таблете у цревни сок и из њега у крвоток састоји се од константног прилива малих количина лека, чиме се избегава неправилна апсорпција, а продужава ефективни полуживот лека у плазми [27]. При једнократној примени лека максимуми концентрације карбамазепина битно су

нижи од њихових минимуми концентрација битно виши него при примени конвенционих препарата. Флукутације концентрације се одвијају у уском опсегу, од плус-минус 30 посто у односу на просечну концентрацију лека у крви [28]. Захваљујући мањим флукутацијама лека у крви, ретард-препарат карбамазепина има значајне предности над конвенционим препаратима карбамазепина, што се огледа првенствено у већој ефикасности услед могућности примене већих доза [26], смањеној учесталости нежељених дејстава везаних за максимум концентрације лека у крви [29] и знатно бољој комплијанси [30, 31]. Биорасположивост ретард-препарата карбамазепина је 10-20 посто мања од биорасположивости сирупа или конвенционог препарата, због чега доза треба да се повећа при преласку од конвенционог ка ретард-препарату [32].

У нашој студији, код 47,5 посто болесника који су лечени ретард-препаратом карбамазепина напади су били сузбијени, а код 31,2 посто настало је побољшање у погледу учесталости и тежине напада за више од 50 посто, што укупно чини 78,7 посто болесника код којих је постигнута боља ефикасност у поређењу с периодом пре увођења препарата. У подгрупи болесника, код којих напади нису били задовољавајуће сузбијени конвенционим препаратом карбамазепина, код 30 посто је остварен пун прекид напада, а код додатних 30 посто постигнуто је побољшање за више од 50 посто. Слично дејство ретард-препарата карбамазепина је и у подгрупи болесника који су претходно лечени другим конвенционим антиепилепсијским лековима (код 29 посто болесника је остварен пун прекид напада, а код 32 посто побољшање за више од 50 посто). Ови налази, као и резултати других студија, указују на то да је ретард-препарат карбамазепина ефикаснији у сузбијању парцијалних напада без секундарне генерализације него конвенциони препарати карбамазепина и други конвенциони антиепилепсијски лекови. У студији, контролисаном плацебом (двоструко слепој), Родин и сарадници [33] су, код 37 болесника с нерегулисаним парцијалним комплексним нападима, пун прекид напада успоставили код 44 посто болесника који су лечени карбамазепином. Кат (*Kutt*) и сарадници [34] су, код болесника с нерегулисаним парцијалним нападима, који су претходно лечени другим конвенционим антиепилепсијским лековима, у студији контролисаном плацебом, током 6 недеља примене карбамазепина постигли смањење учесталости напада за више од 50 посто, код више од половине болесника. Више компаративних студија, које су обухватале конвенционе препарате карбамазепина и друге конвенционе антиепилепсијске лекове (фенобарбитон, примидон, валпроичну киселину и дифенилхидантоин), показале су да је њихова ефикасност у сузбијању напада слична. Код одраслих болесника с новодијагностикованом епилепсијом, максималан проценат болесника без напада био је ограничен на 38 до 39 посто, за парцијалне нападе, и 56 посто за генерализоване тоничко-клоничке нападе, при примени средњих терапијских доза. С истим лековима, при примени макси-

малних доза које се подносе, сузбијање напада је постигнуто код 60-70 посто болесника [35, 36]. У студији Стола (*Stoll*) и сарадника [37] добра ефикасност ретард-препарат карбамазепина показана је код 77-87 посто, док Дала (*Dhalla*) и сарадници [38] (1991) наводе да је код 88 посто болесника, који су претходно лечени конвенционим препаратом карбамазепина, остала иста учесталост напада или чак постала мања ретард-препаратом. Цангер и сарадници [26], у компаративној студији ефикасности налазе статистички значајно већу ефикасност код болесника с парцијалним нападима који су лечени ретард-препаратом него код болесника који су лечени конвенционим препаратом карбамаза. Аутори у истој студији закључују да је већа ефикасност ретард-препарата последица могућности примене већих терапијских доза с обзиром на бољу подношљивост ретард-препарата. Највећу ефикасност у нашој студији ретард-препарат карбамазепина показао је у подгрупи болесника с новодијагностикованом епилепсијом, код којих је пун прекид напада остварен код 76 посто болесника, а код додатних 18 посто постигнуто је побољшање за више од 50 посто. Код само 6 посто ових болесника терапија је била неуспешна. У сличној студији Де Ридер-Вандерделена (*De Ridder-Vanderdeelen*) и сарадника [39] (1991), код 77,4 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом остварен је пун прекид напада, док је код само 4 посто болесника изостало дејство лека.

Код наших болесника учесталост нежељених дејстава, која су захтевала прекид терапије ретард-препаратом карбамазепина или смањење дозе лека, била је 7,8 посто. Битно су смањени, осим објективних нежељених дејстава (поспаност, нистагмус, двослике, атаксија), и осећање измењеног мисаоног тока, осећање сниженог когнитивног капацитета и менталне ефикасности, која су одговорна за напуштање терапије од стране болесника, чак и када објективна нежељена дејства нису настала. Код само седам болесника (5 посто) терапија је обустављена, од тога код два због појаве оспе по кожи. Неуротоксични нежељени ефекти су били најмање изражени у групи болесника који су претходно лечени конвенционим обликом карбамазепина (4 посто). Чак код 77,3 посто није било нежељених дејстава лека, а код 14,9 посто дејства су била блага и пролазна, што значи да је 92,2 посто болесника добро поднело лек. С друге стране, највећу сензитивност на нежељена дејства ретард-препарата карбамазепина показали су претходно нелечени болесници. Лошу подношљивост су показала 10 посто болесника с новодијагностикованом епилепсијом, односно 9 посто болесника с претходно нелеченом епилепсијом. И друге монотерапијске студије код одраслих особа показале су већу учесталост нежељених дејстава код претходно нелечених болесника [32]. У већ споменутој студији Де Ридер-Вандерделена и сарадника [39], подношљивост ретард-препарата била је лоша код 10 посто болесника, што је идентично резултатима у нашој студији.

Нежељсна дејства се у било ком виду јављају код трећине до половине свих болесника лечених конвен-

ционим препаратима карбамазепина, али су код већине пролазна. Неуротоксични нежељени ефекти се јављају код око 15 посто болесника, најчешће у првих неколико недеља терапије и обухватају иницијалну поспаност, мучнину, несвестицу, главобоље, дупле слике и атаксију [31]. Срећом, само око 5 посто ових болесника захтева да се терапија карбамазепином прекине [40]. Од реакција идиосинкразије, које захтевају прекид примене карбамазепина, јавља се оспа по кожи, лимфаденопатија, хепатоспленомегалија и синдром који подсећа на системски лупус еритематодес [41]. Оспа по кожи је најчешћи разлог за прекид терапије карбамазепином и јавља се код 2,3-15 посто болесника (најчешће 5 посто), обично у првих осам недеља терапије [42, 43]. Нежељени ефекти карбамазепина, који се јављају у првих неколико недеља терапије, најбоље се могу избећи уколико се лечење почне малом дозом лека (2 пута 50 *mg* дневно), која се затим постепено повећава, не више од 100 *mg* недељно [32]. Током хроничне терапије карбамазепином флукутације концентрације лека у крви могу да се ублаже дељењем укупне дозе у току дана у још већи број појединачних порција, али то знатно смањује комфор и комплијансу лечења [30]. Многе студије потврђују бољу подношљивост ретард-препарата него конвенциони препарати карбамазепина. У отвореној студији Гизароа (*Guizzaro*) и сарадника [29], у којој су коришћене подједнаке дозе конвенционог и ретард-препарата карбамазепина од 400 *mg*, показана је знатно мања учесталост нежељених дејстава код болесника који су лечени ретард-препаратом. Разлике у ефикасности није било. У другим студијама добра подношљивост је забележена код 91 посто односно 94 посто болесника који су лечени ретард-препаратом карбамазепина. Стол и сарадници [37] и Дала и сарадници [38] налазе да је код 34 посто болесника, који су претходно лечени конвенционим карбамазепином, било мање нежељених ефеката од кад су користили облик лека ретард.

Постепено растварање и ресорпција ретард-препарата карбамазепина, као и стабилан ниво лека у крви, од практичне предности су у односу на конвенционе препарате карбамазепина, јер омогућавају дозирање ретард-препарата у једној или две дозе дневно. Препарат ретард може да се примени како у малој једнократној дози, каква је довољна код болесника с лаком епилепсијом, тако и у укупној дози која је већа од могуће дозе конвенционог препарата, чиме се омогућава боље регулисање (сузбијање) рефрактерних напада. У нашој студији 35,5 посто болесника је лечено ретард-препаратом карбамазепина једанпут дневно, а 62,4 посто болесника два пута дозом дневно. Ове погодности имају за последицу одлично прихватање ретард-препарата, што је од пресудног значаја када је у питању боља комплијанса. Слаба комплијанса лека је била само код два (1,4 посто) болесника. Комплијанса подразумева прихватање лека од стране болесника и примену лека према прескрипцији лекара [44]. У просеку само 76 посто болесника с епилепсијом користи лекове према прописаној схеми. Постоји много разлога за слабу комплијансу.

Осим објективних разлога, као што су нежељена дејства лекова, то су у великој мери психолошки разлози, који обухватају осећање губитка владања сопственим здрављем, осећање љутње због саме потребе за употребом лекова, став да лекови недовољно лече болест, непризнавање сопствене болести, заборављање да се лек употреби, као и неразумевање прописане схеме за употребу лека [45, 46]. Проценат болесника који користе лек у зависности од броја доза дневно износи 87 посто за једну дозу дневно, 81 посто за две дозе дневно, 77 посто за три дозе дневно и само 39 посто за четири дозе дневно [47]. Слаба комплијанса представља најважнији фактор рефрактарности терапије епилепсије [48, 49]. Код највећег броја болесника, који употребљавају конвенционе препарате карбамазепина у три, четири или пет доза дневно, комплијанса лека је мања због тога што једноставно болесници забораве да употребе лек [50]. На другом месту долазе нежељена дејства у вези с максималном концентracијом лека у крви које су знатно чешће при коришћењу конвенционих препарата [51]. Већина аутора даје предност ретард-препарату када су за сузбијање напада потребне високе дозе конвенционог карбамазепина, које морају да се примењују у више порција дневно [52]. Због тога је веома важна могућност превођења болесника од конвенционог ка ретард-препарату карбамазепина. Гизаро и сарадници [29] налазе за 50 посто мању учесталост нежељених ефеката код 20 болесника који су од конвенционог преведени на ретард-препарат. При томе, ваља имати у виду да је биорасположивост ретард-препарата карбамазепина за 10 до 20 посто мања од стандардног препарата (65-75 посто) и да постоји ризик за појаву веће учесталости напада уколико се укупна дневна доза ретард-препарата за толико не повећа [22]. У таквим ситуацијама неопходно је пажљиво надгледање и постепено прилагођавање дозе ретард-препарата клиничким потребама [52]. У хитним ситуацијама, као што је низ напада, алергија или компликација везана за друге лекове, ретард-препарат карбамазепина може да се примени у оралној дози оптерећења (максимално 20 mg/kg), с постизањем терапијских концентрација током првог дана лечења, уз изазивање подношљивих знакова акутне токсичности [53]. Наше искуство говори да је примена ретард-препарата карбамазепина на овај начин могућа, али да се нежељена дејства јављају увек, што намеће врло пажљиво разматрање користи и штете од оваквог поступка у терапији [11].

ЗАКЉУЧАК

1. Ретард-препарат карбамазепина је високо ефикасан у сузбијању парцијалних напада епилепсије код болесника с новодијагностикованом епилепсијом, као и код болесника с хроничном епилепсијом, без претходне антиепилепсијске терапије.

2. Код болесника с нерегулисаним парцијалним нападима ретард-препарат карбамазепина је ефикаснији него конвенциони препарати карбамазепина и други конвенциони антиепилепсијски лекови.

3. Нежељена дејства ретард-препарата карбамазе-

пина су ретка и најчешће се јављају код болесника с новодијагностикованом епилепсијом (10 посто).

4. Већина болесника добро подноси лек и високе дозе карбамазепина (од 1800 до 2000 mg), примењене у облику ретард-препарата карбамазепина.

5. Код највећег броја болесника ретард-препарат карбамазепина може се применити у једној или две дозе дневно.

6. Код болесника који се лече ретард-препаратом карбамазепина комплијанса лека је одлична (у нашој студији 98,6 посто).

7. Ретард-препарат карбамазепина може да се примени како у малој једнократној дози, каква је довољна за болесника с лаком епилепсијом, тако и у укупној дози која је већа од могуће дозе конвенционог препарата, чиме се постиже боље сузбијање рефрактарних напада епилепсије.

8. Ретард-препарат карбамазепина показује значајне предности над конвенционим препаратима карбамазепина због мањих флукуација концентрације карбамазепина у плазми, веће ефикасности услед могућности примене већих доза, смањене учесталости нежељених дејстава везаних за максимум концентрације лека у крви, смањеног броја неопходних доза на једну до две дозе дневно, као и знатно веће комплијансе лека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-75.
2. Taylor JC, Brauer S, Essir MLE. Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *Postgrad Med J* 1981;57:16-8.
3. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;3:389-400.
4. Elphick M. Clinical issues in the use of carbamazepine in psychiatry. A review. *Psychol Med* 1989;19:591-604.
5. Macdonald RL. Carbamazepine: Mechanisms of action. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1995:491-8.
6. White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):2-10.
7. McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Porter C, Feldmann KE. Oxcarbazepine: Mechanisms of action. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 3):5-9.
8. Gagneux AR. The chemistry of carbamazepine. In: Birmayer W (ed). *Epileptic Seizures - Behaviour - Pain*. Hans Huber, Vienna 1976;120-6.
9. Morselli PL. Carbamazepine: Absorption, distribution and excretion. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1989;473-90.
10. Perrucca E, Richens A. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs. In: Janz D, Frey HH (eds). *Antiepileptic Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer, Berlin 1984.
11. Sokić VD, Janković MS, Vojvodić MN, Radović MV. Racionalna terapija epilepsije. U: Kostić SV, Sokić VD (ured.). *Novine u lečenju neuroloških bolesti*. CIBIF, Beograd 1987;97-144.
12. Ryan SW, Forsythe I, Hartley R, Haworth M, Bowmer CJ. Slow release carbamazepine in treatment of poorly controlled seizures. *Arch Dis Child* 1990;65:930-5.
13. Commission for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30(4):389-99.
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
15. Baker GA. Quality of life and epilepsy: the Liverpool experience. *Clin Ther* 1998;20 (Suppl A):2-12.
16. Chadwick D. Safety and efficacy of vigabatrin and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy: a multicentre randomised double-blind study. *Lancet* 1999;353:13-9.
17. Wieser HG. Treatment of epilepsy: where are we today? *Schweiz Rundsch Med Prax* 1996;85:74-9.

PRAGMATIC STUDY OF EFFICIENCY OF CONTROLLED-RELEASE CARBAMAZEPINE (TEGRETOL CR 400) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES

N. M. VOJVODITSH, D. V. SOKITSH, S. M. JANKOVITSH, Z. LEVITSH

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia

INTRODUCTION

Carbamazepine (CBZ) is the first choice antiepileptic drug in the treatment of partial seizures. Many clinical studies show high efficacy and good tolerance of CBZ in the majority of patients. However, poor water solubility and erratic absorption as well as autoinduction of its metabolism, cause wide and unpredictable fluctuations in CBZ serum concentration. In order to avoid these problems controlled-release formulations of CBZ (Tegretol CR 400) were developed.

PURPOSE

The aim of this study was to evaluate the efficacy, tolerance and practicality of the therapy of partial seizures in adults with controlled-release CBZ (Tegretol CR 400).

PATIENTS AND METHODS

Over a three-year period we conducted an open pragmatic study of controlled-release CBZ in the therapy of 141 adult patients with established diagnosis of localized related epilepsy. Patients with progressive brain or systemic disease were excluded. All patients had unacceptable seizure frequency and were divided into four groups: 1) 34 with newly-diagnosed epilepsy; 2) 42 with chronic epilepsy and no previous antiepileptic medication; 3) 27 with chronic epilepsy previously treated with conventional preparations of carbamazepine (CBZ); and 4) 38 with chronic epilepsy previously treated with other antiepileptic medications. Patients were switched to controlled-release CBZ and the dosage was slowly adjusted. Baseline evaluation included the analysis of efficacy, tolerance and practicality of the controlled-release CBZ therapy. Three categories of efficiency were defined: 1) successful (patients without seizures); 2) partially successful (patients with improvement of at least 50% in frequency and severity of seizures); and 3) unsuccessful therapy (same or worse than before controlled-release CBZ). Tolerance and practicality were evaluated through the analysis of side effects and frequency of daily doses, respectively. These variables were compared to the corresponding ones

after a period of at least three months of full dosage controlled-release CBZ therapy.

RESULTS

In all four groups the therapy was successful in 76%, 52%, 30% and 29%, partially successful in 18%, 43%, 30% and 32%, and unsuccessful in 6%, 5%, 40% and 39%, respectively. Side effects occurred less frequently in all 4 groups during the therapy with controlled-release CBZ. We found reduced frequency of drug administration (once or twice daily) in 97.9% of our patients.

DISCUSSION

Due to its slow and irregular absorption, short half life, wide and unpredictable fluctuation in plasma levels CBZ has decreased ability to control seizures, with the appearance of the intermittent side-effects such as diplopia, ataxia, headache and dizziness. Controlled-release formulation of CBZ sustains stable absorption and reduces fluctuations in carbamazepine serum concentration. Steady serum levels permit to the majority of patients to tolerate a higher total daily dose by reducing peak-dependent side-effects and improve compliance as a result of less frequent daily doses (1 or 2).

CONCLUSION

In patients with partial seizures controlled-release vs. conventional carbamazepine had better efficiency, based on an excellent tolerance, favorable daily dosage and superior compliance.

Key words: Carbamazepine, epilepsy. (SRP ARH CELOK LEK).

NIKOLA VOJVODIĆ

Institut za neurologiju

Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Dr Subotica 6

18. Perucca E. Pharmacokinetics. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (eds. Engel J, Pedley T. Lippencott-Raven, Philadelphia 1997:1131-53.
19. Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide. An update. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:177-98.
20. Macphie GJA, Brodie MJ. Carbamazepine substitution in severe partial epilepsy: implication of autoinduction of metabolism. *Postgrad Med J* 1985;61:779-83.
21. Schaffler L, Bourgeois BFD, Luderus HO. Rapid reversibility of autoinduction of carbamazepine metabolism after temporary discontinuation. *Epilepsia* 1994;35:195-8.
22. Albaru F, Riva R, Baruzzi A. Carbamazepine clinical pharmacology: A review. *Pharmacopsychiat* 1995;28:235-44.
23. Trimble MR. Antiepileptic drugs, cognitive function, and behaviour in children: evidence from recent studies. *Epilepsia* 1990;31(Suppl 4):30-4.
24. Shek E. Chemical delivery systems and prodrugs of anticonvulsive drugs. *Adv Drug Delivery Rev* 1994;14:227-41.
25. Loscher W, Honack D. Intravenous carbamazepine: comparison of different parenteral formulations in a mouse model of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1997;38:106-13.
26. Canger R, Altamura AC, Belvedere O, Monaco F, Monza GC, Muscas GC et al. Conventional vs controlled-release carbamazepine: a multicentre, double-blind, cross-over study. *Acta Neurol Scand* 1990;82:9-13.
27. Cloyd JC. Symposium introduction. *Am J Hosp Pharm* 1993;50:3-4.
28. Larkin JG, McLellan A, Munday M, Sutherland M, Butler E, Brodie MJ. A double-blind comparison of conventional and controlled-release carbamazepine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:313-22.
29. Guizzaro A, Tata MR, Parisi A, Monza CG. Carbamazepina in formulazione a rilascio controllato: studio clinico e farmacocinetico. *Boll Lega Hal Epilep* 1987;58/59: 313-5.
30. Cramer JA. Feedback on medication dosing enhances patient compliance. *Chest* 1993;104:333-4.
31. Brodie MJ, Johanson NF. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:87-122.
32. Arroy S, Sander JWAS. Carbamazepine in comparative trials: Pharmacokinetic characteristics too often forgotten. *Neurology* 1999;53:1170-4.
33. Rodin EA, Rim CS, Rennick PM. The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: results of a double-blind study. *Epilepsia* 1974;15:547-61.

34. Kutt H, Solomon CL, Wasterlain C, Peterson H, Louis R, Carruthers R. Carbamazepine in difficult to control epileptic outpatients. *Acta Neurol Scand* 1975;(suppl 60):27-32.
35. Mattison RH. Current challenges in the treatment of epilepsy. *Neurology* 1994;44(Suppl 5):4-9.
36. Wilder BJ. The Treatment of epilepsy: An overview of clinical practices. *Neurology* 1995;45(Suppl 2):7-11.
37. Stoll K-D, Kramer G, Berger A. Tegretol 400 retard in epilepsy: results of a collaborative study with 473 patients. In: Kramer G, Hopf HC (eds). *Carbamazepin in der Neurologie*. Thieme, Stuttgart 1987:259-66.
38. Dhalla Z, Bruni J, Sutton J. A comparison of the efficacy and tolerability of controlled-release carbamazepine with conventional carbamazepine. *Can J Neurol Sci* 1991;18:66-8.
39. De Ridder-Vanderdeelen P, Mol L, Erdekens M, Wolf J. Treatment of newly diagnosed primary generalized tonic-clonic seizures with a controlled release formulation of carbamazepine. Poster discussion, 19th International Congress, Rio de Janeiro, 14-19th October 1991.
40. Grain L, Jonson PK. Carbamazepine toxicity. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1989:555-65.
41. Stratton MA. Drug-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Pharm* 1985;4:657-63.
42. Richens A, Davidson DL, Cartledge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy: Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:682-7.
43. Pasmans SG, Buijnzee-Koomen CA, van Reijssen FC. Skin reactions to carbamazepine. *Allergy* 1999;6:649-50.
44. Lević ZM. Savremeni principi u lečenju epilepsije. *Srp Arh Celok Lek* 1987;115:1215-20.
45. Plaa GL. Antiepileptic drugs - General principles: Toxicology. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattison RH, Meldrum BS, Penry JK (eds). *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York 1989:49-58.
46. Cramer JA. Quality of life for people with epilepsy. *Neurol Clin* 1994;12:1-13.
47. Cramer JA, Mattison RH, Prevey ML et al. How Often is medication taken as prescribed? A novel assessment Technique. *JAMA* 1989;261:3273-7.
48. French J. The long-term therapeutic management of epilepsy. *Ann Int Med* 1994;120:411-22.
49. Duncan JS. Strategies for treating intractable epilepsy. In: Duncan JS, Gill JQ (eds). *Lecture Notes for the 5th Epilepsy Teaching Weekend July 7th-9th 1995*, Keele College, Oxford, UK, CD-ROM Edition 1996:Chapter 31.
50. Kramer G, Besser R. Carbamazepin retard in der Epilepsitherapie. 4 Langzeitverträglichkeit und Akzeptanz. *Akt Neurol* 1989;16:83-5.
51. Brodie MJ. Monostars: an aid to choosing an antiepileptic drug as monotherapy. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 6):17-22.
52. McKee PJW, Blacklaw J, Butler E, Gillham RA, Brodie MJ. Monotherapy with conventional and controlled release carbamazepine: A double-blind doubledummy comparison in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:99-104.
53. Meyden Van Der CH, Kruger AJ, Muller FO, Rabie W, Schall R. Acute oral loading of carbamazepine-CR and phenytoin in a double-blind randomized study of patients at risk of seizures. *Epilepsia* 1994;35:189-4.

Рукопис је достављен уредништву 25. XII 2000. године

ВЕСТИ

(Насишава са 12. странице)

Главни уредник треба да успостави поступке одбране од утицаја комерцијалног и личног интереса на уређивачке одлуке.

Власници имају право да запосле или отпусте главног уредника, али га могу сменили само због суштинских разлога: као пример рђавих уредничких одлука, неслагања с дуготрајнијим уредничким управљањем часописа или личног понашања (као што су криминални акти), који су инкомпатибилни с положајем од поверења.

Главни уредник треба да одговара највећем управном телу власничке организације, не његовом административном службенику. Главну одлуку о запошљавању уредника треба да донесе ово тело, уз отворену дискусију и уз довољно времена да би се могле чути све заинтересоване стране.

Уредници треба да се одупру свакој акцији која би могла компромитовати ове принципе у њиховом часопису, чак стављајући лични положај на коцку. Ако се направи значајан пре-

ступ у том смислу, уредник треба да изнесе и скрене на њега пажињу интернационалне медицинске јавности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drummond R. Editors and Owners Stretching Reputation Too Far. *JAMA* 1999;(82):788.
2. Jack TE. Editors and Owners of Scientific Journals (Letter). *JAMA* 2000;283:335.
3. WAME protest forced departure of NEJM editor- World Association of Medical Editors. <http://www.wame.org/archives.htm>, September 1999.
4. The Relationship between Journal Editors-in-Chief and Owners. WAME Statement on Editorial Independence. World Association of Medical Editors. <http://www.wame.org/statemnt>. June 19, 2000.

