



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

МАРТ-АПРИЛ 2002.

СВЕСКА 3-4

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Наташа Замуровић, Ведрана Милић, Јелена Дачковић,
Драган Замуровић, Биљана Чуљковић, Сања Павловић,
Слободан Апостолски, Станка Ромац

АНАЛИЗА МУТАЦИЈА У РЕГИОНУ ХРОМОЗОМА 17P11.2 КОД
ОСОБА С ОБОЉЕЊЕМ ШАРКО-МАРИ-ТУТ, ТИП ЈЕДАН, И
ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ТОМАКУЛОЗНЕ НЕУРОПАТИЈЕ..... 59

Дејан Петровић, Радмила Обреновић,

Милета Поскурица, Биљана Стојимировић

УТИЦАЈ ПРОТЕИНУРИЈЕ НА ТРАНСПОРТ ЈОНА
НАТРИЈУМА, КАЛИЈУМА И ХЛОРА ТУБУЛИМА БУБРЕГА 64

Борђе Ђулафић, Мирјана Перишић, Предраг Ребић

ПОРЕМЕЋАЈ ДИФУЗИЈЕ ГАСОВА У ПЛУЋИМА
У ЦИРОЗИ ЈЕТРЕ..... 68

Дијана Б. Јовановић, Ђурђица Јововић, Јасмина Варагић,

Јован Димитријевић, Зорица Драгојловић, Љубица Ђукановић

УСПОРАВАЊЕ ПРОГРЕСИЈЕ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ
БУБРЕГА КАПТОПРИЛОМ КОД ПАЦОВА СА СПОНТАНОМ
АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ И АДРИАМИЦИНСКОМ
НЕФРОПАТИЈОМ 73

САОПШТЕЊА

Анђелка Ристић-Анђелков

ПОСТОПЕРАЦИОНЕ ПРОМЕНЕ ФУНКЦИЈЕ ДИЈАСТОЛЕ
ЛЕВЕ КОМОРЕ СРЦА КОД БОЛЕСНИКА СА СТЕНОЗОМ
АОРТНОГ УШЋА..... 81

Јасна Трбојевић, Биљана Стојимировић

УТИЦАЈ ЕНАЛАПРИЛА НА ПРОГРЕСИЈУ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИ-
ЦИЈЕНЦИЈЕ БУБРЕГА ДИЈАБЕТЕСНЕ И ДРУГЕ ЕТИОЛОГИЈЕ .. 87

Велимир Костић, Бранислав Јовановић, Милијанка Крстић,

Маја Јовановић, Снежана Шкорић, Зоран Величковић,

Бранислав Лако

ЕПИДЕМИЈА ТУЛАРЕМИЈЕ У НИШКОМ ОКРУГУ 91

ПРИКАЗИ

Биљана Бојић, Милица Вујшевић, Светлана Николић,

Олга Дуловић, Јелица Гребенаревић, Зоран Милинковић,

Јасна Гвозденовић

БРУЦЕЛОЗА - ДИЈАГНОСТИЧКЕ ДИЛЕМЕ..... 95

Радоје Чоловић, Јелена Бандовић, Наташа Чоловић,

Никица Грубор

ГИГАНТСКИ ЦИСТАДЕНОФИБРОМ ОВАРИЈУМА..... 100

Ивица Станковић, Марија Златковић,

Драган Прокић, Павле Пламенац

ХИСТОЛОШКА ВАРИЈАНТА АУТОИМУНСКОГ
ХЕПАТИТИСА СА ЗОНСКОМ НЕКРОЗОМ 103

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев,

Наташа Чоловић, Томица Милосављевић

МИКРОЦИСТИЧНИ АДЕНОМ ПАНКРЕАСА..... 107

ПРЕГЛЕДИ

Наташа Опавски, Слободанка Ђукић, Вера Мијач,

Лазар Ранин

ПРЕНОС ГЕНЕТСКОГ МАТЕРИЈАЛА БАКТЕРИЈЕ *STREPTO-
COCCUS PNEUMONIAE* ПРОЦЕСОМ ТРАНСФОРМАЦИЈЕ ... 110

Душко Рачић, Мирослав С. Коачевић,

Слободан Маринковић, Владо Ђајић,

Игор М. Ковачевић, Зоран Вујковић, Зоран Врућинић

РИЗИК РУПТУРЕ И ПРИРОДНИ ИСХОД НЕРУПТУ-
РИСАНИХ ИНТРАКРАНИЈУМСКИХ АНЕУРИЗМИ 115

Олга Јовановић

РЕКОМБИНАНТНИ ХУМАНИ ХОРМОН РАСТА У ЛЕЧЕЊУ
ЗАОСТАЈАЊА У РАСТУ ДЕЦЕ СА СМАЊЕНОМ
ФУНКЦИЈОМ БУБРЕГА 121

Милен Павловић, Мирјана Јеребински,

Татјана Пекмезовић, Милош Јанићијевић

ГЕНЕТСКО-ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ
ТУМОРА МОЗГА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА 126

Снежана Медић-Стојанац, Радмило Петровић,

Томислав Радуловић

ВАКЦИНАЦИЈА ЖЕНА У ТРУДНОЋИ И ЛАКТАЦИЈИ 131

Амира Пецо-Антић

ТЕРАПИЈА ЗАМЕНОМ ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГУ У БУДУЋНОСТИ . 136

Иван