Љ. Б.

ОПТУРАЦИОНИ ИЛИ “ЛАТЕРАЛНИ” БАЈПАС ЗБОГ ИНФЕКЦИЈЕ ВАСКУЛАРНЕ ПРОТЕЗЕ У ПРЕПОНИ?

Лазар Б. ДАВИДОВИЋ, Илија Б. КУЗМАНОВИЋ, Душан М. КОСТИЋ,
Илијас С. ЧИНАРА, Слободан Д. ЦВЕТКОВИЋ, Миљко В. РИСТИЋ,
Душан Б. ВЕЛИМИРОВИЋ, Драгица Б. ЈАДРАНИН
Институт за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, Београд.

КРАТАК САДРЖАЈ: Аутори упоређују резултате 26 оптурационих и 15 “латералних” бајпасева у третману инфекције, претходно имплантиране васкуларне протезе у препони. Разлози за оптурациони бајпас су били: инфекција графта после аорто-феморалног бајпаса (20 болесника); инффицирана псеудоанеуризма у препони после политетрафлуоретилевог графта (два болесника); инфекција графта после илијако-феморо бајпаса (четири болесника). За нову реконструкцију код три болесника је коришћен политетрафлуоретилево, а код 23 дакроноски графт. Разлози за “латерални” бајпас су били: инфекција графта после аорто-феморалног бајпаса (осам болесника), инфекција графта после феморо-поплитеалног бајпаса (четири болесника); инфекција графта после илијако-феморалног бајпаса (два болесника); инффицирана псеудоанеуризма у препони после политетрафлуоретилевог графта (један болесник). Код пет болесника је коришћен политетрафлуоретилево, код три аутовевоски, а код седам дакроноски графт. Болесници су контролисани после 1, 3, 6 и 12 месеци и потом једном годишње физикалним и доплер-сонографским прегледом, а у случају инфекције или тромбозе графта и ангиографијом. Статистичка обрада резултата извршена је применом Фишеровог теста. Код једног болесника с оптурационим бајпасом интраоперационо је повређена мокраћна бешика. Болесници с оптурационим бајпасом су просечно надгледани 2,3, а болесници с “латералним” бајпасом 2,1 годину. Оптурациони бајпас је био статистички значајно бољи од латералног бајпаса ($p < 0,05$) када су у питању морталитет током првих 30 дана, рана инфекција ново имплантиране протезе, односно рано спашавање и укупно спашавање екстремитета. У погледу ране и касне проточности, као и касне инфекције новоимплантиране протезе, статистичке разлике између ове две хируршке интервенције није било ($p > 0,05$). Када је у питању третман васкуларне протезе у препони, аутори дају предност оптурационом у односу на латерални бајпас.

Кључне речи: инфекција у препони, бајпас, оптурациони, латерални. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Инфекција васкуларног графта, посебно у препони, једна је од најтежих компликација у васкуларној хирургији. Јавља се и данас, без обзира на усавршену операциону технику и најновије антибиотске лекове. Она је оптерећена великим морталитетом и морбидитетом, па има огроман медицински и економски значај [1]. Један од начина третмана су екстраанатомски бајпасеви кроз оптурациони отвор [2], односно кроз лакуну мускулорум (“латерални”) бајпас [3].

Циљ овог рада је био утврдити да ли има разлике између оптурационог и “латералног” бајпаса када су у питању: (1) рана и касна реинфекција неанатомске новоимплантиране васкуларне протезе, (2) морталитет и морбидитет (спашавање екстремитета) болесника код којих је примењен један односно други неанатомски поступак и (3) рана и касна проточност новоимплантиране протезе.

МЕТОД РАДА

Ретроспективном студијом анализовано је 26 болесника с оптурационим и 15 с “латералним” бајпасом, који су у периоду од 1987. до 2002. године урађени на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду. У свим случајевима разлог за овај неанатомски бајпас била је инфекција васкуларног графта у препони. Конкретно, разлози за оптурациони бајпас су били: инфекција графта после аорто-феморалног бајпаса код 20 болесника, инффицирана псеудоанеуризма у препони после политетрафлуоретилевог графта код два болесника и инфекција

графта после илијако-феморалног бајпаса код четири болесника. Разлози за “латерални” бајпас су били инфекција графта после аорто-феморалног бајпаса код осам болесника, инфекција графта после феморо-поплитеалног бајпаса код четири болесника, инфекција графта после илијако-феморалног бајпаса код два болесника и инффицирана псеудоанеуризма у препони после политетрафлуоретилевог графта код једног болесника.

Код три болесника оптуратни бајпас је изведен екстраперитонеумским, а код 23 трансперитонеумским приступом донорској артерији. Код 20 болесника проксимална анастомоза оптурационог бајпаса је била на проксималном, неинфицираном делу аорто-феморалног графта, а код шест на заједничкој илијачној артерији. Код три болесника дистална анастомоза је постављена на површну феморалну, код 22 на натколени део поплитеалне, а код једног на дубоку бутну артерију. Код три болесника коришћен је политетрафлуоретилево, а код 23 дакроноски графт. Код два болесника урађен је истовремено обострани, а код два обострани оптурациони бајпас, али током временски раздвојених хируршких операција. У првом случају разлог је била истовремена појава инфекције аорто-феморалног графта у обе препоне, а у другом појава временски битно раздвојене инфекције у препонама (Слика 1).

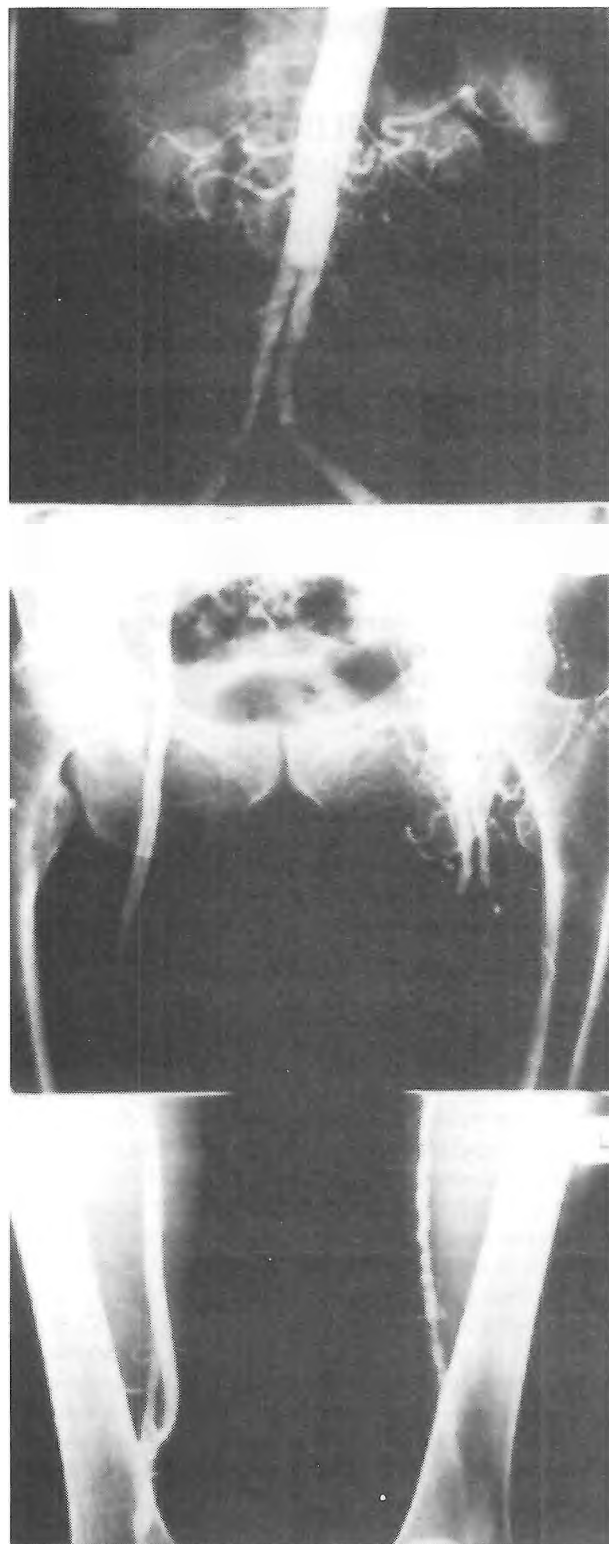
Код два болесника (истовремени обострани) “латерални” бајпас је изведен трансперитонеумским, а код 13 екстраперитонеумским приступом донорској артерији. Код осам болесника проксимална анастомоза “латералног” бајпаса је била на проксималном, неинфицираном делу аорто-феморалног графта, а код седам на заједничкој илијачној артерији. Код три болесника дистална анастомоза је поста-



СЛИКА 1. Контролна аортографија десностраниог оптурационог байпаса, који с проксималног дела десног крака аорто-бифеморалног графта иде на поплитеалну артерију

FIGURE 1. Control angiography shows a right side of obturator bypass, from non-infected proximal part of aorto-bifemoral graft to popliteal artery

вљена на површну феморалну, код четири на натколени део поплитеалне, а код осам на дубоку бутну артерију. Код пет болесника је коришћен политетрафлуоретиленски, код три аутовенски, а код седам дакронски графт. Код једног болесника урађен је истовремени, обострани латерални байпас. Разлог је била истовремена појава инфекције аорто-феморалног графта у обе препоне (Слика 2).



СЛИКА 2. Контролна аортографија обостраниог "латералног" байпаса кроз лакуну мускулорум, с проксималног дела кракова аортобифеморалног графта на поплитеалне артерије

FIGURE 2. Control angiography shows both sides of "lateral" bypass from non-infected proximal parts of aorto-bifemoral graft through lacuna musculorum to popliteal arteries

Код обе врсте неанатомског байпаса, одмах после постављања, решаван је проблем инфекције у препони екстирпацијом инфицираног графта и свег околног гнојно-некротичног ткива. Ране су остављане да зарастају *per secundam*.

Болесници су контролирани после 1, 3, 6 и 12 месеци и потом једном годишње после хируршке операције. Примењивани су физикални и доплер-ултрасонографски преглед. У случајевима суспектне тромбозе или инфекције новоимплантисаног графта, коришћен је и ангиографски преглед. Статистичка обрада резултата вршена је применом Фишевог теста.

РЕЗУЛТАТИ

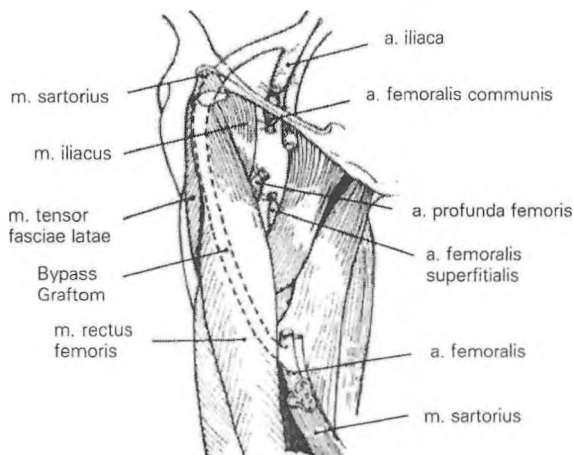
Код једног болесника с истовременим, обоостраним оптурационим бајпасом интраоперационо је учињена перфорација мокраћне бешике, која је успешно збринута на уобичајени начин. Током првих 30 постоперационих дана умрла су два болесника (9 посто). Код четири болесника (15 посто) настале су ране инфекције графта, а код три (11 посто) ране оклузије. Рана проточност графтова износи 89 посто. Ране ампутације су извршене код два (9 посто) болесника, тако да рано спашавање екстремитета износи 91 посто. Просечно надгледање болесника износи 2,3 године (6 месеци до 10 година). У том периоду није било касних реинфекција, а забележена је једна касна оклузија графта која се завршила ампутацијом ноге. Укупна проточност износи 85 посто, а укупно спашавање екстремитета 89 посто.

У случају “латералног” бајпаса током првих 30 постоперационих дана умрла су три (23 посто) болесника. Код осам болесника (53 посто) настале су ране инфекције графта, а код два (13 посто) ране оклузије. Рана проточност графтова износи 87 посто. Ране ампутације су извршене код осам (53 посто) болесника, тако да рано спашавање екстремитета износи само 47 посто. Просечно надгледање болесника износи 2,1 годину (6 месеци до 9 година). У том периоду није било касних реинфекција, нити касних оклузија графтова. Због дисталне прогресије атеросклеротске болести, која је била хируршки некоректабилна, урађене су две касне ампутације ноге. Укупна проточност износи 87 посто, а укупно спашавање екстремитета 34 посто.

Оптурациони бајпас је био праћен статистички значајно нижим морталитетом у првих 30 постоперационих дана, односно статистички значајно мањим бројем раних реинфекција новоимплантисаног графта у односу на латерални ($p < 0,05$). Када су у питању рана и удаљена проточност новоимплантисаних графтова, односно касна реинфекција, није било статистички значајне разлике ($p > 0,05$) између болесника с оптурационим и “латералним” бајпасом. После оптурационог бајпаса остварено је статистички значајно боље ($p < 0,05$) рано и укупно спашавање екстремитета у односу на “латерални” бајпас.

ДИСКУСИЈА

Оптурациони бајпас је врста неанатомског бајпаса који спаја аорто-илијачну регију с феморалном регијом кроз оптурациони отвор [4]. Као донорски крвни суд могу се користити аорта, илијачна артерија или проксимални неинфицирани део аорто-феморалног графта, с исте стране или контралатералне стране [4]. Као реципијентна артерија најчешће се користи површна феморална [4, 5] или поплитеална арте-



СЛИКА 3. Схематски приказ оптурационог бајпаса опсежне мускулатуре, која га раздваја од нормалног анатомског пута крвних судова кроз лакуну вазорум

FIGURE 3. The obturator bypass is separated with many of muscles, from normal anatomic route of femoral vessels at lacuna vasorum

рија [6, 7], а ређе дубока бутна артерија [8-10]. После анатомских студија на кадаверима идеју за оптурациони бајпас су дали Курбије (*Courbier*) и Монтије (*Monties*) 1960. године [11]. Исте године први су га извели Шо (*Shaw*) и Бое (*Baue*) [12].

Главни предуслов који омогућава употребу оптурационог отвора за неантомске реконструкције аорто-илио-феморалног сегмента, јесте чињеница да опсежна мускулатура предње и унутрашње ложе натколенице, веома добро “раздваја” новоимплантисани графт од инфициране ингвиналне регије. Оптурациони форамен је отвор између кости кога одозго ограничава горња грана пубичне кости, а одоздо седална кост [13]. Отвор је прекривен оптурационом мембраном. На доњој страни горње гране пубичне кости постоји оптурациони жлеб (*Sulcus obturatorius*) кога ограничавају предња и задња усна [13]. Припајајући се за споменуте усне, мембрана оптураторија са споменутим жлебом образује коштаном-фиброзну формацију - оптурациони канал (*Canalis obturatorius*) кроз који, одозго на доле, пролазе из карлице у натколеницу оптурациони нерв, артерија и вена [14, 15] (Слика 3).

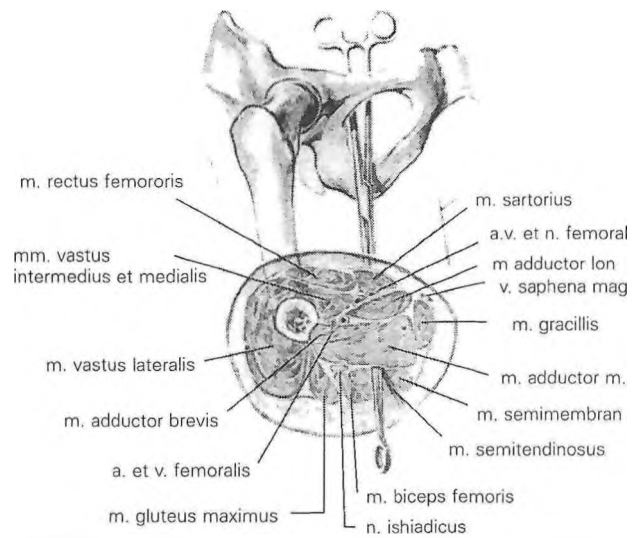
Аортоилијачна регија се може неанатомски премостити и кроз лакуну мускулорум, што неки означавају као “латерални” бајпас [16]. Једна од главних индикација и овде је инфекција ингвиналне регије. Као донорска артерија и овде се може користити аорта, ипсилатерална или контралатерална илијачна артерија, односно неинфицирани проксимални део аорто-феморалног графта. За разлику од оптурационог бајпаса, овде је главни реципијентни суд дубока бутна артерија, али се могу користити и површна феморална односно поплитеална артерија.

Из карлице у предње-унутрашњу ложу надколенице неуроваскуларни елементи пролазе кроз хијатус ингвиналис. То је отвор кога ограничавају с горње стране илијачна кост, горња грана пубичне кости, те пубични и лакуарни лигаменти. С доње стране ограничава га ингвинални лигамент, разапет између спи-

не илијаке антериор супериор и пубичне кости [14, 15]. Аркус илеопектинеус који полази од ингвиналног лигамента до еминенције илиопектинеје, тај простор дели на медијално постављену лакуну вазорум и латерално постављену лакуну мускулорум [14, 15]. Кроз лакуну вазорум из карлице у натколеницу излазе феморална артерија и вена.

Кроз лакуну мускулорум из карлице пролазе м. илиопсоас и феморални нерв. Испод ингвиналног лигамента из лакуне вазорум долазе а. циркумфлекса илијум суперфицијалис, а. епигастрика суперфицијалис и аа. пуденде екстерне, све гране заједничке феморалне артерије. Оне су постављене на површној бедреној фасцији. Нешто дубље се налази средњи део дубоке бутне артерије с перфорантним гранама. За разлику од оптурационог бајпаса, који је од инфициране лакуне вазорум добро раздвојен пектинеланим и адукторним мишићима, “латерални” бајпас је од инфициране лакуне вазорум развијен слабо, само влакнима мускула илеопсоаса. То је, по нашем мишљењу, главни разлог што је у нашој студији број раних реинфекција новоимплантиране протезе био статистички значајно већи код болесника којима је урађен “латерални” бајпас. Ово је уједно, главни разлог статистички значајно бољег раног и укупног спасавања екстремитета код болесника с оптурационим бајпасом, у односу на оне с “латералним” бајпасом (Слика 4).

Анализујући 255 објављених оптурационих бајпасева, до 1983. године, Лотина [4] је непосредни успех (сачуван екстремитет) постигао код 78 посто, а неуспех (изгубљен екстремитет) код 22 посто болесника. Кузмановић [17] је анализовао укупно 430 оптурационих бајпасева објављених до 1999. године. Непосредни успех је забележен код 375 (87 посто), а неуспех код 55 (13 посто) болесника [2, 5-7, 9, 10, 12, 18-61]. У том контексту се наш резултат са само два (9 посто) неуспела покушаја у раном постоперационом периоду може сматрати веома добрим. Када су у питању рани резултати оптурационог бајпаса, много чешћи и већи проблем је рана реинфекција него рана оклузија графтова. Када су у питању касни резултати, међутим, много већи проблем представљају касне оклузије него инфекције графтова. Касна тромбоза може бити узрокована “уобичајеним” узроцима (промене у графиту, промене на анастомозама, дистална прогресија болести), али и специфичним. Мерсије (*Mercier*) је први описао акутну тромбозу графта која је настала после нагле флексије ноге у куку [6]. Касна инфекција графтова после оптурационог бајпаса је веома ретка, и с чак нешто мањом учесталошћу него код стандардних аорто-феморалних реконструкција. Ми смо забележили један такав случај, док је Пирс (*Pearce*) [48] описао два. Посебну пажњу заслужује студија Невелстина (*Nevelsteen*) и сарадника [61] у којој је обрађено чак 55 ТОВ(?) бајпасева, од којих су неки надгледани и 16 година. Петогодишња проточност графтова у овој групи болесника износи 37 посто. У нашој групи, после просечно 2,3 година надгледања, није било случајева касне оклузије графтова, а нађена је једна



СЛИКА 4. Схематски приказ “латералног” бајпаса оскудне мускулатуре, која га раздваја од нормалног анатомског пута крвних судова кроз лакуну вазорум

FIGURE 4 The “lateral” bypass is separated with a small muscles, from normal anatomic route of femoral vessels at lacuna vasorum

касна инфекција која је захтевала ампутацију екстремитета.

Осим уобичајених компликацијама, оптурациони бајпас је праћен и неким специфичним интраоперационим раним и касним постоперационим компликацијама. То су повреда оптурационих судова, перфорација мокраћне бешике, некроза натколенице и механичко оштећење графта. Повреда оптурационих судова може настати при прављењу отвора на оптурационој мембрани или при тунелизацији [31]. Најчешће се манифестује и препознаје интраоперационо. Збрињавање овог крвављења може бити веома тешко, због неприступачности оптурационих судова. Перофрација мокраћне бешике најчешће настаје при тунелизацији. Обично се и ова компликација дијагностикује интраоперационо или непосредно постоперационо, мада је Шјанер (*Sheiner*) [23] ову компликацију открио цистоскопијом тек три месеца после хируршке операције. Ми смо имали једну такву компликацију. Перфорација мокраћне бешике уочена је интраоперационо. Графт је екстирписан, лезија на бешици је збринута на уобичајени начин уз протективну перкутану цистистому, а реваскуларизација ноге је извршена латералним бајпасом. Уколико су колатерални судови, између дубоке бутне артерије с хипогастричном и поплитеалном артеријом слаби после екстирпације инфициране васкуларне протезе и “искључења” дубоке бутне артерије из крвотока, може доћи до некрозе натколенице. Први је ову компликацију описао Радич (*Rudich*) [43]. Ван Дет је описао псеудоанеуризму дисталног дела дакронског графта у вананастомотском региону, која је настала услед механичког оштећења (лацерације) зида графта оштрим фрагментима чврсте оптурационе мембране [45].

Када је у питању “латерални” бајпас, литературних података који говоре о касним резултатима и ко-

OBTURATOR OR "LATERAL" BYPASS IN THE MANAGEMENT OF INFECTED VASCULAR PROSTHESES AT THE GROIN

L. B. DAVIDOVITSH, I. B. KUZMANOVITSH, D. M. KOSTITSH, I. S. CHINARA, S. D. CVETKOVITSH,
M. V. RISTITSH, D. M. VELIMIROVITSH, D. M. JADRANIN
Institute of Cardiovascular Diseases, Serbian Clinical Centre, Belgrade

The infection of the previously implanted vascular graft at the groin, is associated with great mortality and morbidity rate [1]. The authors present a retrospective study in which they analyzed management of infected vascular prostheses at the groin, using obturator bypass in 26 cases, and "lateral" bypass in 15 cases.

The indications for obturator bypass reconstructions included: 20 infections of aorto-femoral grafts, two infected pseudoaneurysms in the groin after PTA of the superficial femoral artery, and 4 infections of iliac-femoral grafts. The indications for lateral bypass reconstructions were: infections after aorto-femoral reconstructions - 8 cases; infection after femoro-popliteal reconstructions - 4 cases; infection after iliac-femoral reconstruction - 2 patients, and one infected pseudoaneurysm in the groin after PTA of the superficial femoral artery. In 3 subjects obturator bypass was performed using extraperitoneal approach, while in other 23 patients transperitoneal approach was done by donor's artery. The obturator bypass was performed using a PTFE graft in 3 cases, and Dacron graft in 23. The donor's artery used for obturator bypass was a noninfected proximal part of aortofemoral graft in 20 cases, and iliac artery in 6 patients. The superficial femoral artery was recipient artery for obturator bypass in 3 cases, deep femoral artery in one case, and above the knee popliteal artery in 22 cases (Figure 1).

In two patients transperitoneal approach to donor's artery for "lateral" bypass has been used, and in 13 cases extraperitoneal. The proximal noninfected part of aorto femoral graft was used as a donor's artery for lateral bypass in 8 patients, while common iliac artery in 7 subjects. In 5 cases recon-

structions were performed using PTFE grafts, in 3 using autologous saphenous vein grafts, and in 7 using Dacron grafts. The recipient artery for "lateral" bypass was deep femoral in 8 cases, superficial femoral in three patients and above the knee popliteal artery in 4 subjects. After both types of reconstruction, extirpation of infected grafts from the groin was performed (Figure 2).

The control examination was performed using physical and Doppler ultrasonographic examinations, one, 3, 6, 12 months, and then every year after the operation. In cases with suspected graft infection or thrombosis, control angiography was also performed.

One intraoperative perforation of the urinary bladder has been done accidentally during obturator bypass reconstruction.

The mean follow-up period for patients with obturator bypasses was 2.3 years, while 2.1 years for patients with "lateral" bypasses. Comparing with "lateral" bypass, obturator bypass showed statistically significant lower ($p < 0.05$) 30-day mortality and early graft infection rate, as well as statistically significant better early and total limb salvage rate. There were no statistically significant differences ($p > 0.05$) between obturator and "lateral" bypass procedures, having in mind, late graft infection rate, as well as early and late graft patency (Figures 3 and 4).

In cases with infected vascular prostheses in the groin, the authors recommend obturator bypass comparing with "lateral" bypass.

Key words: Bypass, obturator, lateral, infected prostheses, groin (SRP ARH CELOK LEK).

мликацијама, практично нема. Главни разлог је велики број раних компликација (пре свих, реинфекција), које доводе до раног губитка екстремитета [3], што су показали и наши резултати. Зато је овај поступак углавном напуштен.

Имајући у виду ране и касне резултате (посебно оне у вези с реинфекцијом и спасавањем екстремитета), као и податке из литературе, оптурациони байпас се показао знатно бољим од "латералног". Зато га аутори препоручују у третману инфекције претходно имплантисаног графта у препони.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balas P. Ail overview of aortofemoral graft Infection. *Eur J Vase Endovasc Surg* 1997;14(Suppl A):3-4.
2. Sotiuraj VS, Smith B, Dial P. Aorto-bi-popliteal bypass via the obturator foramen. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:121-3.
3. Becquemin JP, Qvardfordt P, Korn J, Cavillon A, Desgranges P, Allaire E et al. Aortic graft infection: Is there a place for parial graft removal? *Eur J Vase Endovasc Surg* 1997;14(Suppl A):53-8.
4. Lotina S. Alternativni putevi (Ekstraanatomski bajpas) u revaskularizaciji aorto-ilijako-femoralnih arterijskih lezija. Doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu 1983;255-78.
5. Mencha C, Lauonois B, Delaere J. Les pontages arteriels ilio-femoraux par le trou obturateur. *J Chir (Pans)* 1965;90(3):131-40.
6. Mercier C, Tournigard P. Technique et indications des pontages arteriels par le trou obturateur. *Chirurgie* 1971;97(11):757-62.
7. Guida PM, Moore WS. Obturator bypass technique. *Surg Gynecol Obstet* 1969;128:1307-17.
8. Nunez AA, Veith FJ, Collier R, Ascer F, White Flores S, Gupta SK. Direct approaches to the distal portions of the deep femoral artery for limb salvage bypasses. *J Vase Surg* 1988;8:576-81.
9. Plate G, Qvardfordt P, Oredsson S, Stigsson L. Obturator bypass to the distal profunda femoris artery using a medial approach-Long term results. *Eur J Vase Endovasc Surg* 1998;16:164-8.
10. Ristić M, Davidović L. Obostrani transobturatori bajpas posle infekcije grafta u aortobifemoralnoj poziciji. *Srp Arh Celok Lek* 1989;117:361-9.
11. Courbier R, Monties R. Les possibilites de pontage ilio femoral a travers le trou obturateur. *Marseille Chir* 1960;12:244-6.
12. Shaw RS, Baue AF. Management of sepsis complicating arterial reconstructive surgery. *Surgery* 1963;53:75-86.
13. Šljivić B. Osteologija (poseban deo), Naučna knjiga, Beograd 1977.
14. Šljivić B. Sistemska i topografska anatomija: Abdomen i karlica. Naučna knjiga, Beograd 1979.
15. Sinelnikov RD. Atlas anatomii človeka, Medcina, Moskva 1981.

16. Calligaro KD, Veith FJ, Gupta SK, Ascer E, Dietzek AM, Franco CD et al. A modified method for management of prosthetic graft infections involving an anastomosis to the common femoral artery. *J Vase Surg* 1990;11(4):485-92.
17. Kuzmanović BI. Lečenje infekcije proteze u aorto-femoralnoj regiji neanatomskim premošćavanjem. Rad uže specijalizacije, Univerzitet u Beogradu. Medicinski fakultet, Beograd 1999.
18. Gruss JD. Le pontage obturateur indications, technique resultats. *Chirurgie* 1971;97(4):220-6.
19. Tilson DM, Sweeney T, Gusberg L, Stansel HC. Obturator canal bypass grafts for septic lesions of the femoral artery. *Arch Surg* 1979;114:1031-3.
20. Cotton LT. Extra-anatomical bypass through the obturator foramen. In: Bricks W, Ostermeyer J, Schulte HD (Eds). *Cardiovascular Surgery*. Springer, Berlin 1981;149.
21. Davis LL, Brown L, Ryan J. Use of obturator bypass for infected prosthesis in femoral artery region. *NYSJ Med* 1965;65:2573.
22. Ross HB, Sales JEL. Post-irradiation femoral aneurysm treated by ilio-popliteal bypass via the obturator foramen. *Br J Surg* 1972;59(3):400-5.
23. Sheiner NM, Sigman H, Stilman A. An unusual complication of obturator foramen arterial bypass. *J Cardiovasc Surg* 1969;10(4):324-8.
24. Spiro M, Cotton LT. The obturator canal as a route for ilio-femoral bypass. *Br J Surg* 1970;57:168-72.
25. Sproul G. "Blind" obturator bypass graft done with tunneler and obturator. *Calif Med* 1967;107:327.
26. DePalma RG, Hubay CA. Arterial bypass via obturator foramen: An alternative in complicated vascular problems. *Am J Surg* 1968;115(3):323-8.
27. Mahoney WD, Whelan TJ. Use of obturator foramen in ilio-femoral artery grafting. Case report. *Ann Surg* 1966;163(2):215-20.
28. Donahoe PK, Firoio RA, Nabseth DC. Obturator bypass graft in radical excision of inguinal neoplasm. *Ann Surg* 1967;166(1):147-9.
29. Brucke P, Piza F. Zur indications des obturator bypass. *Zbl Chir* 1968;93:489.
30. Fuschig P. Yur Indikation des obturator bypass. *Zentralblatt Chirur* 1968;14:489-93.
31. Hegarty JC, Linton PC, Mac Sweeney ED, Burlington VT. Revascularization of the lower extremity through obturator canal. *Arch Surg* 1969;98(1):35-8.
32. Fromm SH, Lucas CE. Obturator bypass for mycotic aneurysms in the drug addict. *Arch Surg* 1970;100(1):82-3.
33. Sigler L, Paramo M, Cervantes J, Sosa H, Figueras N. Revascularization of the profunda femoris artery through obturator foramen. *J Cardiovasc Surg* 1973;14:105.
34. Kerdiles Y, Badry F, Rouxel O, Pomerreuil L. Le pontage par le trou obturateur dans la chirurgie arterielle restaurice des membres inferieures. *Ann Chir Tohars Cardiovasc* 1974;13:335.
35. Royster TS, Lynn R, Mulcare RJ, Stelzer PE. Dacron grafting from the aorta to the distal profunda femoris arteries via the obturator foramina. *Arch Surg* 1977;112:316-7.
36. Rudich M, Gutierrez IZ, Gage AA. Obturator foramen bypass in the management of infected vascular prostheses. *Am J Surg* 1979;136:657-60.
37. De Palma RG. Obturator bypass in reoperations for graft complications. In: Bergan JJ, Yao JST (Eds). *Operative technique in vascular surgery*. Grunne and Stratton, New York 1979; 225.
38. van Dier RJ, Branos LC. The obturator foramen bypass: An alternative procedure in iliofemoral artery revascularization. *Surgery* 1981;89(5):543-7.
39. Earth HG, Gale SS, Smith BM, Dean RH. Obturator foramen grafts: the preferable alternate route? *Arnm Surg* 1982;48:65-9.
40. Wood RF. Arterial grafting through the obturator foramen in secondary hemorrhage from the removed vessels. *Angiology* 1982;33(6):385-92.
41. Pearce WH, Jean-Baptiste Ricco, Yao JST, Flinn WR, Bergan JJ. Modified technique of obturator bypass in infected grafts. *Ann Surg* 1983;197:344-7.
42. Joffe B, Laukovsky Z, Mordehay I. Cross over ilio-popliteal bypass through the obturator foramen: An additional route for extra-anatomic limb blood supply. *Int Surg* 1985;70(4):345-7.
43. Rawson HD. Arterial grafting through the obturator foramen. *Aust NZJ Surg* 1986;56(2):127-30.
44. Nevelsteen A, Mees U, Deleersnijder J, Suy R. Obturator bypass: A sixteen year experience with 55 cases. *Ann Vase Surg* 1987;1(5):558-63.
45. Geroulakos G, Parvin SD, Bell PRF. Obturator foramen bypass-the alternative route for sepsis in the femoral triangle. *Acta Chir Scand* 1988;154:111-2.
46. Zaterahin I, Govorunov GV, Dobronravov DS. Obturator shunting in suppuration of vascular prosthesis. *Vestn Khir* 1988;140(6):35-8.
47. Kretschmer G, Niederle B, Huk I, Karner J, Piza-Katyer H, Polterauer P et al. Groin infections following vascular surgery: obturator bypass versus "biologic" coverage - a comparative analysis. *Eur J Vase Surg* 1989;3(1):25-9.
48. Panetta T, Soptiturai VS, Batson RC. Obturator bypass with nonreversed translocated saphenous vein. *Ann Vase Surg* 1989;3(1):56-62.
49. Sottiturai VS, Smith B, Dial P. Aortobipopliteal bypass via the obturator foramina. *J Cardiovasc Surg* 1990;31:121-2.
50. Lai DT, Huber D, Hagg J. Obturator foramen bypass in the management of infected prosthetic vascular grafts. *Aust NYJ Surg* 1993;63(10):811-4.
51. Milhs JM, Aim SS. Transobturator aorto-profunda femoral artery bypass using the direct medial thigh approach. *Aim Vase Surg* 1993;7(4):384-90.
52. Cavalliani M, Caterino S, Murante G. Obturator foramen bypass for revascularization of the leg with infection of the femoral area. A clinical case. *Minerva Chir* 1995;50(1-2):143-8.
53. Wolf Y, Sasson T, Wolf GD, Gomori JM, Anner H, Berlatzky Y. Thoracic aorta transobturator bipopliteal bypass as eventual durable reconstruction after removal of an infected aortofemoral graft. *J Vase Surg* 1997;26(4):693-6.
54. Geier B, Barbera L, Keman M, Mumnic A. Video-assisted crossover iliofemoral obturator bypass grafting: A Minimally invasive approach to extra-anatomic lower limb revascularization. *J Vase Surg* 1999;29(4):730-3.

LAZAR DAVIDOVIĆ
 Institut za KVB KCS
 11000 Beograd, K. Todorović 8
 Tel: +381-11/361-5794
 e-mail: leizavd@eunet.yu

ФИБРОМ КОРЕНА МЕЗЕНТЕРИЈУМА ТАНКОГ ЦРЕВА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Марјан МИЦЕВ, Сергеј ЗОГОВИЋ, Никица ГРУБОР,
Мирјана СТОЈКОВИЋ

Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Фиброми су врло ретко локализовани у абдомену и то у мезентеријуму и оментуму. Аутори приказују 63 године стару болесницу код које је испитивањем због бола у трбуху доказан добро ограничен тумор у трбуху. Операциони налаз: из корена мезентеријума танког црева енуклеисан је фибром, промера 100 × 87 × 70 *mm*. Седам месеци после хируршке операције болесница је без тегоба и с нормалним налазом ултрасонографије и компјутеризоване томографије.

Кључне речи: мезентеријум танког црева, фибром. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Фиброми или дезмоидни тумори су ретки бенигни тумори. Они најчешће потичу од скелетних мишића и њихових фасција, а ретко од других органа. Ми смо раније публиковали чланке о дезмоидним туморима предњег зида трбуха [1] и дезмоидном тумору корена мезоа попречног колона [2]. Пре више месеци оперисали смо и болесницу с фибромом корена мезоа танког црева.

Приказ болеснице

Домаћица, стара 63 године, земљорадник, примљена у болницу због болова испод десног ребарног лука и у епигастријуму, који су се ширили у леђа, а који су почели пре нешто више од шест месеци. Није се жалила на друге тегобе; апетит је остао добар, није губила у тежини, нити се жалила на сметње у пасажу црева. Болесница је била гојазна. Цео објективни налаз је био у границама нормалних налаза, осим што је постојала осетљивост у епигастријуму на дубоку палпацију, где се палпирала тумефакција лоптастог облика, умерено покретна у попречном смеру и сасвим лако осетљива.

Болесница је са собом донела низ налаза амбулантно урађених испитивања. Тако је рендгенски преглед показао да је средњи део желуца био потиснут унапред. Донет ултрасонографски налаз указао је на тумефакт у пределу те-

ла панкреаса, промера 107 × 70 *mm*, с јасном капсулом. Код нас добијени лабораторијски резултати били су у границама нормалних опсега. Седиментација крви је била 26 *mm/h*. Није било анемије. Крвна група је била "А", Rh-негативна. Ултрасонографски налаз показао је да се "у ретроперитонеуму види солидна, округла, јасно ограничена маса тумора, промера 85 × 75 *mm*, која компримује мезентеричну артерију (Слика 1). Остали налаз је био нормалан. Налаз компјутеризованом томографијом је показао да се "у пројекцији тела панкреаса налази већа промена, промера 80 × 60 *mm*, различитог дензитета, с местимичним калцификацијама и која се после примене контраста лако пребојава (Слике 2 и 3). После уобичајене припреме, болесница је хируршки оперисана 15.05.2000. године кроз горњу и делимично доњу медијалну лапаротомију. Експлорацијом абдомена једино је нађен лоптаст, тврд, добро инкапсулисан тумор самог корена мезентеријума танког црева, који лежи на судовима мезентеријума. Пулзације артерија у мезентеријуму испод тумора биле су нормалне, уз истовремен благи венски застој. Пошто је тумор био добро инкапсулисан и ограничен, постепено је енуклеисан, без већег крвављења и без лезије судова мезентеријума и њихових грана. Настали кавитет у корену мезентеријума је делом капитониран и дрениран, а лапаротомија реконструисана на уобичајени начин.

Опис патохистолошког препарата: Овоидни тумор, максималних дијаметара 100 × 87 × 70 *mm*, глатке серозне површине, на пресеку делом жилаво-еластичне, а делом мекано-еластичне конзистенције, сивобеличасте боје и претежно фине фасцикуларне грађе, с нејасно ограниченим нодулусним пољима која дају туберозни изглед на површини. Нодуси су делом јасно ограничени, мада сливени, промера 15-30 *mm*. Простали део био је миксоматозан, чврст, семитранспарентан (Слике 4 и 5).

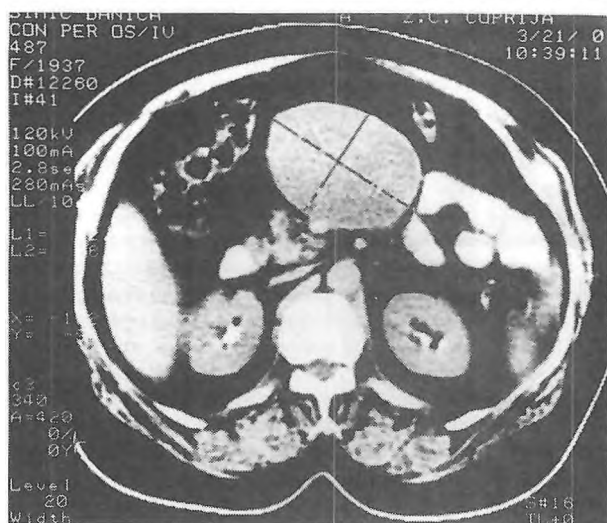
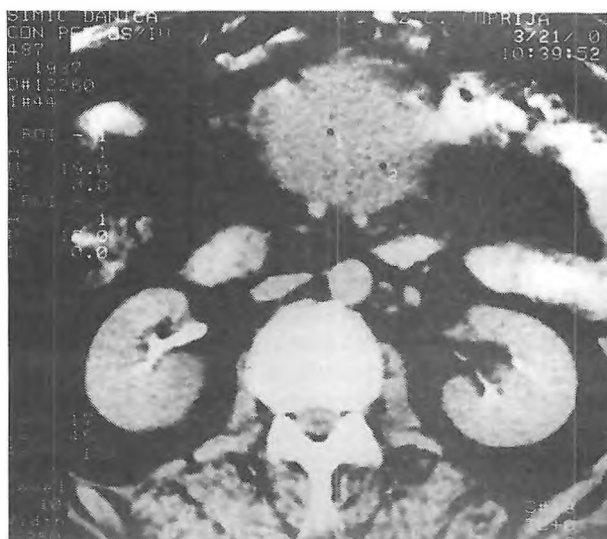
Микроскопски налаз: Бенигна пролиферација тумора састављена од униформних вретенастих целуларних елемената с морфолошки врло јасном фиброцитном и фибробластном морфологијом. Ћелије униформне, као и вретенаста једра, без плеоморфизма једара и без митоза. Строма тумора растресита, али претежно везивна, с расплетеним колагеним влакнима, а у мањем делу и с миксоидном променом, ниске до умерене васкуларности. Закључна патохистолошка дијагноза је "Fibromatosis mesenterialis-desmoid".

Постоперациони ток је био сасвим нормалан. Преоперационе тегобе су се изгубиле. На контролном прегледу, 7 месеци после хируршке операције, болесница је без тегоба и с нормалним лабораторијским резултатима, налазом ултразвука и компјутеризоване томографије.



СЛИКА 1. Ултрасонографски налаз приказује овалну, добро ограничену масу тумора у ретроперитонеуму, промера 85 × 75 *mm*, која налаже на горњу мезентеријалну артерију.

FIGURE 1. Ultrasonography showing a solid, well circumscribed, retroperitoneal mass, 85 × 75 mm in diameter, compressing the superior mesenteric artery.

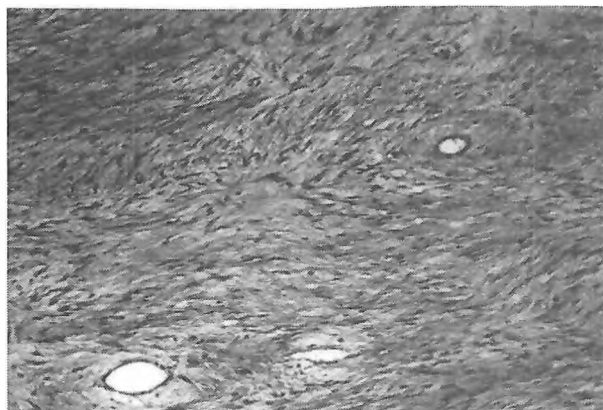


СЛИКЕ 2 и 3. Компјутеризован томограм абдомена приказује добро ограничену, хомогену масу тумора која належа на горње мезентеричне судове.

FIGURES 2 and 3. CT showing a tumorous mass compressing the superior mesenteric vein (fig. 2) and artery (fig. 3).

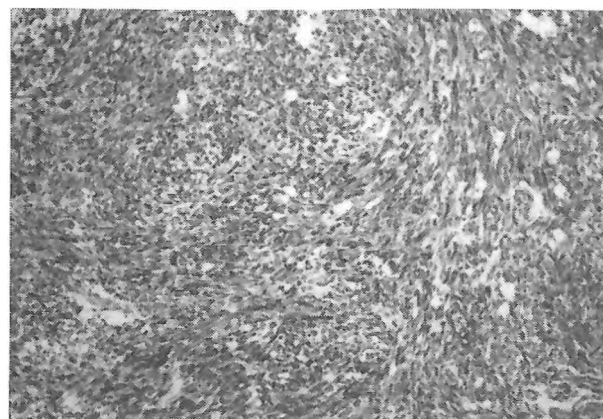
ДИСКУСИЈА

Фибром се дефинише као прогресивна локална инвазивна лезија, изграђена од једнообразних фибробласта, који стварају обиље колагена. Најчешће су добро ограничени, али обично нису добро инкапсулисани, локалног су инвазивног раста, али не метастазирају [3]. Склони су рецидивисању ако се у целини не уклоне [4]. Најчешће се јављају на предњем зиду трбуха. У абдомену се јављају ретко. Први случај локализације у абдомену публиковао је Строде 1954 [5]. Најчешће се јавља у мезентеријуму (што смо и ми описали код 31 године старе болеснице [2]) и оментуму [6]. Фиброматоза мезентеријума припада групи поремећаја названих "фиброматозе", које се одликују пролиферацијом фибробласта, без евидентне инфламационе реакције или дефинитивне неоплазије. Она може бити дифузна, мултифокусна или локализована нодусна форма. Локализована нодусна форма се често назива "дезмоидним тумором" [7].



СЛИКА 4. Усноплени распоред релативно правилне вретенасте-ћелијске фибробласте или фиброцитне пролиферације (HE, 100 x).

FIGURE 4. Fascicular arrangement of regular spindle-cell proliferation consistent with fibroblast/fibrocyte cell morphology (HE, 100 x).



СЛИКА 5. Све ћелије тумора показивале су једино имунореактивност с анти-виметин-моноклонским антителом, док су реакције с другим антителима остале негативне (антитело анти-виметин, имунохистохемијски метод LSAB/AEC, 64 x).

FIGURE 5. The whole tumour cell population showed strong immunoreactivity with anti-vimentine monoclonal antibody, whilst all other antibodies failed to demonstrate immunoreactivity (anti-vimentine immunohistochemistry, LSAB/AEC method, 64x).

Прегледом литературе до 1963. откривено је 47 примарних солидних тумора мезентеријума. То су били фиброми, најчешће солидни примарни тумори мезентеријума, али се јављају и липоми, фибромиоми, лејомиоми, неурофиброми и њихови малигни облици [8]. Цистичне тумефакције се јављају чешће од солидних [8]. Најчешће се јављају у мезентеријуму илеума, ређе у мезоколону или гастрохепатичком лигаменту и мезоу апендикса. Чешће су локализовани периферно у мезентеријуму односно мезоу колоне и обично су срасли с цревом. Тада могу довести до торзије и акутног абдомена [9]. Веома ретко могу довести до перитонитиса због перфорације тумора услед централне некрозе [10].

Фибром мезентеријума се јавља као изолован тумор или у склопу Гарднеровог синдрома који је аутозомно-доминантно наследно обољење. У склопу Гарднеровог синдрома, осим мултиплих колоректалних полипа, остеома, себацеозних циста, одонтома,

SMALL BOWEL MESENTERY FIBROMA

R. CHOLOVITSH, M. MICEV, S. ZOGOVITSH, N. GRUBOR, M. STOJKOVITSH

Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Fibromas are rarely localized in the abdomen, but almost always in the mesentery or omentum. We present a 63-year old woman in whom the examination of the upper abdominal pain showed a well distinct abdominal mass at the level of the lower edge of the pancreas. During the operation a tumour, 100 × 87 × 70 mm in size, from the radix of small

bowel mesentery, was excised. Seven months later the patient is symptom-free with normal ultrasonographic and CT findings.

Key words: Small bowel mesentery, fibroma. (SRP ARH CELOK LEK).

прекобројних зуба, може се јавити и фиброза ретроперитонеума [11].

Вероватна дијагноза се последњих година поставља уз помоћ ултрасонографије и компјутеризоване томографије [7, 12].

Потпуна ексцизија је једини успешан метод лечења који је праћен ниским степеном рецидива. Радиотерапија, хемиотерапија и терапија хормонима су од мале додатне користи [13].

ЛИТЕРАТУРА

1. Čolović R, Janković R, Popović M, Krivokapić Z. Desmoidni tumori. Srp Arh Celok Lek. 1987;115:605-8.
2. Čolović R, Čolović M, Micev M, Matić S. Desmoidni tumor mezenterijuma. Prikaz bolesnice. Arch Gastroenterohepatol 1994;13:50-1.
3. Benninghoff D, Robbins R. Nature and treatment of the desmoid tumors. Arch Surg 1964; 91: 132-7.
4. Dahn I, Jonsson N, Landh C. Desmoid tumors. A series of 33 cases. Acta Chir Scand 1963;126:305-14.
5. Strode JE. Desmoid tumors. Particularly related to their surgical removal. Ann Surg 1954;139:335-40.
6. Mackenzie DH. The fibromatosis. A clinicopathological concept. Br Med J 1972;4:277-81.
7. Forte MD, Brant WE. Spontaneous isolated mesenteric fibromatosis. Report of a case. Dis Col Rectum 1988;31:315-7.
8. Adams JT, Kutner FR. Pure Fibroma of the Mesentery. Am J Surg 1966;111:734-7.
9. Hashimonai M, Hampel N, Auslaender L, Schramek A. Acute abdomen due to torsion of a pedunculated mesenteric fibroma. Surgery 1975;78:665-7.
10. Cole KP. Peritonitis due to perforated mesenteric fibroma-an hormonal aetiology? Postgrad Med J 1988;64:971-2.
11. Schiffman MA. Familial multiple poliposis associated with soft and hard tissue tumors. JAMA 1962;179:514-22.
12. Richard J, Carette MF, Bandghene F et al. Les tumeur desmoides du mesentere dans le cadre du syndrome de Gardner. J Radiol 1989;70:711-5.
13. Sampliner JE, Paruleker S, Jain B, Pitluk HC, Aniel M. Intra-abdominal mesenteric desmoid tumors. Am Surg 1982;48:316-9.

RADOJE ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema
Kliničkog centra Srbije
Beograd

Рукопис је достављен уредништву 7. XII 2000. године

ВЕСТИ

XXXVIII КАНЦЕРОЛОШКА НЕДЕЉА И XV СТРУЧНИ САСТАНАК МЕДИЦИНСКИХ СЕСТАРА И 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 Нешиковић-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" проф. др Славска 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 (*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 "Мултимодални 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 о изложеним постерима омогућила је размену искустава с колегама из различитих онколошких института и диспанзера Србије.

"Округли сто", под називом "Добра научна пракса и Добра клиничка пракса" био је посвећен етици науке. Тиме се наша научна заједница придружује паневропској иницијативи обезбеђења квалитета у науци, одн. 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. Аутори уводних предавања су изнели принципе науке у свим срединама у којима остварују своју делатност. Плодна дискусија, која се продужила и после званичног завршетка овог "округлог стола", потврдила је веома велику заинтересованост наше заједнице науке за ову тему.

Наставак на 50. страници

ПРОТЕИН S И ТРУДНОЋА

Радица ДУЊИЋ¹, Иво ЕЛЕЗОВИЋ², Снежана РАКИЋ¹, Жељко МИКОВИЋ¹,
Хелена ЛОНЧАР-СТЕВАНОВИЋ³

1. Гинеколошко-акушерска клиника "Народни фронт", Београд; 2. Институт за хематологију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за физиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Протеин "ес" (S) учествује као кофактор у активацији протеина "це" (C), који инхибише активисане VIII и V факторе коагулације. У трудноћи се ниво протеина S смањује и још увек није у потпуности разјашњено да ли таква сниженост представља ризик за настанак тромбоемболизма и компликација њиме изазваних. У раду је описана болесница, стара 39 година, код које се прва трудноћа завршила застојем у расту плода у утерусу, а наредне две угинућем плода. Функциона активност протеина S у трећој трудноћи била је 20 посто. Међутим, два месеца после завршетка трудноће његова активност се повећала на 60 посто. Због сумње да је смањена концентрација протеина S у трудноћи узрок претходним компликацијама, у току наредне трудноће је примењена антикоагулантна терапија. То је омогућило рађање детета у термину (у 38,5. недељи), са задовољавајућом тежином на рођењу (3400 g). Ово указује на чињеницу да је испитивање нивоа протеина S у трудноћи од значаја у циљу откривања ризика од тромбоемболизма и компликација које га прате. Применом одговарајуће профилактичне (антикоагулантне) терапије може се постићи успешан исход трудноће.

Кључне речи: протеин S, трудноћа, угинуће плода, тромбоза. (СРП АРХ СЕЛОК ЛЕК).

Недостатак природних инхибитора коагулације крви, антитромбина, протеина C и протеина S удружено је с тромбоемболијским компликацијама у трудноћи. У потпуности је прихваћено мишљење да током трудноће постоје знатно снижен ниво протеина S, мада прави разлог још увек није јасан [1]. С обзиром да се волумен плазме током трудноће повећава и до 50 посто, постојали су покушаји да се смањени ниво протеина S током трудноће објасни утицајем хемодилуције. Али пошто повећање волумена плазме изостаје током последњих осам недеља трудноће, уз даље смањење нивоа протеина S, дошло се до закључка да утицај хемодилуције нема ефекта.

Концентрација протеина S у плазми током трудноће знатно се не мења, чиме се потврђује претпоставка да хемодилуција није главни узрок смањеног нивоа протеина S у трудноћи. Смањени ниво може се објаснити чињеницом да је протеин S високог афинитета везивања за S4b-BP, регулациони протеин класичног пута комплемента, чији ниво расте током трудноће [2, 3]. Везивањем протеина S за S4b-BP прогресивно се смањује слободни протеин S. Само слободан протеин S учествује као кофактор у активацији протеина C.

Недостатак протеина S, урођен или стечен, може бити узрок угинућа плода у утерусу услед нерегулисаног хиперкоагулабилног стања у трудноћи, које може довести до настанка тромбозе, пре свега, на нивоу утероплацентног крвотока [4].

У раду је приказан случај мултигравиде с компликацијама у три трудноће. У току последње доказана је смањена концентрација протеина S, која је изван трудноће била на доњој граници нормалног опсега. У наредној трудноћи примењена је профилактична антикоагулантна терапија и она је протекла без компликација.

Приказ болеснице

Болесница, стара 39 година, имала је три трудноће од којих се прва завршила као застој у расту плода у утерусу (тежина тела на рођењу је била 2100 g). Друга трудноћа се завршила угинућем плода у утерусу. У 36-ој недељи треће трудноће примљена је у Гинеколошко-акушерску клинику "Народни фронт" у Београду. Основне лабораторијске анализе као и стандардни тестови коагулације крви, при пријему у болницу, били су у границама нормалних опсега, осим функционе активности протеина S која је била снижена и износила је 20 посто. Међутим, и ова трудноћа завршила се угинућем плода у утерусу. Хистопатолошки налаз плаценте указао је на интраваскуларну тромбозу и инсуфицијенцију плаценте. На основу наведених резултата може се претпоставити да је угинуће плода у утерусу наступило због инсуфицијенције плаценте услед тромбозе, која је највероватније била изазвана ниским нивоом протеина S. Функциона активност протеина S при пријему у болницу износила је 20 посто, а два месеца после завршетка трудноће ниво протеина S био је 60 посто. Нормалне концентрације протеина S биле су 62-145 посто. Код мајке и сестре трудноће су такође биле праћене компликацијама (завршене као интраутерусно угинуће плода односно застој раста у утерусу).

У току следеће трудноће болесница је од 10 недеље била на терапији хепарином тако да је резултат активисаног парцијалног тромбoplastинског времена био упола дужи од контролног нивоа. Царским резом рођено је женско дете, тежине тела на рођењу 3300 g, у 38,5. недељи гестације. Постоперационо је настављена терапија хепарином, уз мерење активисаног парцијалног тромбoplastинског времена, а затим је постепено замењена оралном антикоагулантном терапијом (варфарин) наредних шест недеља.

ДИСКУСИЈА И ЗАКЉУЧАК

Протеин S, завијан протеин витамина K, јесте кофактор у активацији протеина C, који игра важну улогу у регулацији коагулације крви. Своју улогу антикоагуланса протеин S остварује посредовањем у инактивацији фактором Va и VIIIa активисаног про-

PROTEIN S AND PREGNANCY - REPORT OF A CASE

D. DUNJITSH¹, I. ELEZOVITSH², S. RAKITSH¹, ZH. MIKOVITSH¹, H.L. STEVANOVITSH³1. Institute of Gynaecology and Obstetrics, Belgrade; 2. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
3. Institute of Physiology, University School of Medicine, Belgrade.

Protein S is a cofactor of protein C which lowers the activated factors VIII and V. Pregnancy reduces the level of protein S to 40-50% of normal levels but it is not clear whether the lowered protein S levels increase the risk of developing thrombo-embolism during pregnancy. This is a report of a 39-year old woman, multipara whose pregnancy terminated as IUGR and who had previously two stillbirths. After the third pregnancy loss of functional protein S level was 20%. Two months after delivery protein S activity was 60%. As it was suspected that low protein S level was a risk factor of complications in pregnancy anticoagulant therapy was used. Thereafter, pregnancy and delivery at 38.5 weeks of gestation were successful and the baby weighted 3400 gr at birth.

The aim of this report is to emphasize the important role of follow-up of the level of protein S in pregnancy in order to avoid the risk of thrombo-embolism in pregnancy. Anticoagulant therapy is very successful in such a pregnancy and may ensure safe birth.

Key words: Protein S deficiency, pregnancy, stillbirth, thrombosis. (SRP ARH CELOK LEK).

RADICA DUNJIĆ

GAK "Narodni front"

11 000 Beograd, Narodni front 62

теина С. У хуманој плазми протеин S се јавља у два облика. Око 40 посто протеина S се налази у слободном облику и као такав учествује у активацији протеина C, а остали део везан је за компоненту комплекса S4b-BP (S4b-носећи протеин).

Бројни радови указују на смањен ниво протеина S током трудноће, како укупног тако и слободног облика [5], што има за последицу настанак тромбозе. Иако се сматра да је у трудноћи ниво протеина S смањен до 50 посто, наша предходна испитивања су показала [6] да та смањеност може износити и 70 посто у току физиолошке трудноће. Због тога је у трудноћи тешко разграничити да ли је реч о урођеном недостатку.

Беома је важно установити да ли недостатак протеина S представља стварни ризик за настанак тромбозе (у нашем случају хистопатолошки преглед плаценте је то потврдио), јер од тога зависи адекватан терапијски приступ [7]. Код наше труднице примена антикоагулантне терапије дала је задовољавајуће резултате, односно успешно је завршена трудноћа и порођај.

У закључку треба истаћи да је недостатак протеина S редак поремећај, који захтева значајну пажњу у току трудноће. Сваки случај оболевања треба појединачно размотрити, при чему значајно помажу исцрпно узета лична и породична анамнеза, као и испитивање родитеља.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paternoster DM, Simoni P, Girolami A: Protein S deficiency and pregnancy: is there a case for prophylaxis. *Minerva Ginecol* 1997;49(10):447-8.
2. Montougud M, Montserrat I, Oliver A, Adalento JM, Mateo J et al. Pregnancy and thrombophilia in women with congenital deficit of antithrombin, protein C and protein S: analysis of 39 cases. *Med Clin Bare* 1993;100(6):201-4.
3. Pabinger I, Kzrl PA, Heisteringer M, Eichinger S, Witmann E, Lechner K. The risk of thrombosis in asymptomatic patients with protein C and protein S deficiency: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 1994;71(4):441-5.
4. Tharakan T, Baxi VL, Diuguid D. Protein S deficiency in pregnancy: A case report. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:141-2.
5. Rose PG, Essy GF, Vaccaro PS, Brandt JT. Protein S deficiency in pregnancy. *Am J obstet Gynecol* 1986;155:140.
6. Dunjić R. Urođeni poremećaji inhibitora koagulacije krvi udruženi sa gubitkom trudnoće. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd 2000.
7. Warwick R, Hutton RA, Golf L, Letski E, Heard M. Changes in protein C and free protein S during pregnancy and following hysterectomy. *JR Soc Med* 1989;82:591.

Рукопис је достављен уредништву 25. XII 2000. године

ТЕОРИЈСКИ ПРИСТУП МОТИВАЦИЈИ ЗА ТИМСКИ РАД

Весна ТОМИЋ

1. Институт за заштиту здравља Србије "Др Милан Јовановић Батут", Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: У чланку су приказана искуства већег броја аутора о социјалнопсихолошким теоријама мотивације примењених на рад у тиму. Приказана су искуства у промени: социјалних мотива усмерених ка обезбеђивању личне егзистенције и афирмације, социјалним мотивима усмерених ка повезаности с другим људима, и мотив постигнућа.

Кључне речи: мотивација за тимски рад. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Знатан део живота људи проводе укључени у различите врсте група. Постоји више разлога укључености у групу, али се најважнијим сматрају задовољење потреба и друштвеност човека. Укључивањем у тимски рад појединац задовољава когнитивне, социјалне и емоционалне потребе. У ширем контексту, тимови могу да буду у облику дискусионих група, група за решавање проблема, стваралачких група. Свака од њих може да има интердисциплинарни приступ, који се огледа у усаглашавању ставова, што настају у процесу међусобног кориговања на основу конкретних доказа и резултата истраживања. Зато се често користе сазнања системског приказивања појава и догађаја којима се уочава њихова међусобна зависност и повезаност. Савремени приступ руковођењу организацијама заснива се на истраживањима оптималних могућности различитих варијанти интердисциплинарних решења у радним и друштвеним ситуацијама. Реална је претпоставка да ће се овај пут и даље унапређивати.

Тимови могу да буду: а) Релативно трајне групе (управни или извршни одбори радних организација); б) Привремене групе, кратког трајања с ограниченим задатком (именоване да дају мишљење о неком проблему); в) Групе истраживача (тимови који заједнички раде на неком научном проблему: испитују га, решавају, обрађују, анализују).

Основни циљ чланка је да прикаже допринос социјалнопсихолошких теорија развоју мотивације за тимски рад. Приказ у свету примењених теорија је иницијални фактор истраживањима у нашој средини.

Мотивација за тимски рад

Мотиви чланова ангажованих у тиму могу да буду различити. То може да буде тежња да се што више допринесе успешном решењу проблема; жеља да се стекне доминантни положај и утицај тиме што се доприноси успешном решењу; мотиви могу да буду више усмерени ка личном престижу или ка решавању задатка. Разматрајући мотиве за рад у тиму ми анализујемо мотиве социјалног понашања - понашања које се остварује у интеракцији с другим особама.

Многи аутори наводе тежњу за задовољством као основу социјалног понашања, а представник те хедонистичке теорије је Бентам [1]. Егонзам и тежњу за моћи истиче Хопс (*Hobbes*) [2]. Урођену тежњу за

друштвом, посебно гregarни мотив као тежњу појединца да припада групи, истиче Мек Дугал (*Mc Dougall*) [3]. Урођени интерес и саосећање за друге људе заступа Смит (*Smith*) [4]. Неки аутори истичу спремност да се прихвати њихово мишљење [5].

Данас, као по правилу, постоји сагласност стручњака да су извори социјалног понашања многобројни и по природи хетерогени. Осим посебних покретачких снага, о којима се говори као о социјалним мотивима, покретачи за рад у тиму могу да буду личне диспозиције: интереси, ставови, вредности, црте личности.

Уже одређујући својства социјалних мотива за тимски рад издвајамо: то су мотиви који се могу задовољити само директним контактом с другим људима, директном интеракцијом; то су покретачке снаге за интеракцију међу људима и њихов заједнички рад; почивају на социјалнопсихолошким потребама, а не на биолошким. Посебно ћемо анализирати групе социјалних мотива усмерених ка обезбеђивању личне егзистенције и афирмације и социјалне мотиве усмерене ка повезаности с другим људима које сматрамо доминантним за рад у тиму.

СОЦИЈАЛНИ МОТИВИ УСМЕРЕНИ КА ОБЕЗБЕЂИВАЊУ ЛИЧНЕ ЕГЗИСТЕНЦИЈЕ И АФИРМАЦИЈЕ

1. *Мотив борбености*

Мотив борбености, према Фројду (*Freud*) [6], испољава се у способности појединца да циљеве, чијем остваривању тежи, обезбеди не обазирјући се на интересе других, и то борбом, конкуренцијом с њима, користећи се свим средствима која су им на располагању. Овај мотив разликује се од мотива агресивности по томе што му није циљ да нанесе штету другом или да неко буде повређен.

Борбеност и компетитивност могу постати општа особина припадника одређене класе. Тако се у западним земљама подстиче и подржава развој овога мотива: од детињства децу уче томе да кроз такмичење с другима треба да постигну успех и покажу се способнијим и вреднијим од других.

Уколико овај мотив представља главну покретачку снагу појединца за рад таква особа није ефикасна у сарадњи с тимом - она ће врло тешко ускладити свој индивидуални циљ са заједничким (групним) и тешко ће сарађивати.

У неким друштвеним системима, посебно капиталистичком, конкуренција је општи начин односа међу људима и принцип на коме друштво почива. У таквом друштву конкуритивност је неизбежна и социјално пожељна.

2. Мотив сигурности

Други важан социјални мотив јесте мотив сигурности који се огледа у тежњи да се ситуација одржи непромењеном, што ће да обезбеди задовољење битних мотива за појединца, као што су одржавање егзистенције, очување положаја и угледа у друштву, различите психолошке и социјалне потребе.

Мотив сигурности, наводи Бандура [7], има свој извор у потреби детета да буде вољено и да се на њега обраћа пажња. Његова теорија о учењу као извору агресивности спада у групу бихевиористичких теорија, истичући да је на различите дражи или ситуације могуће реаговати и конкуритивно и кооперативно. Како ће се реаговати, зависи од тога који је начин реаговања научен.

Деца којима је задовољен мотив сигурности биће социјабилнија и бољи сарадници у различитим међуљудским интеракцијама, и оним у тимском раду. Овај мотив има велики значај у животу одраслих особа. У тежњи да осигура егзистенцију, социјалну и психолошку сигурност, лежи извор тежње за редом у друштву, а уколико је већег интензитета, може претстављати и основу страха да се оствари свака идеја о променама у друштвеном систему.

3. Мотив за стицањем

Мотив за стицањем исказује се у прикупљању, стицању имовине код одраслих особа. Такође, може да се испоји у жељи да се чини оно што други раде, да се нешто сазна, у тежњи да се ангажује у активностима. У тимском раду овај мотив је користан ако се испољава потребом појединца за стицањем одређених знања која већ поседује или ће поседовати, а значајни су за одређени проблем који се обрађује у тиму.

4. Мотив за личној афирмацијом

Мотив за личној афирмацијом се испољава у тежњи појединца да буде прихваћен и признат од других и да има своје место и положај у групи. Овај је мотив Адлер [8] изједначавао с тежњом за супериорношћу која не значи само жељу да се појединац истакне, да буде вођа, него и тежњу да развије и испоји своје способности. Појединац, по Адлеру, стално осећа своју несавршеност и покушава да је превазиђе, што представља снажну покретачку снагу која гони да се савладају недостаци и да се човек континуисано усавршава. Веома је пожељно да појединац поседује таква мотив за рад у тиму.

Када се тежња за личној афирмацијом или самопошрвривањем настоји задовољити тако што се постиже посебно признање у средини, што се истиче угледом пред другима, што се настоји постићи већи успех од других - неки аутори говоре о мотиву за престижом. Када се лична афирмација жели остварити влашћу над другима - говори се о мотиву за моћи (доминацијом).

Неки аутори [9] наводе да је код људи изражена тежња да постигну нешто вредно, да улажу напор да би остварили оно што се у заједници цени, чиме се могу истаћи, и говоре о томе као о мотиву постигнућа, што ћемо детаљно касније изложити.

5. Мотив за самоактуализацијом

О мотиву за самоактуализацијом говори велики број хуманистички оријентисаних психолога. Њихов главни представник је Маслов (*Maslow*) [10] који изједначава мотивацију с тежњом за задовољавањем потреба.

Потребе су за појединца хијерархијски организоване, а активисање једне групе потреба условљено је претходним релативним задовољењем важније групе потреба. Покретаач понашања је незадовољена потреба. У хијерархијској организацији потреба, идући од нижих ка вишим, аутор разликује егзистенцијалне (физиолошке) потребе, потребе за сигурношћу, социјалне потребе, потребу за поштовањем и статусом, потребу за самоактуализацијом.

Мотив за самоактуализацијом састоји се у тежњи људи да своје способности приказују, да постану оно што јесу. Човек тежи да оствари своје потенцијале, да се самоактуализује. Моћи ће да актуализује своје могућности тек када су сви други мотиви у хијерархији задовољени. Задовољавајући овај мотив, човек задовољава своју потребу за личним идентитетом, за својим индивидуалним обележјем, као и потребу за стваралаштвом.

Слична овој концепцији је и Олпорта (*Allport*) [11] која истиче сталну тежњу човека за развијањем и напредовањем.

Постојање овакве потребе код појединца драгоцено је за тимски рад. Таква тежња је стваралачки покретаач креативности у раду појединца, а тиме индиректно и тима. Вештина размишљања (посебно креативног) учи се и вежба. Тренинг у размишљању је важан за доношење добрих решења и налажење креативних решења - инцијатор тих и таквих активности је мотив самоактуализације.

СОЦИЈАЛНИ МОТИВИ УСМЕРЕНИ КА ПОВЕЗАНОСТИ С ДРУГИМ ЉУДИМА

1. Грегаријни мотив

Грегаријни мотив испољава се кроз тежњу појединца да припада некој широј групи и да буде од ње прихваћен. Мек Дугал (*Mc Dougall*) [3] овај мотив сматра урођеним. Разликује се од афилијативног мотива по томе што га одликује тежња за припадањем широј групи, док се афилијативни испољава у тежњи да се буде с другим појединцима, да се удружује с људима.

Аутор наводи да је афилијативно понашање научно, да се тек удруживањем могу да задовоље различите потребе. У основи овог мотива јесу потреба за постигнућем, за престижом, за моћи.

Истраживања Шахтера (*Schachter*) [12] су показала да интензитет мотива афилијативности зависи од страха, сличности с другим особама, сличности ситуација, могућности вербалне комуникације, степена развијености мотива за зависношћу. Сви ови фактори у позитивној су корелацији с наведеним мотивом.

За рад у тиму важан је афилијативни мотив, јер он наглашава социјалну компоненту у интеракцијама. Он је повезан с кооперативношћу и сарадњом између појединаца. Такође, социјализује односе међу члановима тима. Овај мотив може да значи и спремност да се помаже другима, да се узму у обзир њихове жеље и потребе, да се заједничком активношћу настоје остварити заједнички интереси.

2. Мотив за афективном везаношћу

Мотив за афективном везаношћу, као потреба да се воли и буде вољен, према Фрому (*Fromm*) [13], исконско је човеково својство. Не само љубав према особи, него чак и љубав према неком објекту је актуализовање неиспољене љубави према особи као опште одлике човека. Овај мотив није посебно важан за успешан рад појединца у тиму, мада се сматра пожељним ради добрих односа са сарадницима.

3. Мотив за потчињавањем и послушношћу

Честа је појава да људи испољавају спремност да учине оно што се од њих захтева, нешто што није у складу с њиховим ставом. Чинећи то они испољавају мотив за послушношћу и потчињавањем, према Мареју (*Murray*) [14].

Често се у тимском раду јављају различита стручна мишљења о одређеном проблему, било да су она последица неадекватне комуникације или различитих искустава и предзнања из појединих области. Често се јавља потчињавање туђим захтевима, чак и онда када су поступци који се захтевају супротни друштвеним нормама. Није реч само о честој појави конформисања, него и спремности да се директно и индиректно повреде друге особе.

Сви мотиви наведени у групи социјалних мотива усмерених ка повезаности с другим људима корисни су за тимски рад тако што доприносе ефикасности комуникације међу њеним члановима путем сарадње, пружања помоћи у раду, развијања позитивних међуљудских односа. Оно што непосредно делује на ефикасност тима у решавању проблема који се обрађују јесу социјални мотиви оријентисани ка личној афирмацији и егзистенцији.

Мотив за постигнућем

Мек Клиланд (*Mc Clelland*) [15] је покренуо истраживање овог мотива и одредио га је као тенденцију да се улаже напор да се постигне и оствари нешто што се сматра вредним и чиме се истиче пред другим особама. На овај мотив први је указао Мареј (*Murray*) [14] који га дефинише као потребу да се оствари нешто што се тешко постиже, да се такмичи с другима, да се истакне пред њима, да се постигне нешто што се цени. За овај мотив користе се посебни поступци доказивања и мерења интензитета.

Развитак овог мотива, по Мек Клиланду, зависи од одређеног начина и садржаја васпитања, као и од вредности које се постављају и цене у одређеној култури.

На основу резултата истраживања данас се сматра да су три момента посебно важна за развитак мотива постигнућа: 1) Развитак самосталности и незави-

сности у вези с постизањем циљева; 2) Постављање доста тешких задатака и задовољство/незадовољство због постигнутог успеха/неуспеха; 3) Релативно висока очекивања од стране родитеља у детињству.

Шта ово значи за учешће појединца у тиму? То значи да ће особа с високим мотивом постигнућа бити спремна да уложи велики напор у своју едукацију и стручно оспособљавање и да ће бити спремна да у тимском раду актуализује те своје способности и стечена знања у циљу постизања заједничких интереса. Даље, таква особа ће наставити континуисано да се образује ка све вишим нивоима, постављајући себи у раду све сложеније задатке. То може подстицајно да делује у тиму и на друге сараднике да у компетитивној атмосфери уложи максималне напоре ради решавања неког проблема. Такве особе током свог развоја доста високо очекују од себе, трудећи се да испуне постављене циљеве ради личне сатисфакције и ради истицања пред другима.

Мотив за постигнућем долази до изражаја у великом броју различитих активности људи. Бројна истраживања потврдила су да су многи облици понашања повезани с развијеним мотивом постигнућа. Таква повезаност је утврђена за велики број одлика понашања. Постоји повезаност између развијености мотива за постигнућем и осетљивости за перцепцију дражи, што су у вези с постизањем успеха. Особе с развијеним мотивом постигнућа брже и лакше запажају објекте и ситуације које су у некој релацији с постизањем постављеног циља. Ове одлике понашања од значаја су за тимски рад, јер ефикасна перцепција води ефикасном решењу проблема.

1. Постоји повезаност развијености мотива за постигнућем и сећања о прекинутим задацима. Посебно када је реч о задацима за које се сматра да њихово решавање показује развијеност код особа с развијеним мотивом и изразито бољим памћењем таквих задатака.

2. Постоји повезаност између развијености мотива за постигнућем и отпорност на притисак и конформисање. Истраживања су показала да су појединци с развијеним овим мотивом много мање спремни да мењају своје мишљење под притиском мишљења већине из средине. Они су независни и склони неконформисању у понашању, што је врло важно за тимски рад.

3. Према Сикорду (*Secord*) и Бекману (*Backman*) [5] постоји повезаност између интензитета мотива за постигнућем и интелигенције, као и школског успеха. Интелигентнији појединци брже увиђају шта је важно за успех у друштву. Будући да је у тимском раду важна кооперација и сарадња, они такво понашање прихватају као корисно и целисходно.

4. Испитивање о повезаности развијености мотива за постигнућем и избора одређених занимања показала су да је изразито развијен мотив постигнућа код привредника, руководиоца, студената. Такве особе с изразито високим нивоом овог мотива често постају руководиоци тимова.

5. Особе с развијеним мотивом постигнућа више воле одређену врсту задатака: њих не привлаче ни су-

више лаки ни сувише тешки задаци, јер они изразито теже успеху. У предузимању активности они захтевају умерени ризик.

6. Особе с развијеним мотивом постигнућа обично планирају на дужи рок и показују бољи успех у различитим дугорочним циљевима и активностима кроз дужи период времена. У тимском раду ова особина указује да избор оваквих појединаца више одговара нпр. раду на неком пројекту или програму, а мање тиму који се сакупља да би решио неки проблем.

7. Особе с развијеним мотивом постигнућа склоне су јасном формулисању задатка и циљева и много детаљније одређују шта у појединим етапама треба урадити за остваривање циља.

Еткинсон (Atkinson) [16] сматра да избор и успех у активности које људи предузимају зависи од степена развијености мотива за постигнућем, али не само од њега него и од очекивања да ће активност довести до циља и привлачности циља. Аналогно томе, мотивација за одређену активност у тиму може се приказати као ефекат три фактора: 1) снаге мотива за постигнућем; 2) оцено и очекиване вероватноће да ће активност довести до циља; 3) вредности и привлачности циља.

Из наведеног можемо да закључимо да мотив за постигнућем и удео психолошких фактора у њему имају несумњиви значај у тимском раду. Оно што је недовољно јасно диферентовано јесте то што овај мотив, с једне стране, означава тенденцију блиску тежњи за афирмацијом и самоактуализацијом, тежњи да се овлада стварима, тежњи за компетентношћу и испољавању сопствених способности. Истовремено, он означава и тенденцију за конкуренцијом - да се буде бољи од других и моћнији од њих. У суштини, реч је о томе да је мотивом за постигнућем обухваћено више мотива и мотивационих фактора.

ТЕОРИЈА ЈАСНО ДЕФИНИСАНИХ ЦИЉЕВА

Једна од теорија за објашњење социјалне мотивације, од посебног значаја за тимски рад, јесте Локова (Lock) [17] теорија јасно дефинисаних циљева. Према њој, снага мотивације изједначава се с јасно постављеним циљевима групе (тима). Заснована је на следећим претпоставкама: 1. Људи боље раде ако имају специфичне и изазовне циљеве које прихватају; 2. Људи боље раде ако су обезбеђене повратне информације о резултатима рада и ако добијају одговарајућу награду за остварени циљ.

Идеја о јасно дефинисаним циљевима у раду важна је како за ефикасност самог појединца тако и за ефикасност групе (тима) чији је члан. Можемо сматрати да ова теорија представља основу за мотивацију у тимском раду. Остали наведени и обрађени мотиви надградња су ове основе.

Постигнућа мотивације за тимски рад

Да би подстакао мотивацију за тимски рад руководиоца тима треба да на ефикасан начин руководи групом. Он треба да обезбеди демократску атмосферу, да бира да најстручнији појединци дођу до речи и утицаја - треба да поседује умешност у руковођењу која ће допринети ефикасности тима.

Аргјл (Argyle) [18] је на основу истраживања указао на важност следећих особина и поступака при руковођењу тимовима: 1. да руководиоца тима поседује способност да сам уочи проблем и да га јасно формулише; 2. да открива у чему је неслагање међу члановима и да настоји да се оно превазиђе; 3. да подстиче питања ради свестраног разматрања задатка; 4. да рашчлани проблем на подпроблеме; 5. да настоји да пронађе више решења; 6. да спречава притиске на конформисање и нагло доношење одлука; 7. да обезбеди демократску атмосферу у току рада.

За ефикасност рада и мотивацију тима од посебне је важности понашање чланова у току доношења одлуке. Уважавање права сваког да изнесе мишљење, отвореност у излагању, избегавање напада на личност, оријентација ка проблему важни су за ефикасан рад тима.

ЗАКЉУЧАК

Наведене теорије мотивације, као и резултати истраживања, налазе своју примену у тимском раду - битном делу успешног руковођења организацијом. Оне треба да буду полазна основа за формирање и примену нових концепција за мотивисање чланова тима, као и за проверу ефикасности до сада примењиваних метода и поступака групног рада у мотивацији за учешће у тиму.

Искуства до којих су дошли у раду наведени аутори могу да буду драгоцене у организовању сличних истраживања у нашој средини, прилагођених њеним психолошким, социолошким, културолошким, економским, демографским специфичностима.

У чланку је указано на то како се различити теоријски концепти појединих врста мотива, које смо издвојили као кључне за тимски рад, могу у те сврхе применити.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rot N. Osnovi socijalne psihologije - socijalizacija. Zavod za udzhenike i nastavna sredstva, Beograd 1974.
2. Bennis WG, Shepard HA. A theory of group development human relations. Pers Psychol 1956;9:415-37.
3. Mc Dougall W. An Introduction to Social Psychology. Led. Methuen, London 1908.
4. Shaw ME. Group dynamics. Mc Graw Hill, New York 1971.
5. Secord PF, Backman CW. Social Psychology. Mc Graw Hill, New York 1965.
6. Freud S. Civilization and its Discontents. Hogorth, London 1930.
7. Bandura A. Social learning Theory of Identificatory Processes. Hand Book of Socialization 1969.
8. Adler A. Poznavanje čoveka. Kosmos, Beograd 1934.
9. Mc Clelland DC, Atkinson JW, Clark RA. Achieve Motive. Appleton, New York 1953.
10. Maslow AH. Motivation and Personality. Harper, New York 1954.
11. Allport FH. Social psychology. Houghton-Mifflin. Boston 1924.
12. Schachter S. The Psychology of Affiliation. Stanford Univ. Press, Stanford 1959.
13. From E. Čovjek za sebe. Naprijed, Zagreb 1966.
14. Murray MA. Exploration in Personality. Oxford Univ. Press, New York 1938.
15. Mc Clelland DC, Atkinson JW, Clark RA. The Achievement Motive. Appleton, New York 1953.
16. Atkinson JW, Flather NT. A Theory of Motivation. Wiley, New York 1966.
17. Vujčić D. Motivacija za kvalitet. CPP, DPS, Beograd 1999.
18. Argyle M. Social Interaction. Aldine - Atherton. Chicago 1969.

VESNA TOMIĆ

11 000 Beograd, Gospodar Jevremova 31/2

Tel.: 620-494

СИНДРОМ БРУГАДА

Ружица ЈУРЧЕВИЋ, Лазар АНГЕЛКОВ, Драган ЂУРИЋ, Срђан БОШКОВИЋ,
Милутин МИРИЋ

Институт за Кардиоваскуларне болести Дедиње, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Синдром Бругада је наследно обољење миокарда које одликује специфична елевација сегмента ST у одводима V_1 - V_3 електрокардиограма, структурно нормалан миокард и висока инциденција напрасне срчане смрти као последица тахикардија комора срца. Узрок настанка синдрома Бругада су мутације на гену $SCN5A$ канала јона натријума, које доводе до смањења броја ових канала или њиховог успореног опоравка после инактивације. Ово условљава елевацију сегмента ST , која је последица губитка плато-фазе акционог потенцијала у епикарду десне коморе срца и неравнотеже у протоку јона натријума, калијума и калцијума за време прве и друге фазе акционог потенцијала. Хетерогеност реполаризације миокарда омогућава, механизмом фазе "реентри-два", настанак екстрасистола комора, које почињу полиморфну тахикардију или фибрилацију комора срца. Уградња имплантабилних кардиовертерских дефибрилатора једина је ефикасна терапија код симптомских, али и код асимптомских болесника са синдромом Бругада, код којих се за време електрофизиолошког испитивања индукује хемодинамски нестабилна тахикардија или фибрилација комора срца.

Кључне речи: синдром Бругада, имплантабилни кардиовертерски дефибрилатор, напрасна срчана смрт. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Дефиниција и електрокардиографске одлике

Синдром Бругада је примарна "електрична" болест миокарда, коју одликује специфична елевација сегмента ST у одводима V_1 - V_3 и висока инциденција полиморфне тахикардије комора срца или фибрилације комора срца [1, 2]. Електрокардиограм болесника је променљив, односно срећу се различити облици елевације сегмента ST , али такође може доћи до његове нормализације. Елевација сегмента ST облика платоа или свода (облик мајор) типична је за акутне епизоде тахикардија комора. У хроничним фазама болести срећу се облик седла (облик минор) или троугласт (триангуларни облик). Степен елевације сегмента ST је у корелацији с инциденцијом аритмогених догађаја комора срца [3]. Талас T је најчешће негативан у десним прекордијалним одводима, при чему не постоје реципрочне промене у супротним одводима (Слика 1). Интервал QT је нормалан или скраћен. У неким случајевима открива се дисперзија QT већа од 120 ms, што је знак склоности за настаanak вентрикуларне тахикардије или фибрилације [2]. Блок десне гране, који је у почетку описиван као саставни део синдрома, не мора обавезно постојати.

Етиологија обољења

Јосеф и Педро Бругада [1] су, 1992. године, описали осам болесника с нормалном структуром миокарда, блоком десне гране и елевацијом сегмента ST у одводима V_1 - V_3 , које су успешно реанимисали. Овај нови клинички и електрокардиографски ентитет назван је синдром Бругада. Код емиграната из подручја Југоисточне Азије у Сједињеним Америчким Државама, Надмани [5] је, 1980. године, открио високу инциденцију напрасне срчане смрти. За ова ендемска обољења, позната као синдром смрти Вуду или Лај Тај на Тајланду, болест Покури у Јапану, Бангунгут на Филипинима, накнадно је утврђено да је реч о синдрому Бругада [4, 5]. У већини случајева у питању су

били млади мушкарци с изненадном срчаном смрти и фамилијарном етиологијом обољења.

Етиологија синдрома Бругада била је енигма за истраживаче до 1998. године, када је Чен (Chen) [6] открио прве три мутације на хромозому три, на гену $SCN5A$, који је одговоран за канале јона натријума (I_{Na}) (Слика 2). Мутација "мисен" $T1620M$ (домен четири - сегмент $S3$ - $S4$) доводи до промене у кинетици канала натријума (инактивисани канал се брзо дезактивише), док мутације инсерција и делеција (у пределу домена три) доводе до смањења броја канала натријума [6]. На истом гену, у току 1999. године, откривене су нове мутације, као што су мутација "мисен" $R1512W$, на цитоплазматској вези домена три и четири, и мутација "мисен" $A1924T$ на терминалном крају S цитоплазматског домена, које доводе до квалитативних поремећаја функције канала натријума [7, 8]. Описани су болесници са синдромом Бругада без ових мутација, што значи да постоји генска хетерогеност и да треба испитати друге гене-кандидате, као што су гени јонских канала калијума (I_{Kv} , I_{K-ATP}), калцијума (I_{Ca}) итд [2].

Фаза два акционог потенцијала (фаза платоа) одговара изоелектричном сегменту ST у електрокардиограму. Код синдрома Бругада губи се плато-фаза у епикарду десне коморе срца, као последица поремећаја равнотеже протока јона натријума, калијума и калцијума. За време фазе један акционог потенцијала продужен је интензиван излазак јона калијума из ћелије кроз канале јона калијума (I_{Kv}), а успорен је уток јона калцијума кроз канале јона калцијума (I_{Ca}) за време фазе два акционог потенцијала. На тај начин, настаје специфична елевација сегмента ST искључиво у десним прекордијалним одводима, што се може објаснити знатно већом концентрацијом канала јона калијума (I_{Kv}) у десној него у левој комори срца, а такође и већим бројем ових канала у епикарду

него у ендокарду [9]. Губитак плато-фазе акционог потенцијала у епикарду десне коморе срца, али не и у ендокарду десне коморе, доводи до дисперзије реполаризације и настанка екстрасистола коморе, с кратким “куплугом”, које механизмом фазе “реентри-два” почиње најчешће полиморфну вентрикуларну тахикардију или фибрилацију, а ређе монорморфну вентрикуларну тахикардију [10].

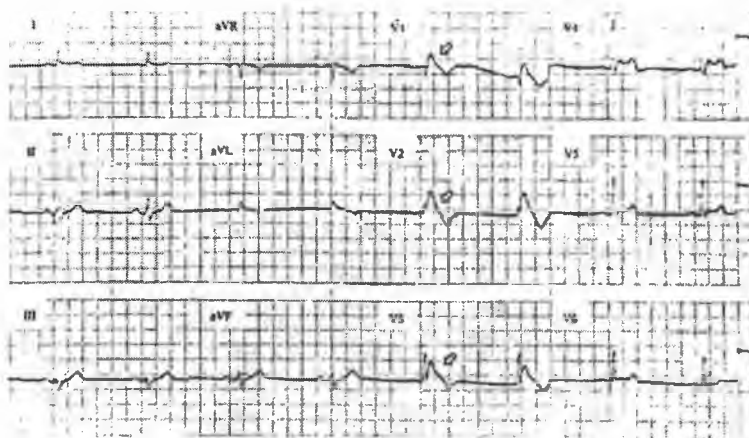
Клиничка дијагностика

Клиничка дијагноза синдрома Бругада се поставља на основу симптома и знакова обољења, као и испитивањима помоћу неинвазивних и инвазивних дијагностичких метода.

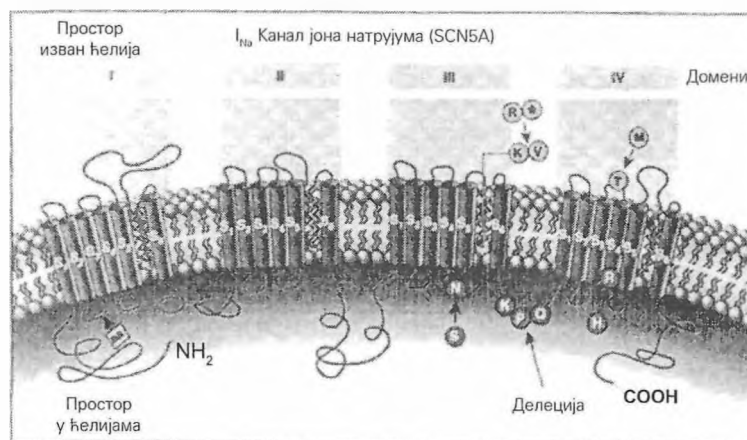
Болесници могу да буду асимптомски или да осећају палпитације, синкопе, пресинкопе. Понекад је први и једини симптом напрасна срчана смрт. У трогодишњем надгледању болесника слична је инциденција аритмогених догађаја код симптомских (34 посто) и асимптомских болесника (27 посто) [11]. Већином оболевају мушкарци, с врхом инциденције у трећој деценији живота, али описани су болесници старости три године, као и 70 година [4,12]. Код већине болесника вентрикуларне тахикардије настају у току ноћи, што се објашњава доминантним дејством парасимпатичног тонууса, али се наводе и провокациони фактори који могу изазвати малигне поремећаје ритма рада срца, као што су ментални стрес и прекомерна употреба алкохола [2].

Поред типичних промена у стандардном електрокардиограму, чести су позитивни касни потенцијали у електрокардиограму с усредњавањем сигнала [12]. Холтерским мониторингом у току 24 сата обично се не откривају вентрикуларне тахикардије, али уколико се појаве није потребно њихово електрофизиолошко провоцирање. Испитивањем варијабилности фреквенције рада срца доказана је позитивна корелација између повећаног тонууса парасимпатичног и степена елевације сегмента ST [13]. За време теста с физичким напрезањем обично се нормализује елевисани сегмент ST и не могу се изазвати вентрикуларна тахикардија и фибрилација (утицај симпатичног) [14]. Резултати коронарографије, вентрикулографије, биопсије ендомиокарда, нуклеарне магнетске резонанције и ултразвука срца су нормални.

Електрофизиолошко испитивање игра кључну улогу у постављању индикација за уградњу имплантабилног кардиовертерског дефибрилатора [15]. Спроводи се програмисана електрична стимулација вентрикула, с процентом успеха односно индуцибилности вентрикуларних тахикардија или фибрилација код асимптомских облика синдрома Бругада до 83 посто [16], а код симптомских болесника и до 100 посто [17].



СЛИКА 1. Стандардни електрограм болесника са синдромом Бругада: Специфична елевација сегмента ST с негативним таласом T у прекордијалним одводима од V₁ до V₃; интервал QT је нормалан, али постоји дисперзија QT између одвода V₂ и V₆ већа од 120 ms (оригинална слика је објављена - референција 2).



СЛИКА 2. Јонски канал натријума: приказане су структура и локација мутација гена SCN5A на хромозому три, одговорних за синдром Бругада (заокружена црна слова) и синдром Long QT (заокружена бела слова). (Оригинална слика је објављена - референција 2).

Код болесника с нормалним електрокардиограмом може се изазвати елевација сегмента ST, такозвано “демаскирање” синдрома, применом лекова блокатора канала јона натријума (I_{Na}), као што су ајмалин, прокаинамид и флекаинид [18, 19]. Ови лекови слабо блокирају канале јона калијума (I_K), проаритмогени су и не треба их користити у терапијске сврхе код болесника са синдромом Бругада. Дисопирамид и кинидин, који блокирају канале јона натријума (I_{Na}) и калијума (I_K) изазивају елевацију сегмента ST, али често спречавају изазивање вентрикуларне тахикардије и фибрилације при електрофизиолошком испитивању [20, 21]. Генетска анализа свих чланова породице је неопходна зато што су и асимптомски болесници, који су носиоци мутација на каналу јона натријума (I_{Na}), с повећаним ризиком од напрасне срчане смрти.

Диференцијална дијагностика

Да би поставили дијагнозу идиопатске, специфичне елевације сегмента ST у одводима V₁-V₃, потребно је да се искључе други познати поремећаји који су сличног електрокардиограма, као што су: блок десне гра-

не, блок леве гране, хипертрофија леве коморе срца, акутни инфаркт миокарда [22], анеуризма леве коморе, елевација сегмента *ST* изазвана тестом оптерећења, акутни миокардитис [23], дисекантна анеуризма аорте, акутна тромбоемболија плућа [24], инфаркт миокарда десне коморе, различите ненормалности централног и аутономног нервног система [25], Дишенова мускуларна дистрофија [26], Фридрихова атаксија, хиперкалцемија [27], хиперкалијемична, недостатак тијамина, интоксикација кокаином, предозирање трициклических антидепресивних лекова, компресија излазног тракта десне коморе срца метастатским тумором или тумором медијастинума [28] или елевација сегмента *ST* изазвана лековима (блокатори канала јона натријума (I_{Na}), бета-блокатори, пинацидил, ацетилхолин итд.). Симпатикус и парасимпатикус делују антагонистички на изглед сегмента *ST*, односно фазу-два акционог потенцијала, која у највећој мери зависи од спорог уласка јона калцијума путем канала јона калцијума (I_{Ca}) [29].

Постоји сличан јонски и електрофизиолошки механизам за настанак синдрома Бругада и синдрома ране реполаризације, као и утицај хипотермије на миокард.

Синдром ране реполаризације одликује елевација сегмента *ST* у одводима V_2 до V_4 , изостанак негативних таласа *T* и вентрикуларних тахиаритмија, али постоји, као код синдрома Бругада, слична реакција на лекове, алфа-агонисте, бета-агонисте и антагонисте [30]. Осборнов талас, који одговара завршном делу фазе један акционог потенцијала, настаје тако што ниска температура средине успорава кинетику канала I_{Ca} више него канала I_{K} [31].

Поједини истраживачи сматрају да постоји “преклапање” између синдрома Бругада и аритмогене дисплазије десне коморе срца. Насупрот става да је синдром Бругада примарно “електрична” болест миокарда, постоје и мишљења да је реч о посебном облику аритмогене дисплазије десне коморе срца или раној њеној фази, или да болест почиње примарно као “електрична”, а да затим настаје ремоделовање структуре коморе срца. Основне одлике аритмогене кардиомиопатије десне коморе срца су: 1) у електрокардиограму обично постоји типичан постексцитациони талас епсилон, негативан талас *T* у десним прекордијалним одводима и инкомплетан блок десне гране [32]; 2) ендомиокардном биопсијом се открива инфилтрација фиброзног и масног ткива, уз атрофију и дегенерацију кардиомиоцита [33]; 3) гени одговорни за аритмогену дисплазију десне коморе срца се налазе на хромозомима 14 ($q23-q24$ и $q42-q43$), 2 $q32$, 3 $q23$, 17 $q21$ и хромозому 1 ($q42-q43$) [34]. Коррадо (*Corrado*) и сарадници [35] су описали осам болесника с типичним променама у електрокардиограму за синдром Бругада и патохистолошким налазом типичним за аритмогену кардиомиопатију десне коморе срца. Такође, Тада и сарадници [36] су код пет од шест Јапанаца са синдромом Бругада открили морфолошке промене типичне за аритмогену кардиомиопатију десне коморе срца.

Поред синдрома Бругада нормална структура миокарда и појава вентрикуларних фибрилација су мо-

гуће и код акутне исхемије миокарда, синдрома Волф-Паркинсон-Вајт, синдрома урођено продуженог интервала *QT* или идиопатске фибрилације комора срца [4, 37]. Такође, обољења без органске болести миокарда која се могу манифестовати појавом полиморфне вентрикуларне тахикардије су [38]: 1) катехоламин-сензитивна полиморфна вентрикуларна тахикардија (лако се може изазвати тестом оптерећења и повољно реагује на терапију бета-блокаторима); 2) синдром урођено продуженог интервала *QT* (одликује се појавом типичних полиморфних вентрикуларних тахикардија типа *torsade de pointes*, а мутације се налазе на хромозомима 3 ($p21-p24$), 4 ($q25-q27$), 7 ($q35-q36$) и 11 ($p15.5$) [39]; 3) варијанта *torsade de pointes* с кратким “куплунгом” (наследно обољење миокарда које се одликује истом морфологијом, као и синдром *Long QT*, али постоји нормалан интервал *QT*) [40]. Важно је разликовати ова два обољења због различите прогнозе и терапијског приступа. Синдром урођено продужен интервал *QT* је добре прогнозе и већином се успешно лечи бета-блокаторима и првом групом *b* антиаритмијских лекова, ређе се примењује ганглектомија стелатума, ендоскопска коагулација ганглиона стелатума и уградња имплантабилног кардиовертерског дефибрилатора. “*Short-Coupled variant of Torsades de Pointes*” високог је морталитета, а најефикаснији третман вентрикуларних тахиаритмија је имплантабилним кардиовертерским дефибрилатором [41]; 4) идиопатски облик полиморфне вентрикуларне тахикардије обично се јавља у млађем животном добу код оба пола.

Терапија синдрома Бругада

Инциденција аритмогенних догађаја је слична код болесника са синдромом Бругада, лечених имплантабилним кардиовертерским дефибрилатором, амиодароном или бета-блокаторима [2, 42]. Укупни морталитет је био нула у групи с уграђеним кардиовертерским дефибрилатором, 26 посто у групи третираној лековима (амиодарон или бета-блокатори) и 31 посто код болесника који су били без терапије [42].

На малом броју болесника добијени су задовољавајући резултати применом лекова дисопирамид и кинидин који су спречавали изазивање вентрикуларне тахикардије и фибрилације [17, 20]. Белхазен (*Belhasen*) и сарадници [17] су указали на ефикасност кинидина у превенцији индукције вентрикуларне тахикардије и фибрилације код четири од пет (80 посто) болесника са синдромом Бругада.

Терапија избора код болесника са синдромом Бругада је уградња имплантабилних кардиовертерских дефибрилатора у циљу примарне и секундарне превенције вентрикуларне тахикардије и фибрилације [2, 4]. Имплантабилни кардиовертерски дефибрилатор је супериорнији него медикаментна терапија и треба га применити код симптомских и асимптомских болесника код којих се електрофизиолошким тестирањем изазива вентрикуларна тахикардија или фибрилација [2, 43, 44].

Терапија будућности би подразумевала еволуцију нових лекова, селективних блокатора канала јона ка-

лијума (I_{to}) и примену терапије гена која је најидеалнија не само за болеснике са синдромом Бругада, већ и код других наследних обољења срца с високом инциденцијом напрасне срчане смрти [45-47].

ЛИТЕРАТУРА

- Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-6.
- Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregard P, Towbin J, Chaitman B. The Brugada syndrome: Clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:5-15.
- Tale RB, Manfreda J, Cuddy TE. Electrocardiographic abnormalities and the risk of sudden death: the Manitoba follow-up study, 1948-1993 (Abstr.). *Circulation* 1997;96 (Suppl):2272.
- Brugada P, Brugada R, Brugada J, Geelen P. Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts. *Am J Cardiol* 1999;83:98-100.
- Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombot K et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997;96:2595-600.
- Chen Q, Kirsch GE, Zhang D. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293-45.
- Deschenes I, Baroudi G, Berthet M, Barde I, Chalvidian T, Denjoy I et al. Electrophysiological characterization of SCN5A mutations causing long QT (E1784K) and Brugada (R1512W and R1432G) syndromes. *Am J Cardiol* 2000;46:55-65.
- Rook M, Alshinawi BC, Groenewegen WA, vanGelder CJ, vanGinneken CGA, Jongasma HH et al. Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 1999;44:507-17.
- Di Diego JM, Sun ZQ, Antzelevitch C. IK₁ and action potential notch are smaller in left vs. right canine ventricular epicardium. *Am J Physiol* 1996;275:458-61.
- Brugada P, Brugada J, Brugada R. The Brugada Syndrome (Abstr.). *Ann Noninvas Electrocard* 1999;4(4):23.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block and ST segment elevation in leads V₁-V₄. A marker for sudden death in patients with no demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-60.
- Douard H, Sagardiluz J, Chevalier L, Labbe L, Broustet JP. Fortuitous discovery of Brugada syndrome in an asymptomatic 70-year-old sportsman. *Ann Cardiol Angiol* 1996;45:577-80.
- Nomura M, Nada T, Endo J, Kondo Y, Yukinaka M, Saito K et al. Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* 1998;80:194-6.
- Washizuka T, Chinushi M, Niwano S, Aizawa Y. Bifid T waves induced by isoprenaline in a patient with Brugada syndrome. *Heart* 1998;79:305-7.
- Jurčević R, Angelkov L, Mirić M, Nešković NA, Ristić V, Bojić M. Implantabilni kardioverter-defibrilatori. *Kardiologija* 2000;(3-4):33-41.
- Takenaka S, Emori T, Koyama S, Morita H, Fukushima K, Ohe H. Asymptomatic form of Brugada syndrome. *PACE* 1999;22:1261-3.
- Belhassen B, Viskin S, Fish R, Click A, Setbon I, Elder M. Effects of electrophysiologic-guided therapy with class IA antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1301-12.
- Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H. ST Segment elevation in the right precordial leads induced with class Ic antiarrhythmic drugs: Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:214-8.
- Roden D, Wilde A. Drug induced J point elevation: A marker for genetic risk of sudden death or ECG curiosity? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:219-23.
- Chinushi M, Aizawa Y, Ogawa Y, Shiba M, Takahashi K. Discrepant drug action of disopyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome. *J Electrocardiol* 1997;30:133-6.
- Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Z, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1061-70.
- Goldberger AL. Myocardial Infarction. *Electrocardiographic Differential Diagnosis*. 4th ed. Mosby-Year Book, St. Louis MO 1991.
- Spodick DH, Greene TO, Saperia G. Acute myocarditis masquerading as acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;91:1886-7.
- Sreeram N, Cheriex EC, Smeets JL, Gorgels AP, Wellens HJ. Value of the 12-lead electrocardiogram at hospital admission in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1994;73:298-303.
- Abbott JA, Cheitlin MD. The nonspecific camel-hump sign. *JAMA* 1976;235:413-4.
- Perloff JK, Henze E, Schelbert HR. Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. *Circulation* 1984;69:33-42.
- Yan G, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996;93:372-9.
- Tarin N, Farre J, Rubio MJ, Tunon J, Castro-Dorticos J. Brugada-Like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. *PACE* 1999;22:1264-6.
- Zipes D. Genesis of cardiac arrhythmias: Electrophysiological considerations. In: Braunwald E (Ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, Philadelphia 1997;548-93.
- Wasserburger RH, Alt WJ, Lloyd CJ. The normal RS-T segment elevation variant. *Am J Cardiol* 1961;8:184-92.
- Osborn JJ. Experimental hypothermia: respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 1953;175:389-98.
- Tada H, Nogami A, Naito S, Taniguchi K. Arrhythmogenic Right ventricular cardiomyopathy with regional left ventricular involvement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:762.
- Pinaioti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Silvestri F, Bussani R, Camerini F. Long-term evaluation of right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;129:412-5.
- Bauce B, Nava A, Rampazzo A, Daliento L, Michela M, Basso C et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000;85:573-9.
- Corrado D, Nava A, Buja G, Martini B, Fasoli G, Oselladore L et al. Familial cardiomyopathy underlines Syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:443-8.
- Tada H, Aihara N, Ohe T, Yutani C, Humada S, Miyamura H et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy underlines syndrome of right bundle branch block, ST-segment elevation, and sudden death. *Am J Cardiol* 1998;81:519-22.
- Altamose GT, Buxton AE. Idiopathic ventricular tachycardia. *Annu Rev Med* 1999;50:159-77.
- Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;41:17-34.
- Compton S, Lux R, Ramsey M, Strellich K, Sanguinetti M, Green L et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.
- Zipes D. Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. In: Braunwald E (ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, Philadelphia 1997:640-704.
- Leenhardt A, Cosson S, Joubert JP, Thomas O, Cournel P. Short-coupled variant of Torsade de Pointes. *Cardiostim* (Abstr):1998; 122-5.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle branch block, ST segment elevation in leads V₁-V₃ and sudden death. *Cardiostim* (Abstr) 1998;122-4.
- Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W, Borggrefe M, Block M, Hummel D et al. Implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, long QT syndrome, or no structural heart disease. *Am Heart J* 1994;127:1151-8.
- Bertaglia E, Machiello M, Spedicato L, Pascotto P. Right bundle branch block, intermittent ST segment elevation and inducible ventricular tachycardia in an asymptomatic patient: an unusual presentation of the Brugada syndrome. *G Ital Cardiol* 1998;28:893-8.
- Carmeliet E. Antiarrhythmic drugs and ion channels: Have we made the connection? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:755-9.
- Nabel E. Gene therapy for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;91:541-8.
- Janse MJ, Wilde AA. Molecular mechanisms of arrhythmias. *Rev Port Cardiol* 1998; Suppl. 2:41-6.

RUŽICA JURČEVIĆ

Institut za Kardiovaskularne bolesti "Dedinje"

11 040 Beograd, Milana Tepića 1

Tel.: 3601666; faks: 666-445

E-mail: ruzicajurcevic@hotmail.com

РАЗВОЈ ЖЕНСКОГ И МУШКОГ ИДЕНТИТЕТА: ДИФЕРЕНЦИЈАЦИЈА РОДА

Зоран РАКИЋ¹, Светлана ВУЈОВИЋ²

1. Клиника за психијатрију Клиничко-болничког центра „Др Драгиша Мишовић“, Београд;
2. Институт за ендокринологију Универзитетског Клиничког центра Медицинског факултета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Тумачење настанка женског и мушког идентитета је своје полазиште увек налазило у морфологији тела према којој би се изграђивало понашање. То би уједно значило да се диферентовано понашање обликује после рођења. Нова сазнања стечена током последње три до четири деценије указују на могућност диференцијације понашања пренатуса. Њен почетак би био условљен хормонском детерминацијом мозга током тзв. критичног периода развоја. Психолошка надградња постнатуса задржава своју актуелност у обликовању женско-мушке диференцијације, с тим што њено место и улогу треба објаснити у континуитеу развоја с детерминантама пренатуса. Терминолошко раздвајање пола и рода указује на одговарајуће путање њиховог развоја још из периода пренатуса. Најчешће су оне усклађене међусобно у женском или мушком смеру. У ређим случајевима путање развоја пола и рода могу се разићи у различите смерове, што има за последицу да се у истој особи пол и род нађу у раскорак. Сврха овог прегледа је да пружи допринос у дијагностичком и терапијском приступу, али и у заузимању става у областима изван медицине о пореклу женске и мушке улоге.

Кључне речи: идентитет пола, идентитет рода, критични период развоја. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Свакодневна животна пракса у којој се будући женски или мушки идентитет одређује на основу гениталних органа новорођеног детета, указује нам да се женска или мушка позиција човека у друштвеној стварности заснива на разликама тела жене и мушкарца, чиме се душевна женско-мушка диференцијација, коју јасно препознајемо кроз понашање тек у време пубертета, поставља у секундарну позицију наспрам својстава тела. Изучавање несклада између телесног и душевног идентитета код исте особе, у последњих неколико деценија, показало је да услови развоја постнатуса не пружају довољно убедљиве аргументе за тумачење обликовања женског или мушког понашања, односно да се душевна диференцијација усмерава само постнатусно према грађи тела.

Циљ овог прегледа је да обухвати детерминанте у диференцијацији женског и мушког понашања на основу савремених сазнања о томе, што има утицаја на начин третмана поремећаја у овој области. Познавање порекла женског и мушког понашања има значаја и за области изван медицине с гледишта етичко-правног и социолошког вредновања природе таквог понашања.

Традиционална теорија о развоју женског и мушког идентитета

У психологији сексуалности најдуже се одржала теорија развоја која носи порекло у психоаналитичким тумачењима Сигмунда Фројда. Објављена је 1905. године у Бечу, под називом „*Drei Abhandlungen zur Sexualtheorie*“ (Три есеја о сексуалној теорији). Код нас је превод „О сексуалној теорији“, др Павла Милекића, објављен у оквиру одабраних поглавља Сигмунда Фројда, у издању Матице српске. Полазиште ове теорије чине два конструкта: либидо и

идентификација. Либидо је сексуална енергија нагона која приликом рођења детета још није диферентована. С обзиром на морфологију тела, пре свега гениталне органе, дете носи у себи предиспозицију за одређено понашање, односно путоказ у диференцијацији либида. Процес се остварује идентификацијом детета с родитељском фигуром истог пола - девојчица с особинама мајке, а дечак с особинама оца [1].

Уколико родитељ није погодан за процес идентификације, јер провоцира непријатне конфлике у детету, процес идентификације може скренути ка родитељу другог пола, када се девојчица може идентификовати с мушким понашањем, а дечак са женским [2].

Психотерапијским путем би требало преиначити код одрасле особе конфлике из детињства, који су условили раскорак између морфологије тела и понашања, односно психотерапија би требало да уклони мотиве тражења уточишта у погрешном идентитету. Такви психотерапијски напори улажу се до савремених дана [3-7].

Дакле, у класичној теоријској концепцији полази се од могућности да се диференцијација идентитета одвија после рођења детета, током прве три-четири године живота, под утицајем значајних психосоцијалних чинилаца.

Диференцијација пренатуса и критични периоди развоја

У другој половини двадесетог века маса огледа са животињама донела је нова сазнања о збивањима током интраутерусног развоја плода. Илустративан је оглед с овцом, који је снимљен на филму. Урађен је у Единбургу у ветеринарској школи пре више од 20 година [8]. Гравидној овци, која је носила женски плод, педесетог дана од зачетка плода поткожно је

имплантиран хормон тестостерон. У време примене тестостерона генитални органи плода су били већ диферентовани као женски и утицај тестостерона се није могао испољити на његове гениталне органе, али се могао испољити на диференцирање функције мозга. После рођења младе овце њено понашање је било јасно маскулизовано. Иако је у себи носила оваријуме са женским хормоном и женске полне органе, она је уринирала као ован, ритуал парења испољавала попут овна, а сви чланови овчјег стада понашали су се према експерименталној овци као према овну. На основу раскорака између телесног идентитета експерименталне овце и њеног понашања рекло би се да је испољавала трансексуално понашање.

Слични огледи су чињени и с мајмунима [9, 10]. Примећено је да код виших сисара утицај полних хормона током интраутерусног развоја плода на понашање постнатуса мање ригидан него код нижих сисара [11].

Кастрирани ембрион сисара се развија увек у смеру женке, без обзира на тип полних хромозома. Развој плода у смеру мужјака се индукује само уз деловање андрогеног сигнала хормона [12]. Уколико је снажније деловање андрогеног сигнала хормона на хипоталамус плода у критично време развоја, утолико ће бити израженије мушко понашање касније, у постнатусном животу јединке, у њеној активационој или пубертетској фази [13]. На основу своје улоге у диференцијацији андрогени хормон је добио назив „хормон диференцијације“. Плод се не развија у женском смеру због деловања естрогеног хормона, већ због изосталог деловања андрогеног хормона [14, 15]. Ове чињенице наводе на закључак да је основна позиција у животињском свету она коју називамо женском, а да се деловањем андрогеног сигнала гради мушка позиција.

Полни хромозоми икс-икс и икс-ипсилон детерминишу диференцијацију само до настанка полних жлезда плода. Даља диференцијација се детерминише под утицајем сопственог полног хормона. Разни делови плода имају различито време када подлежу диференцијацији под таквим утицајем. Оно се зове критично време развоја. Мушке полне жлезде код човека настају два месеца од зачећа, када почиње да делује андрогени сигнал, а генитална диференцијација плода се одвија око три месеца од зачећа [16]. Стероидни (андрогени) рецептори мозга код човека, путем којих полни хормон једино може да оствари свој утицај, настају крајем петог месеца од зачећа [17]. Значење критичног времена је у томе што се диференцијација не може остварити изван тог времена, односно не може се накнадно преиначити. О таквим збивањима код човека, која би утицала на понашање, делимично сазнајемо путем урођених поремећаја у развоју, односно путем „експеримената“ које природа сама чини.

Урођена неосетљивост на андрогени хормон (тестикуларна феминизација). У оваквим случајевима постоји дефект андрогених рецептора у ћелијама плода. Плод има полне хромозоме икс-ипсилон и због тога развијене тестисе који луче андрогени

хормон, али који не остварује своје деловање због недостатка рецептора ћелија. Услед тога, даљи развој плода тече у женском смеру. Рађа се особа женског изгледа и понашања, иако нема у себи женске хромозоме, нити женске полне жлезде [18].

Конгениална адrenalна хиперплазија. У овим случајевима постоји дефект у стварању кортизола надбубрежне жлезде, због чега се ослобађају веће количине андрогених хормона из коре надбубрежне жлезде. Плод има хромозоме икс-икс и због тога развијене оваријуме који луче естрогени хормон, али због појачаног лучења андрогеног сигнала из надбубрежне жлезде настаје маскулинизација плода. Рађају се женске особе с маскулинованим гениталијама различитог степена и с мушким типом понашања. Висок проценат међу њима развија после пубертета хомосексуално (лезбејско) понашање [18, 19].

Недостатак пет-алфа-редуктазе. Недостаје ензим који андрогени хормон тестостерон претвара у други андрогени хормон дихидротестостерон. Тестостерон и дихидротестостерон дају андрогене сигнале за различита ткива. На пример, тестостерон маскулинује унутрашње гениталне органе, а дихидротестостерон маскулинује спољашње гениталне органе. Због урођеног недостатка ензима пет-алфа-редуктазе не ствара се дихидротестостерон, па се код плода с полним хромозомима икс-ипсилон и с мушким полним жлездама спољне гениталије не маскулинују. Због тога се рађа особа чије спољне гениталије личе на женске и околина их означава као девојчице, како их родитељи даље и васпитавају. Међутим, када у доба пубертета почиње израженије да се лучи тестостерон, чије деловање није осујећено, пробија у понашању диференцирано мушко понашање. Неки истраживачи користе овакве примере као доказ да васпитавање детета није пресудно у детерминацији женског или мушког понашања. Синдром је описан прво у Доминиканској Републици (Средња Америка) [20], а потом и у Новој Гвинеји [21].

Одржавање трудноће хормонима. У петог деценији двадесетог века почео је да се примењује синтетски хормон прогестоген трудницама у циљу одржавања трудноће. Касније се наметнуло питање да ли такав препарат хормона утиче на развој плода. Дасадшња истраживања нису искристалисала јасну слику о томе. То је, пре свега, због тога што овај хормон може деловати и андрогено и антиандрогено, зависно од хемијске структуре и судбине биохемијских реакција којима се стварају разни деривати. У неким истраживањима утицај прогестогена на плод се огледао у феминизацији постнатусног понашања дечака, у маскулинизацији постнатусног понашања девојчица и у интензивисању феминизације постнатусног понашања девојчица [19, 22].

Рог

Диференцијација ка женском и мушком облику одвија се у многим слојевима организма. На телесном плану (који многи називају биолошким, на основу чега се може стећи утисак да психолошки план излази из оквира биолошког), разликујемо више нивоа на

којима код човека препознајемо женску и мушку детерминисаност: хромозоми, полне жлезде, унутрашњи и спољни генитални органи. На душевном плану такође разликујемо више нивоа по којима препознајемо женско и мушко реаговање: перманентни субјективни доживљај женскости и мушкости, тип еротске привлачности (полна оријентација), испољавање у понашању социјалне (културолошке) улоге.

Изразом „полни“ означавају су првенствено генитални органи, али се та ознака пренела на све нивое телесне и душевне диференцијације. Међутим, временом је постало јасно да процес душевне диференцијације није једноставан одраз морфологије тела, већ има и сопствене путеве развоја. Зато је и могуће да се понекад догоди да душевна диференцијација буде у раскораку с телесном диференцијацијом, односно с полом у истој особи.

У српској медицини је на тај проблем међу првима указао наш познати професор и језички ерудита, Александар Костић, који у уводном излагању свог уџбеника „Основи медицинске сексологије“ указује на чињеницу да пол и полност човека обухватају више различитих својстава, због чега се у тој области медицине треба развити богатија терминологија [23]. У свету се тако и догодило током последње деценије.

Дефинисање рода. Назив „род“ се у свим језицима користи у граматичке сврхе да би се разврстале женске и мушке именице и заменице. Исти назив први пут улази у медицину 1955. године у једном од првих, из читаве серије радова о хермафродитизму, публикованих у Билтену универзитета Џонс Хопкинс (*Johns Hopkins*) у САД [24].

У намери да опише своје болеснике, код којих је постојао раскорак између гениталне, еротске и понашајне диференцијације, Џон Мани (*John Money*) је наилазио на велике тешкоће језичко-концепцијске природе. Требало је дефинисати постојање женских и мушких својстава у истој особи на једноставан и разумљив начин. Позајмљујући назив „род“ из филологије у којој се одређује женско-мушка диференцијација језичких облика, нашао је решење да изрази диференцијацију душевно-телесног комплекса човека. Најпре је увео назив „улога рода“ за диференцијацију понашања, уместо раније коришћеног назива „улога пола“. Касније је међу стручњацима спонтано заживео и назив „идентитет рода“ уместо раније коришћеног назива „идентитет пола“. На тај начин се продубио концепт женско-мушке диференцијације као паралелног процеса на телесном и душевном плану, што је клиничарима омогућило лакше разумевање патолошких појава у диференцијацији, као што су особе са женским родом и мушким полом и обрнуто.

Према оригиналној дефиницији израз улога рода „означава све манифестације понашања којима једна особа каже или уради да би себе изразила као девојчицу или жену, односно дечака или мушкарца; улога рода укључује и сексуалност у смислу еротике, али се никако не своди само на њу“ [24]. Према оригиналном опису, улога рода има два аспекта попут међаље са своје две стране: један се гради из личних

својстава (то је доживљај „ја сам женско“ или „ја сам мушко“), а други у социјалној експанзији тих својстава у комуникацији с другима кроз речи и дела [24].

Више година касније, када је нова номенклатура већ била одомаћена међу стручњацима света, Џон Мани констатује: „прва страна међаље у дефиницији из 1955. године се кроз свакодневну употребу искристалисала у назив - идентитет рода, као лични доживљај женскости или мушкости, а друга страна међаље, као културолошки стереотип женских и мушких својстава у служби комуникације с другима, у назив „улога рода“ [26]. Због тога Мани у својим радовима никада не издваја идентитет и улогу, већ користи назив „идентитет/улога рода“.

Назив „род“ (*gender*) је први пут уведен у светски признат психијатријски уџбеник средином седамдесетих година прошлог века [27]. У званичну америчку психијатријску класификацију уведена је иста номенклатура 1980. године [28]. У српској стручној литератури први пут се користи у монографији о промени пола Београдског сексолошког тима [29].

Развој рода. Познавање путева развоја женског и мушког идеалитета/улоге од битног је значаја за разумевање клиничких поремећаја, њихово лечење и предохрани. На основу огледа са животињама и досадашњег искуства у клиничкој пракси, искрсава више разних чинилаца који би могли да играју значајну улогу у диференцијацији рода. Прерано је око тога заокруживати теоријску концепцију, јер све карике у ланцу процеса развоја нису још довољно прецизно изучене. Још увек нема јасног мерила о превази између урођених и раних постнатусних утицаја у детерминацији коначног исхода у диференцијацији када је у питању човек. Због нових чињеница које усмеравају пажњу на значај пренатусног дела развоја, међу верним присталицама класичне теорије о обликовању женског и мушког идентитета има оних, као што је познати амерички психоаналитичар Роберт Столер (*Robert Stoller*), који упозоравају да се нове чињенице у медицини морају узети у обзир.

Столер сматра: „Иако је Фројд својим концептима о зависти према пенису код девојчица и кастрацијом страху код дечака поставио женскост и мушкост у средиште своје теорије о развоју и пореклу психопатологије, што се генерацијама одржавало у психоаналитичкој теорији, нова открића у разним областима медицине захтеваће рекапитулацију утврђених психоаналитичких веровања“. [30]. Столер је модификовао класичну теорију развоја увођењем назива „језгро идентитета рода“ (*Core Gender Identity*), које чини предиспозицију постнатусног развоја [31]. Под „језгром“ он подразумева рани доживљај детета своје женскости или мушкости, док се друге компоненте идентитета, улога рода и еротска оријентација, по њему, граде постнатусно, током прве три-четири године живота, кроз динамику односа између детета и родитељских фигура. Према мишљењу скоро свих стручњака данас, идентитет рода се обликује врло рано, у првих неколико година живота (или можда пре тога?) и код одрасле особе се више не може лако мењати [32-41].

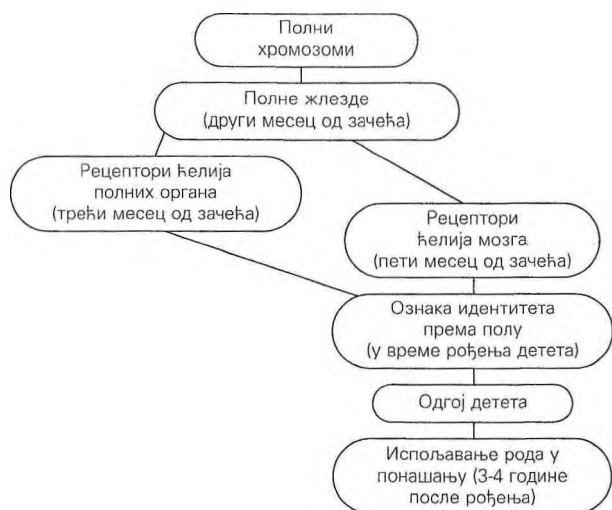


СХЕМА 1. Основне карике у ланцу развоја диференцијације рода

Развој диференцијације не тече једнократно детерминисан, већ етапно, попут карика у ланцу. Основне карике су приказане овде схематски (Схема 1). Свака карика у споменутим ланцу има свој временски период када се једино може остварити, тзв. „критично време развоја“. Критично време је данас кључни параметар за изучавање развоја женско-мушке диференцијације, јер се у њему програмирају особности будућег идентитета.

У обликовању рода и одговарајућег понашања данас се не може заобићи диморфно програмисање функција мозга, па се зато говори о женском и мушком мозгу [42]. Детерминанте таквог програмирања су пренатусни биохемијски процеси и постнатусни психосоцијални процеси. Ефекти споменутих детерминаната свакако немају исто значење за понашање, али се те разлике у значењу још не могу прецизно измерити.

Поремећај у обликовању рода процењујемо на основу несклада између пола и рода, који се испољава кроз манифестно понашање, али још јасније кроз субјективно доживљавање особе. С обзиром да се не може утицати на функционисање мозга, а донекле се могло утицати на морфологију тела хормонским и операционим путем, у случајевима екстремног поремећаја идентитета рода који таквом појединцу јако отежава живот, као што је трансексуалност, примењена је симптомска терапија путем промене пола. Тим путем се у приличној мери уклањао споменути раскорак између пола и рода, што је таквим особама упадљиво поправљало квалитет живљења [43-50].

Права решења за поремећени идентитет рода би била у превенцији, у могућности утицаја на сам процес развоја. То би значило да психијатрија своје поље занимања усмерава ка збивањима пре рођења човека, да би се тиме боље објаснило његово понашање после рођења.

ЗАКЉУЧАК

Резултати савремених истраживања указују на значај утицаја хормона код пренатуса у развоју психосексуалне диференцијације. Психолошки утицај постнатус-

не идентификације у обликовању идентитета и даље је актуелан у теоријском тумачењу, али није једини и пресудан за коначан исход диференцијације.

Терминолошко раздвајање пола и рода нема основу у квалификацији биолошког и психолошког порекла, како се то често чини. Психолошки садржај није неболошка творевина. Биолошко-психолошка дихотомија је вештачка творевина деветнаестог века.

Континуитет развоја женско-мушке диференцијације сагледава се кроз пренатусне и постнатусне детерминанте, које делују на различит супстрат организма и у различито критично време развоја, из чега произилазе разни облици тела - пол, и различита психолошко-понашајна испољавања - род.

Ако роду дајемо атрибут психолошког, онда полу дајемо атрибут телесног, а атрибут биолошког им је заједнички.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frojd S. О сексуалној теорији. Одabrana poglavljа Sigmunda Frojda (knjiga четврта). Matica srpska, Novi Sad 1969;92-105.
2. Frojd S. О сексуалној теорији. Одabrana poglavljа Sigmunda Frojda (knjiga четврта). Matica srpska, Novi Sad 1969;13-25.
3. Honstra I. Homosexuality. Int J Psycho-Anal 1966;48:394-402.
4. Socarides ChW. A psychoanalytic study of the desire for sexual transformation („Transsexualism“): The Plaster-of-Paris Man Int J Psycho-Anal 1970;51:341-9.
5. Limentani A. The significance of transsexualism in relation to some basic psychoanalytic concepts. Int Rev Psycho-Anal 1979;6:139-53.
6. Chiland C. Enfance et transsexualisme. Psychiatrie de l'enfant 1988;31:313-73.
7. Becker D, Mester R. Further insights into transsexualism. Psychopathology 1996;29:1-6.
8. Clark IJ. The sexual behavior of prenatally androgenized ewes observed in the field. J Reprod Fertl 1977;49:311-5.
9. Mitchell G. Attachment differences in male and female infant monkeys. Child Development 1968;39:611-20.
10. Eaton GG, Goy RW, Phoenix CH. Effects of testosterone treatment in adulthood on sexual behavior of female pseudohermaphrodite Rhesus monkeys. Nature 1973;242:119-20.
11. McEwen BS. Neural gonadal steroid actions. Science 1981;211:1303-11.
12. Jost A. Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin. Arch Anat Microscop Morphol Experim 1947;36:151-200.
13. Domer G. The influence of sex hormones during the hypothalamic differentiation and maturation phase on gonadal function and sexual behavior during the hypothalamic functional phase. Endocrinology 1970;56:280-91.
14. Jost A. A new look of the mechanism controlling sex differentiation in mammals. Johns Hopkins Med J 1972;130:38-43.
15. Jost A. „Maleness“ is imposed upon a basically female fetus. Sci Orig 1973;73:4-8.
16. Wilson JD, George FW, Griffin J. The hormonal control of sexual development. Science 1981;211:1278-84.
17. Abramovich DR, Davidson IA, Langstaff A, Pearson CK. Sexual differentiation of the human midtrimester brain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987;25:7-14.
18. Money J, Schwartz M, Lewis VG. Adult ontosexual status and fetal hormonal masculinization: 46XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46XY androgen insensitivity syndrome compared. Psychoneuroendocrinology 1984;9:405-14.
19. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL. Effects of prenatal sex hormones on gender-related behavior. Science 1981;211:1312-8.
20. Imperato-McGinley J, Guerrero I, Gaudes T, Peterson RE. Steroid 5- α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. Science 1974;186:1213-5.
21. Herdt GH, Davidson J. The Sambia „Tutnri-Man“. Sociocultural and clinical aspects of gender formation in male. Pseudohermaphroditism with 5- α -reductase deficiency in Papua, New Guinea. Arch Sex Behav 1988;17:1-31.
22. Ehrhardt AA, Meyer-Bahlburg HFL, Feldman JF, Ince SE. Sex-dimorphic behavior in childhood subsequent to prenatal exposure to exogenous progestogens and estrogens. Arch Sex Behav 1984;13:457-77.
23. Kostić A. Osnovi medicinske seksologije. Uvod. Medicinska knjiga, Beograd 1966.

24. Money J. Hermaphroditism, gender and precocity in hyperadrenocorticism: Psychologic findings. *Bulletin Johns Hopkins Hospital* 1955;96:253-64.
25. Money I. Conceptual neutering of gender and the criminalization of sex. *Arch Sex Behav* 1985;14:279-90.
26. Money J. The concept of gender identity disorder in childhood and adolescence after 39 years. *J Sex Marital Therapy* 1994;20:163-77.
27. Stoller R. Gender identity. In: Freedman A, Kaplan H, Sadock B (eds). *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (2nd ed.) Williams-Wilkins 1975;1400-8.
28. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3 ed). Gender Identity Disorders. American Psychiatry Association, Washington 1980;261-6.
29. Rakić Z, Marić J, Slijepčević D, Vujović S, Perović S. Polni identitet i promena pola. BIGZ, Beograd 1993;8-44.
30. Stoller RJ. Gender Identity. In: Wolman BB (ed). *International Encyclopedia of Psychiatry, Psychology, Psychoanalysis and Neurology*. Aesculapius Publishers, New York 1977;5(FA-IM):173-7.
31. Stoller RJ. The sense of maleness. *Psychoanalytic Quarterly* 1965;34:207-18.
32. Curran D, Parr D. Homosexuality: An analysis of 100 male cases seen in private practice. *BMJ* 1957;1:797-801.
33. Zuger B. Effeminate behavior in boys from early childhood. *J Pediatrics* 1966;69:1098-107.
34. Birk L, Huddleston W, Muller E. Avoidance conditioning for homosexuality. *Arch General Psychiatry* 1971;25:314-23.
35. McConaghy N. Is a homosexual orientation irreversible? *Br J Psychiatry* 1976;129:556-63.
36. Green R. One-hundred ten feminine and masculine boys: Behavioral contrasts and demographic similarities. *Arch Sex Behav* 1976;5:425-46.
37. Coleman E. Toward a new model of treatment of homosexuality. *J Homosexuality* 1978;3:345-59.
38. Bulrich N, McConaghy N. Parental relationship during childhood in homosexuality, transvestism and transsexualism. *Austral N Z J Psychiatry* 1978;12:103-8.
39. Whitam FI, Zent M. Cross-cultural assesment of early cross gender behavior and familial factors in male homosexuality. *Arch Sex Behav* 1984;13:427-39.
40. Newcomb MD. The role of perceived relative parent personality in the development of heterosexuals, homosexuals and transvestites. *Arch Sex Behav* 1985;14:147-64.
41. Whitam FI, Mathy RM. Childhood cross-gender behavior of homosexual females in Brasil, Peru, Philippines and United States. *Arch Sex Behav* 1991;20:151-70.
42. Kimura D. Sex differences in the brain. *Scient Amer* (Special issue: Mind and brain) 1992;118-25.
43. Pauly I. Outcome of sex-reassignment surgery for transsexuals. *Austral N Z Psychiat* 1981;15:45-51.
44. Lindemalm G, Korlin D, Uddenberg N. Long term follow-up of sex ehange in 13 male-to-female transsexuals. *Arch Sex Behav* 1986;15:187-210.
45. Abramovitz SI. Psychosocial outcome of sex reassignment surgery. *J Consult Clin Psychol* 1986;54:183-9.
46. Blanchard R, Legault S, Lindsay RNW. Vaginoplasty outcome in male-to-female transsexuals. *J Sex Marital Ther* 1987;13:265-75.
47. Kuiper AJK, Cohen-Kettenis PT. Sex reassignment surgery: A study of 141 Dutch transsexuals. *Arch Sex Behav* 1988;17:439-57.
48. Ross MW, Need JA. Effects of adequacy of gender reassignment surgery on psychology and adjustments: A follow-up of fourteen male-to-female patients. *Arch Sex Behav* 1989;18:145-53.
49. Lief H, Hubschman L. Orgasm in the postoperative transsexuals. *Arch Sex Behav* 1993;22:145-55.
50. Rakić Z, Starčević V, Marić J, Kelin K. The outcome of sex reassignment surgery in Belgrade: 32 patients of both sexes. *Arch Sex Behav* 1996;25:515-25.

ZORAN RAKIĆ

11 000 Beograd, Bulevar JNA 84

Tel.: 669-361

ВЕСТИ

(Наслава са 35. стране)

“Округли сто”, под називом “Брахитерапија карцинома грлића материце: значај тзв. брзине дозе у дозиметријском волумену (*HDR vs MDR vs LDR*)” сумирао је резултате који су се односили на ефикасност терапије. Посебна пажња је поклоњена проблему раних и касних постиррадијационих секвенца, које неизбежно прате овакво лечење. Трећи “округли сто” је био посвећен постантрацијинској терапији болесница с метастатским карциномом дојке. Она тема је за нас интересантна из најмање два аспекта: а) иако антрациклини још увек представљају стандард у примарном лечењу карцинома дојке, те иако је синтетисан низ цитотоксичних лекова који су показали ефикасност у другој или трећој линији постантрацијинског третмана, консенсус у оваквом приступу још не постоји; б) због високе цене коштања, овакви лекови су углавном недоступни болесницима, па се поставља питање како лечити ове болеснице у Србији.

Четврти “округли сто” је био посвећен атрактивној теми о поштедној и реконструкционој хирургији раног карцинома дојке. У развијеним земљама се, кад год је то могуће, чине тзв. поштедне хируршке операције, после којих се спроводи постоперациона терапија зрачењем; уколико је реч о мастектомији, следи рана или касна реконструкција дојке, одн. уградња протеза. Др Франс Рошар (*France Rochard, Villejuif*, Француска) одржала је уводно предавање о искуствима овог центра с поштедном хирургијом раног карцинома дојке, после чега су своја искуства изнели хирурзи Института за онкологију и радиологију Србије. Изнете су и новине у примени других модалите-

та терапије у постхируршком лечењу ових болесница. На крају је приказан филм о реконструкцији дојке мишићно-кожним режњем широког леђног мишића, изведеној у Институту за онкологију и радиологију Србије.

Теме саопштења на XV годишњем састанку медицинских сестара и техничара биле су комплементарне темама “округлих столова”. Осим тога, чланство је упознато са закључцима Друге конференције СЗО, одговарајућим документима и улози медицинских сестара у примарној и секундарној превенцији малигних болести. Посебна сесија је била посвећена едукацији болесника и чланова породице и то с гледишта медицинске сестре и клиничког дефектолога. Такође су изнети сврха, специфични циљеви и педагошки приступи у едукацији едукатора за југословенски семинар, на коме ће се реализовати европски едукативни програм за болеснике и чланове породице. Програм ће реализовати чланови мултипрофесионог тима из Института за онкологију и радиологију Србије, а намењен је лекарима, медицинским сестрама, психолозима, социјалним радницама, нутриционистима и другима.

Сва саопштења с овог скупа штампана су у облику резимеа или проширених резимеа у суплементу часописа “*Archive of Oncology*”.

Оплемењујући допринос раду овог стручног састанка дао је ансамбл позоришта “Атеље 212”, који је извео једну представу из свог репертоара у част традиционалног скупа канцеролога Југославије.

Снежана Шушњар

ЕТИЧКО-ПРАВНЕ ДИЛЕМЕ У ТРЕТМАНУ ИНФЕРТИЛИТЕТА НА ПОЧЕТКУ НОВОГ МИЛЕНИЈУМА

Светлана ДРАГОЈЕВИЋ-ДИКИЋ, Атанасије МАРКОВИЋ
Гинеколошко-акушерска клиника "Народни фронт", Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Једно од основних обележја новог миленијума је афирмација људских права у свим областима људског битисања с тежњом оживотворења декларационих односа у реалистичко-постулисани односе. Развој савремених асистираних репродукционих метода у третману инфертилитета отворио је бројна етичка, правна, религиозна и социјална питања. Фертилизација *in vitro*, донација гамета, ембриона и преембриона, криопрезервација гамета, ембриона, ткива оваријума и тестиса, трансфер ембриона, генетски репродукциони поступци, клонирање и други софистиковани методи у решавању важног и деликатног животног и медицинског питања, инфертилитета, захтевају кооперацију медицинске професије и етичко-правне струке у циљу повезивања научно-истраживачког рада и одговарајућег, мудрог и индивидуализованог клиничког приступа. Етички аспекти хумане репродукције, као и асистираних фертилизација, заснивају се на поштовању живота јединке и пре успостављања концепције, од стадијума преембриона, путем стадијума ембриона, фетуса и новорођеног детета. Овакав став у даљим истраживачким и клиничким подухватима подразумева легализацију свих поступака у оквиру асистираних репродукционих метода, информисаност и сагласност о њиховом спровођењу, уз поштовање основних етичких принципа: аутономије, користи, правде и опште добробити. Етички постулати у поступцима креирања новог живота помажу својим јасним упутствима у решавању могућих етичких дилема, заштићујући права лекара и свих учесника у одговарајућим поступцима, уз уважавање круцијалног принципа - поштовање људског достојанства.

Кључне речи: инфертилитет, етика, право. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК)

Инфертилитет је један од најактуелнијих проблема у гинекологији који захтева деликатан приступ, анализу и третман. Узроци инфертилитета, који се данас среће код око 15-20 посто парова, бројни су: тубусни, оваријумски, хормонски, анатомски, имунолошки, ендометриозни, цервиксни, идиопатски и мушки фактор инфертилитета, при чему је инфертилитет најчешће мултифакторске природе. С обзиром на деликатност проблема, пут у његовом решавању често је напоран, недокучив и провокативан, али носи изузетна задовољства помагањем да се омогући одвијање суптилног процеса фертилизације и имплантације, нарочито уколико је исход успешан. Развој репродукционе биологије омогућио је третман инфертилитета применом асистираних репродукционих поступака, односно увођењем савремених метода и комбинованих терапијских режима у циљу нормализовања функције репродукције. Термин "асистирана репродукција" доводи се у везу с одговарајућим поступцима, који по јавном миљењу дају наду многим, болесницима, клиничарима, истраживачима, али и отварају бројна етичка, правна, религиозна и социјална питања [1].

Фертилизација *in vitro*, донација гамета, ембриона и преембриона, криопрезервација гамета, ембриона, ткива оваријума и тестиса, трансфер ембриона, генетски репродукциони поступци, клонирање и друге софистиковани методи у решавању инфертилитета захтевају кооперацију медицинске и етичко-правне професије у циљу повезивања научно-истраживачког рада и индивидуализованог клиничког приступа. У Великој Британији је 1990. године Парламент донео Закон о људском оплођењу и ембриологији (HFE) у

циљу обезбеђивања контроле законодавства над поступцима асистираних репродукције, а код нас је Етички комитет Југословенске секције за фертилитет и стерилитет формирао нацрт етичког кодекса о асистираној репродукцији, који ће свакако у скорој будућности подлећи законској регулативи [2, 3].

Закон о људском оплођењу и ембриологији захтева од стручњака који се баве вештачким оплођењем да сагледају "добробит оног детета... рођеног као резултат тог третмана (укључујући потребу детета за оцем) и сваког другог детета на које то рођење може имати утицаја." На основу Закона о људском оплођењу употреба ембриона за истраживање дозвољена је у оквиру пет категорија: ради унапређења лечења неплодности; ради побољшања сазнања о узроцима урођених болести; ради побољшања сазнања о узроцима побачаја; ради развијања ефикаснијих метода контрацепције и ради развијања метода за откривања ненормалности гена или хромозома код ембриона пре имплантације. После двадесет једне године од рођења првог детета из епрувете, потреба за проучавањем ембриона, и његова примена ради статуса ембриона као ентитета, мање је изазовна него претходних деценија, нарочито у време када терапијски потенцијал основних ћелија ембриона (тзв. стем-ћелије ембриона) пружа консеквентне аргументе у вези његове потребе и анализе [4].

Заиста, закон и етика су у неизбежној интеракцији једно с другим као различити системи нормативног уређења, који се понекад подударају, а каткад сукобљавају. На први поглед, закон може да изгледа моћнији инструмент од етике, јер су његове одредбе ауторитативније и приступачније изнете од стране

политичког законодавства и судова, систематичније изложене, с могућношћу јавног увида, а његова је примена практичнија, инструментално променљива, уз могућност подношења молбе или жалбе.

Међутим, с друге стране, сматра се да закону недостаје етичка димензија и да би у најбољем случају био грубо прагматичан, да није у стању да образује и инспирише оне којима управља у разликовању исправног и погрешног понашања. Закон поставља оквири у којима се практично могу примењивати етички избори, али етика поставља ограничења којих се, на добровољној основи, придржавамо и поштујемо закон, као израз вредности друштва у коме се он примењује [5].

Спровођење различитих поступака у оквиру асистираних репродукционих метода изискује детаљну информисаност болесника о: начину извођења поступка, трајању, ефикасности и компликацијама, при чему болесници морају потписати сагласност за извођење одговарајућег поступка. Поступци донација гамета и ембриона су апсолутно тајни, сем у ретким законом предвиђеним случајевима, а остали поступци (фертилизација *in vitro*, интраутерусна инсеминација, интрацитоплазматска инјекција сперме) могу такође бити на изричит захтев болесника тајни. Југословенски Етички комитет сматра да је нужно формирање центра за регистрацију свих података о донацијама [3]. Правно руковођена тајност и информисана сагласност болесника представљају значајне одлике у пољу репродукционе медицине, настале као резултат успостављања конституционог права на приватност у репродукционим поступцима и реакције политичких и моралних опонената на остваривање таквих права [6].

Донација генетског материјала је постала интегрални део у третману инфертилитета. Донација сперматозоида, ооцита, ембриона и, у новије време, пре-ембриона, успешна је у медицинском и техничком смислу и етички одобрена. Медицински проблеми и етичке дилеме које захтевају разумевање и евалуацију су: селекција донора, евалуација реципијената, квалитетна контрола генетског материјала, однос између биолошких и социјалних родитеља, као и заштита права потомства кроз специјално легализоване одлуке. Донација сперме мора бити анонимна, а донори не могу бити познати даваоци, пријатељи или рођаци. Донација ооцита је такође етички дозвољена у индикованим случајевима: код жена с превременом инсуфицијенцијом оваријума и регуларном менопаузом, код жена с неквалитетним ооцитима и код жена после више неуспешних поступака ферилизације *in vitro* [7].

Индикације за донацију ембриона су жене без ооцита и мушкарци с азооспермијом, при чему се може извршити само донација ембриона добијених од сперматозоида и ооцита међусобно непознатих донора. Став угословенског Етичког комитета секције за фертилитет и стерилитет је да ембриони имају извесно "морално стање", те се не могу чувати дуже од 14 дана (до појаве примитивне траке), уз дозволу примене поступака који не умањују генетско стање

ембриона (дефрагментација ембриона и трансфер ооплазме) [3]. Иако је у С. А. Д. дозвољена донација ембриона парова, мали број парова се одлучује за донацију својих ембриона (већи проценат задржава ембрионе за евентуалну будућу употребу), али је у студијама доказано, што је интересантно и значајно, да је трансфер "донираних" ембриона праћен високим процентом развијених успешних трудноћа према третираном циклусу (50 посто) [8]. Потенцијалне банке пре-ембриона морају бити специфично легализоване, уз одговарајуће индивидуалне дозволе, при чему би медицинске професионалне и друштвене институције узимале у обзир интерес инфертилног пара, али и ембриона, односно будућег потомства [9].

Криопрезервација сперме и ембриона је дозвољена, и они се могу чувати до десет година. Чување сперме у залеђеном стању је већ дуги низ година рутински поступак и од помоћи је у очувању могућности оплодње многих младих људи лечених због стерилитета, или угрожених канцером. Криопрезервација ооцита, међутим, није дозвољена ни у једној од земаља које припадају Међународној федерацији удружења за фертилитет. Криопрезервација ткива оваријума је дозвољена, с могућношћу знатне клиничке примене у репродукционој медицини и онкологији. Криопрезервација оваријума, која је у последње време у фокусу експерименталних истраживања, отвара нове моралне и етичке дилеме које захтевају критичко размишљање о мерилима за чување ("банка") ткива, а такође захтевају формирање специфичних упутстава од стране медицинских, етичких и правних експерата о мерилима за будућу клиничку примену и корист оваквих поступака [10].

Области које од недавно такође постављају етичку дилему односе се на постхумну репродукцију, преимплантациону генетску дијагностику и клонирање. Оне илуструју тешкоће за затворене законски регулисане системе у прогнозирању свих могућности напретка у науци и етичких дилема које проистичу из нове технологије. Могућност успешног чувања сперматозоида и ембриона у замрзнутом стању сада чини технички изводљивим рађање детета чији је отац генетски мртав, уз придржавање уобичајеног временског периода, који се сматра законски потребним ради признавања родитељства детета рођеног после очеве смрти. У Великој Британији већина центара за инфертилитет подржава идеју о постхумној репродукцији, те је постхумни третман дозвољен под условом да је дата експлицитна писмена сагласност и пошто је давалац гамета био у прилици да добије савет. Генерални став је да би сваки случај морао бити индивидуално анализиран и одобрен од стране мултидисциплинарног комитета, кога сачињавају лекар-гинеколог, психијатар, психолог, социолог, свештеник и други одговарајући учесници [11].

Преимплантациона генетска дијагностика је резултат развоја и конвергенције поступака асистираних репродукције и генетских метода и омогућава паровима под ризиком рану дијагностику херeditарних обољења и пре концепције. Преинплантациона генетска дијагностика ипак ствара бојазан од могуће

генетске манипулације и приближавања криминалној еугеници, па је став Етичког комитета југословенске секције за фертилитет и стерилитет да је таква дијагностика оправдана само у медицински индикованим случајевима. Преимплантациона генетска дијагностика у оквиру лечења неплодности је део низа могућих дијагностичких опција, који помажу болесницима приликом доношења значајне одлуке у вези заштите свог будућег детета од озбиљних болести [1, 3].

Хумано репродукционо клонирање је неоправдано и неприродно, јер повређује људско достојанство и право јединке на генетску индивидуалност. Могуће је разматрање о репродукционом клонирању ембриона у смислу трансплантације нуклеуса или делова ембриона, а етички аспекти оваквих поступака у контексту генетских репродукционих метода морају бити евалуисани индивидуално. Многе државе и институције анализирају могућности терапијског клонирања уколико не постоје друге алтернативе, као и клонирања у области генетског инжењерства, у циљу продукције одговарајућих хуманих протеина (тромбоцити). Екстензивна правна регулација клонирања је обавезна, али мора бити брижљиво и селективно спроведена како би истраживања у овој области могла даље да се усавршавају за корист и добробит целог човечанства [12, 13].

Селекција пола, вишеструке трудноће и ембрионид, сурогатско родитељство и третман старијих жена, такође отварају бројне етичко-правне дилеме и захтевају мултидисциплинарни експертски приступ у анализирању сваког посебног случаја, као и дефинисање јасних етичко-правних регулатива, с могућношћу корекције према даљим истраживачким подухватима. Етички постулати у поступцима креирања новог живота помажу својим јасним упутствима у решавању могућих етичких проблема, заштићујући

права лекара и осталих учесника у одговарајућим поступцима, уз уважавање круцијалног принципа - поштовање људског достојанства. Дефинисани законски принципи морају бити усклађени с природним "законима" ради заштите слободе мисли, избора појединца, и ради реализације циља усмереног ка одржању живота и оправдања сврхе постојања.

ЛИТЕРАТУРА

1. Papp Z, Urbancsek J. Professional and ethical challenges in reproductive biology and genetics at the beginning of the millennium. *Orv Hetil* 2000;141(24):1327-42.
2. Human Fertilisation and Embriology Act, United Kingdom, 2000.
3. Milačić D. Načrt etičkog kodeksa o asistiranoj reprodukciji. *Zbornik radova "XIV Jugoslovenski simpozijum o fertilitetu i sterilitetu"*. Beograd 2000;122-5.
4. Strong C. Teaching medical ethics and law within medical education: a model for the UK. *J Med Ethics* 1998;24(3):188-92.
5. Dickens BM. Reproductive health and legal duties of medical confidentiality. *Med Law* 1999;18(2-3):217-23.
6. Rockett LR. Legal issues affecting confidentiality and informed consent in reproductive health. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(5):257-60.
7. Kahn JP. The ethics of egg donation. *Min Med* 1998;81(10):12-5.
8. Van Voorhis BJ, Grinstead DM, Sparks AE et al. Establishment of a successful donor embryo program: medical, ethical, and policy issues. *Fertil Steril* 1999;71(4):604-8.
9. Eisenberg VH, Schenker JG. Pre-embryo donation: ethical and legal aspects. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60(1):51-7.
10. de Wert G, de Beaufort ID. Cryopreservation of ovarian tissue open for discussion. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(15):692-4.
11. Benshushan A, Schenker JG. The right to an heir in the era of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998;13(5):1407-10.
12. de Wert GM, Geraedts JP. Cloning: applications in humans. II. Ethical considerations. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144(20):926-31.
13. Lupton ML. To clone or not to clone - whether the law? *Med Law* 1999;18(1):107-23.

SVETLANA DRAGOJEVIĆ-DIKIĆ

Ginekološko-akušerska klinika "Narodni front"

11 000 Beograd, Narodnog fronta 62

Tel.: 011/644-955230

СЛУЧАЈ СУДСКОМЕДИЦИНСКОГ ВЕШТАЧЕЊА ЕКСХУМАЦИЈОМ У ПРВОЈ ПОЛОВИНИ 19. ВЕКА У ЦРНОЈ ГОРИ

Иван МИЛОВИЋ

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Седам година после убиства суд је наложио ексхумацију и вештачење лобање. Познати исцелитељ и хирург Јово Иличковић, који је учествовао у многим војним походима током 19. века и успешно лечио тешке ране и преломе, одређен је да прегледа лобању. Закључио је да је метак ушао у лобању отпозади, а на основу чињенице да је улазна рана била мања од излазне ране. Догађај се збио у Црној Гори пре 1850. године, што је прво објављено судскомедицинско вештачење на овим просторима.

Кључне речи: судска медицина, историја. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

У мемоарима Рада Турова Пламенца^{*)} налази се занимљива белешка о аутентичном судскомедицинском вештачењу ексхумисаног костура у првој половини 19. века у Црној Гори [1]. Вештачење је према налогу Сената и уз присуство судија обавио Јово Иличковић из Горњих Брчела у Црмници, познати народни лекар - видар и ратни хирург. Његовог брата Ника Иличковића спомиње В. Станојевић у Историји медицине [2] као најпознатијег видара у Црној Гори у 19. веку. О браћи Иличковић Пламенац пише:

“Ови наши Иличковићи, они су лијечили рањенике од рана у Црмници и даље доклен су могли досећ. Трапавали (трепанирали) су и опучене главе изнад мозга, те чистили мозак од крви, па кожа зараста а одрезана ткива остани шупља под кожом зараслом. Они су могли трапат главу од чојка и седам пута. Ја сам гледа на капетана Мила Р. Вујовића три такве ране на глави. Они су лијечили свакојаке ране, поломјене кости и вадиле зрна од пушака између кости у колјена, у стегна, у ноге, у плећа, у хртенице, под којим ранама бјеху сви они тешко рањени. Иличковићи имаху спрему за вађење олова из костих и ванредну вјештину да нађу олово међу кости са миљем гзгодним начињеним за то и да га вјешто изваде са штипавицама за вађење олова између костих... Иличковићи су за то добили од Књаза медаље за храброст и официрске грбове за њихов рад”.

Управо велико искуство у лечењу ратних рана помогло је Јову Иличковићу да обави судскомедицинско вештачење ексхумисаног костура седам година после убиства, по наредби Сената и уз присуство судија. Пламенац овако описује тај догађај:

“Био је Јоко Лазов Перацић из Годиња добри јунак, па ће поћ случајно, својом потребом, у Сеоца у Лекића, а био је дужан попу Мићу Лекићу 15 пуља. Ови кад види Јока Лазова затражи му овај дуг. Он му одговори да их при себе нема, ама да ће му их послат чим се поврати дома. Поп Мићо не шћене га вје-

роват, него му узме оружје за овај дуг. Јоко Лазов поврати се са стидом у своје племе и зато пошаље мегдан попу Мићу. Поп Мићо није смио изаћ на мегдан Јоку Лазову, него замоли свог рођака Сава Живанова да он изађе на мегдан мјесто њега Јоку Лазову, за дајући му Божју вјеру да ће га убит из пушке приће него се саставе на мегдан. И Саво се прими ове понуде. Скупише се два племена Бољовићи и Сеочани на Врело годињско и при Раици да међу собом подијеле овај мегдан. У то изиђе Јоко Лазов на средину мегдана са мачем у руке и позове попу Мића да му изађе на мегдан да подијеле оно 15 пуља и оружје. Онда замјеник крене на мегдан и кад се примаче мегданцији, поп Мићо гађа Јока Лазова, а убије свог замјеника Сава Живанова у главу, те пане замјеник мртав. Онда завикаше Бољовићи: Ето вам га Сеочани, а Сеочани: Ето вам га Бољовићи, и на то се раздвојише. Сеочани понијеше мртвог Сава и укопаше. Но да им остане да су га они убили штета и срамота, него се договорише да га освете. И они зато убију Вукала Никача из Годиња, а Годињани поћу и убију Сава Стијепова Лекића у село. Ови догађаји принудили обје стране да изиђу пред суд навршетком 7 година од погибије Сава Живанова. Сенат је био на страни Лекића, јер су ови имали пуно пара. Но Бољовићи позваше се пред суд да ће Иличковићи кои лијече рањенике знат од које је стране Саво погинуо, кад виде кост главе погинулог. Сенат позове Јова Иличковића и пита га би ли могао знати за ово. Он одговори - то је лако знати њему. Од које је стране убивен погинули у глави зрнобоина је на кргу уска, а на коју је страну олово изашло, она је зрнобоина широка. На ово Сенат пошаље суднике са Јовом Иличковићем на мјесто, отворе гроб, раскопају кости погинулог, те Иличковић нађе да је погинули убивен у главу озада, које су видјели и сви с њим.”

У тексту се налазе неизмењене две старе речи: зрнобоина (рана од зрна, куршума) и крг (лобањска кост).

^{*)}Раде Туров (Спиридон) Пламенац (1842-1919), дворски паж код Књаза Николе, капетан у Бољевићима, сердар у 20. години живота, конзул-агент у Скадру. Иако није свршио високе школе, био је за црногорске прилике врло културан човек. Поред многих занимљивих чињеница из живота Црне Горе у 19. веку, у Мемоарима су забележени односи краља Николе са српским династијама и догађаји око Берлинског конгреса.

FORENSIC EXAMINATION AFTER EXHUMATION IN MONTENEGRO IN THE FIRST HALF OF THE 19TH CENTURY

I. MILOVITSH

Mother and Child Health Institute, University School of Medicine, Belgrade

Seven years after the homicide, the court ordered exhumation and expertise of the cranium. The well-known physician and surgeon Yovo Ilichkovitsh, who took part in many campaigns during the 19th Century and treated successfully complicated wounds and fractures, was appointed to examine the skull. He concluded that the bullet had entered the cranium from the back. The finding was based on the fact that bullet-hole was smaller than that at the exit. The event

took place in Montenegro before 1850, being the first reported forensic expertise in this region.

Key words: Forensic medicine, history. (SRP ARH CELOK LEK).

IVAN MILOVIĆ

11 000 Beograd, Cara Lazara 16

Tel.: 626-981

Дакле, у описаном догађају постојали су сви битни чиниоци аутентичног судскомедицинског вештачења: Сенат је одредио судије који су присуствовали ексхумацији костију убијеног, а Јово Иличковић је одлучио Сената фактички именован за судског лекара.

На основу Пламенчевог записа тешко је тачно одредити годину када се збио описани догађај. Наиме, према речима Јована Бојовића, који је средио оригинални рукопис мемоара, многе странице су биле поређане без реда и на њима није било датума, а неки догађаји су описани по сећању. Међутим, пошто Пламенац запис о поменутом догађају несумњиво везује за једну свадбу у јесен 1850. године, а према казивању Петра Михаилова, који “знаваше и сваки узрок догађајима из чеса је поника”, овај догађај се сигурно збио у првој половини 19. века.

Занимљиво је поређење вештачења овог народног ратног хирурга с медицинском науком тог времена. Увидом у оригинална издања првих уџбеника судске медицине од Аћима Медовића [3, 4] из 1865. и 1866. године под параграфом 183 насловљеним “Смрт кад се ко убије из пушке” пише:

“Ако је куршум прошао кроз тело, онда има на телу два отвора: један је онде где је куршум ушао, а други је онде, где је куршум изашао из тела; овај други отвор увек је мањи од онога првог.” Да не би било забуне, и на страни 310 пише:

“Излазни је отвор, као што је већ речено, у опште мањи од улазног”. Овај став примењиван је и у пракси приликом вештачења, што се види из једног случаја убиства ватреним оружјем: Додатак на страници 436, пример 6, “Протокол парања (обдукције) и мишљење о човеку нађеном у води, на коме има још и рана из пушке”: “што се тиче особита питања судијина ми смо најпре издали мишљење да је опаљено из пушке са страг... особито пак судимо (ово) по томе, што је задњи отвор рани већи од предњег. Осим Пељара (при опсади Антверпена) то су и други више пута опазили.”

Аћим Медовић у свом уџбенику нигде посебно не описује прострелну рану лобање, већ на страници 44 у руком писаном литографском издању из 1865. године о прегледу костију уопштено пише: “Осим тога, што се по костима суди које је ко доби, долазе кости још да се посматрају, особито у науци о овоме шта бива када се кости повреде.”

У Библиографији српске здравствене књижевности 1757-1918. [5] постоји само један рад о вештачењу ексхумисаног костура (Н. Руџанин у Лијечничком вјеснику из 1887. године). Забележено је и постојање једног писма од др Петра Миљанића, првог школованог лекара у Црној Гори, колеги Герасимовићу у Београд, прештампано у Браничу 1889. године под насловом “Црте из судске медицине у Црној Гори.” Додуше, поред овог библиографског податка Р. Јерemiћ је ставио знак питања. Било би веома занимљиво да се овај текст, о коме, на жалост, данас ништа не знамо, пронађе, јер се у њему можда наводи и Иличковићево вештачење. Дакле, овај запис из Пламенчевих мемоара је први приказ једног случаја вештачења ексхумацијом на овим просторима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plamenac TR. Memoari. CiD, Podgorica 1997;30, 655-656.
2. Stanojević V. Istorija medicine. Medicinska knjiga, Beograd 1953;1019.
3. Medović A. Sudska medicina za pravnike kako je ove godine u Velikoj školi beogradskoj predavao Aćim Medović medicine doktor, babičenja magistar, pri Knj. Srbsk. Ministarstvu unutrašnjih dela, Odseku sanitetskom sekretar, Srbskom učenom društvu redovan član, deo prvi ili pripremi po Bergmanu, sa 40 kamenorezačkih slika u tekstu, U Beogradu u Državnoj kamenoreznicu 1865;44.
4. Medović A. Sudska medicina za sudske, policajne i sanitetske zvaničnike, za advokate i ostale pravnike, napisao dr Aćim Medović, pregledala i odobrila školska komisija, u Beogradu, u Državnoj štampariji 1866;308, 310, 436.
5. Jeremić R. Bibliografija srpske zdravstvene književnosti 1757-1918. Biblioteka SLD, Beograd 1946;155.

Захваљујем ироф. др Павлу Пламенцу који ми је указао на Мемоаре и помогао корисним савештањима.

ПЛАН И ПРОГРАМ ОДРЖАВАЊА НАУЧНИХ СКУПОВА У 2002. ГОДИНИ АКАДЕМИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Фебруар

1. Предавање: Корени српске онколошке школе. Предавач: прим. др Будимир Павловић
2. Научни скуп: Феохромоцитом - дијагностички и терапијски проблем.
Организатори-модератори: проф. др Душан Манојловић и проф. др Дејан Елаковић.

Марш

1. Округли сто: Правци развоја интерне медицине на почетку XX века.
Модератор: проф. др Лазар Лепшановић.
2. Научни скуп: Савремено схватање и лечење опстипација.
Организатори-модератори: проф. др Драгослав Стевовић и проф. др Зоран Кривокапић.

Април

1. Округли сто: Еутаназија. Модератор: проф. др Милан Поповић.
2. Научни скуп: Остеопороза. Организатор-модератор: проф. др Драгољуб Манојловић.

Мај

1. Научни скуп: Етика научно-истраживачког рада у биомедицини.
Организатори-модератори: проф. др Вера Шобић и проф. др Павле Миленковић.
2. Научни скуп: Педијатријска ендокринологија у новом миленијуму.
Организатор-модератор: проф. др Слободан Радмановић.

Јун

1. Научни скуп: Генска терапија.
Организатори-модератори: проф. др Душан Белеслин и проф. др Владимир Костић.
2. Научни скуп: Комплексна терапија оболелих од парадонтопатија.
Организатор-модератор: проф. др Војислав Лековић.

Септембар

1. Научни скуп: Седам деценија трансплатације рожњаче у Србији.
Организатор-модератор: проф. др Слободан Голубовић.

Октобар

1. Научни скуп: Обољење уретре - достигнућа у лечењу.
Организатор-модератор: проф. др Јован Хаџи-Ћокић.
2. Научни скуп посвећен атеросклерози у оквиру Седмог конгреса интерне медицине Југославије.

Новембар

1. Научни скуп: Проучавање утицаја бомбардовања НАТО на морбидитет и морталитет становништва Новог Сада и околине. Организатор-модератор: проф. др Светислав Трифуновић.

Децембар

1. Научни скуп: Актуелно стање и перспектива лечења интракранијалних неоплазми.
Организатор-модератор: проф. др Милош Јанићијевић.
2. Научни скуп: Достигнућа и перспективе стоматологије.
Организатори: САНУ, Академија медицинских наука СЛД, Стоматолошки факултет, Београд.

У програму рада Академије предвиђене су и следеће активности:

1. Приступна предавања новоизабраних чланова Академије
2. Учешће у циклусу предавања на Коларчевом универзитету у сарадњи с Друштвом Србије за борбу против рака (март 2002)
3. На Коларчевом универзитету ће се одржати циклус предавања из ендокринологије и метаболизма (мај 2002)

Научни скупови и предавања ће се одржавати у просторијама Српског лекарског друштва, Свечаној сали Медицинског факултета, "Медифарму", ВМА.

ДИМИТРИЈЕ ВУЛОВИЋ 1924-2002.



Димитрије Вуловић је рођен у Београду 1924. године. Медицински факултет завршио је у Загребу 1953. године. Специјализацију педијатрије обавио је на Дечјој клиници у Београду 1958. године. У Институту СРС за здравствену заштиту мајке и детета "Др Вукан Чупић" био је запослен од 1960. године. Био је директор Педијатријске клинике

споменутог института до 1977. године. Умро је 18.02.2002 у 78-ој години живота.

У Педијатријској клиници Института СРС за здравствену заштиту мајке и детета "Др Вукан Чупић" Димитрије-Мита Вуловић развио је и обновио службу за испитивање поремећаја метаболизма. Докторат медицинских наука под називом "Значај теста интравенске инфузије калцијума у дијагностици поремећаја метаболизма калцијума" одбранио је 1970. године. Публиковао је 153 стручна и научно-истраживачка рада. Радио је на пројекту генетског скрининга и новорођенчади у Србији уводећи масовни скрининг на фенилкетонурију и хипотиреоидизам у породициштва Србије. Тај научноистраживачки рад допринео је откривању нових генетских условље-

них наследних метаболичких поремећаја у нашој средини (атипичне цистатионинске фенилкетонурије, тирозинемije, хиперамонијемije, интолеранције на фруктозу, цитрулинемije, лактичке ацидемije, метилмалонске ацидурије, изовалеријанске ацидемije, дефицит пируват-дехидрогеназе, синдром цистинурије-лизинурије, хиперурицемije (*S. Lesch-Nyhan*), рахитисурија зависна од витамина D, хиперглицинемија итд.

Осим тога, у циљу истраживања етиологије и могућности превенције коронарне болести, артеријске хипертензије и апоплексије код одраслих особа организовао је скрининг-програм.

У унапређењу организације и стручно-методолошког рада педијатара у Србији и Југославији дао је огроман допринос као вишегодишњи председник Републичке стручне комисије за здравствену заштиту мајке и детета и члан Савезне комисије за здравствену заштиту мајке и детета. Био је секретар Удружења педијатара Југославије и члан Уређивачког одбора часописа "Југословенска педијатрија". Током више деценија на сртучним састанцима педијатријских и других секција СЛД, а посебно као председник Председништва секције СЛД (77/80).

Димитрије Вуловић је својим широким стручним и високим моралним принципима дао велики допринос у развоју савремене српске-југословенске педијатрије.

С. Ш.

ВЕСТИ

СТО ДВАДЕСЕТ ГОДИНА БОЛНИЦЕ
И СПОМЕНИК ПРИЈАТЕЉСТВА У ВРАЊУ

Последњег месеца 2001. године Врање се с поштовањем окренуло прошлости обележавајући два изузетна догађаја своје историје. Обележавање 120 година од оснивања "окожне болнице" 1881. године (неколико година после ослобођења града), што је била прилика да цео град, а пре свега здравствени радници, одуже дуг некадашњим лекарима и здравственим радницима који су задужили Врањанце. И, учинили су то на свечан, најлепши начин отварањем изложбе посвећене историјату здравствене заштите, а посебно свечаном академијом у препуној сали Народного позоришта. На академији су најстарији лекари евоцирали успомене на некадашње пионире здравства овог краја. Признања су упућена и садашњим лекарима, а између некадашњих посебно је истакнут допринос доктора Слободана Паламаровића и доктора Томе Јовановића, који су у своје време били означавани као прави "народни лекари".

Србија - Земља волонтера

Истог дана када је обележена годишњица болнице, 21. децембра, откривен је испред Дома здравља у центру Врања споменик од белог мамена, који је посвећен једној од хероина хуманитарног дела из времена Првог светског рата, докторки Изабел Емсли, и лекарима и медицинским сестрама Болнице жена Шкотске.

Било је то поводом Међународне године волонтера Првог светског дана волонтера који је подизањем овог споменика обележен у Врању на јединствен начин.

Међународна година волонтера, 2001. година, проглашена од Уједињених нација, као и Светски дан Волонтера, протекли су без спомињања историје и плејаде ликова хуманитараца-волонтера из прошлости, а посебно из времена Првог светског рата, чиме су светска организација и њен генерални секретар начинили не мали пропуст у токовима ове међународне манифестације. Зато је споменик у Врању некадашњим волонтерима, рад вајара Станимира Павловића, и његова лепота, прави одговор и допуна онога што је у години волонтера недостајало. Споменик је посвећен лекарима и медицинским сестрама, највећим волонтерима Првог светског рата, који су дошли у Србију у саставу медицинских мисија пријатељских и савезничких земаља, а пре свега у саставу британских мисија односно Болница жена Шкотске, које је Федерација жена Шкотске организовала за ратну службу и упутила у Србију у помоћ српском народу. Били су то најтежи дани у историји нашег народа, време у којем је Србија била означавана као "земља смрти" (Џон Рид, Ж. В.), подносили највеће могуће жртве, доследно извршавајући обавезе према великим Савезницима.

У то време, у лекарима и медицинским сестрама медицинских мисија имала је највеће пријатеље и сведоке страдања и патњи народа, којим су ови волонтери свету показали, залажући се за помоћ. У то време Србија је била и земља стотина па и хиљада волонтера - лекара и медицинских сестара. А о њиховим жртвама говоре и данас спомен-гробља у Нишу и Крагујевцу, на којима се обележава успомена на младе Британке које су умрле за Србију - Земљу волонтера у правом смислу.

Споменик пријатељства

Поводом откривања споменика ових дана могло се чути у Врању да овај град није више само Борин, као што се одувек говорило, а повод за овакве тврдње био је откривање споменика докторици Изабел Емсли и болници жена Шкотске.

Докторка Емсли дошла је у Врање октобра 1918. године на челу велике болнице жена Шкотске, једне од седам великих болница које је Федерација жена Шкотске упутила у Србију на основу замисли за помоћ српском народу докторке Елси Инглс, легендарне жене лекара, која се налазила на челу покрета. Докторка Инглс свој живот посветила је борби за помоћ Србији и највећи је можда пријатељ нашег народа у историји, чије дело и данас изазива дивљење, као дело хуманости такорећи само једног човека. О величини њеног дела говоре и три споменика у Београду - спомен-болница на Дедињу, спомен-чесма у Младеновцу и спомен-плоча у аули Института за физиологију Медицинског факултета у Београду. Зaslуге докторке Инглс, поводом чије смрти је 1917. године Винстон Черчил изјавио да ће "име докторке Елси Инглс сијати у историји", учиниле су је првим и највећим хуманитарцем XX века!... Докторка Емсли с 40 лекара и медицинских сестара долази у Врање пратећи српску војску на њеном победничком наступању после пробоја Солунског фронта и остаје у граду до краја 1919. године.

Докторка Емсли задужила је Врањанце помажући им за време тешких дана после Ослобођења, за време епидемије пегавца и шпанске грознице. Посебно је задужила град и грађане када је пре одласка у посебној згради у центру града опремила градску болницу с педесет кревета, оснивајући и маља одељења у Бујановцу и Владицином Хану, чиме је поставила темеље развоју здравствене заштите у овом крају, после година ратних разарања и за време оштег сиромаштва.

О свему је она оставила најлепше записе у својим двама књигама "Успомене жене-лекара у рату и миру", у којима на око 200 страница пише о Врању, упоредивши га с рајем, када је град у пролеће 1919. године пред њеним очима "заблистао у цвату својих вођака и ливада".

О повезаности докторке Емсли и Врања још више могу да кажу речи које је записала, означавајући свој боравак у Врању као "најзначајнији период живота у рату, а можда и у целом животу".

Напуштајући Врање, на крају, са сетом исписује на француском језику речи "partir c'est mourir un peu".

И споменик својом уметничком лепотом говори о свему. На постољу споменика је порука на српском и енглеском језику:

"СРБИЈА НЕ ЗАБОРАВЉА". На врху споменика је наш, српски крст с оцилима, спојен златном нити, с три крста британске заставе, као спомен некадашњег пријатељства. У срцу споменика је књига, на чије четири странице је исписана кратка историја Болница жена Шкотске, с којих се види да су ове болнице у Србији, Румунији и Русији за време борби у Добруци и у Грчкој, на Солунском фронту - биле увећ у саставу српске војске, а не у војскама споменутих земаља, како се сада псеудо-историјски наводи и уместо Србије набрајају споменуте земље.

Откривање споменика од стране амбасадора Велике Британије у Југославији, господина Чарлса Крофорда, обављено је уз уводни говор доктора Вукашина Антића, управника болнице у Врању, најзаслужнијег што су се Врање и Врањанци на овај начин, можда јединствен у свету, одужили успомени на некадашње волонтере.

На крају, да кажемо још једном - ако је Бора Врање, као што се то уобичајено каже - од сада ће поред Бориног имена светлети у овом граду и лик докторке Изабел Емсли, који је овековечен у срцу споменика на једној од страна која јој је посвећена.

Жарко Вуковић

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 130

JANUARY-FEBRUARY 2002

NUMBER 1-2

CONTENTS

ARTICLES

- J. Kushitsh, D. Radojkovitsh, V. Maletitsh S. Brankovitsh, A. Savitsh
SCREENING OF MUTATIOS AND POLYMORPHISM IN CFTR
GENE IN MEN INFERTILE DUE TO OLIGO- OR AZOSPERMIA..... 5
- N. Tasitsh, M. Neshovitsh, D. Djuritsh, V. Kanjuh
CHANGES OF CALCIUM IN BLOOD AND URINE DURING DIFFERENT SALT
INTAKE REGIMENS IN HYPERTENSIVE SUBJECTS. 11
- D. Ristanovitsh, Z. Martinovitsh, V. Jovanovitsh-Chupitsh
TOPOGRAPHY AND ASYMMETRY OF VISUAL EEG REACTIVITY
IN HEALTHY SCHOOL-AGE CHILDREN. 18

COMMUNICATIONS

- N. M. Vojvoditsh, D. V. Sokitsh, S. M. Jankovitsh, Z. Levitsh
PRAGMATIC STUDY OF EFFICIENCY OF CONTROLLED-RELEASE CARBAMAZEPINE
(TEGRETOL CR 400) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PARTIAL SEIZURES..... 25
- L. B. Davidovitsh, I. B. Kuzmanovitsh, D. M. Kostitsh, I. S. Chinara, S. D. Cvetkovitsh,
M. V. Ristitsh, D. M. Velimirovitsh, D. M. Jadranin
OBTURATOR OR "LATERAL" BYPASS IN THE MANAGEMENT OF INFECTED
VASCULAR PROSTHESES AT THE GROIN 31

CASE REPORT

- R. Cholovitsh, M. Micev, S. Zogovitsh, N. Grubor, M. Stojkovitsh
SMALL BOWEL MESENTERY FIBROMA 35
- D. Dunjitsh, I. Elezovitsh, S. Rakitsh, ZH. Mikovitsh, H.L. Stevanovitsh
PROTEIN S AND PREGNANCY - REPORT OF A CASE 37

HISTORY OF MEDICINE

- I. Milovitsh
FORENSIC EXAMINATION AFTER EXHUMATION IN MONTENEGRO
IN THE FIRST HALF OF THE 19TH CENTURY 55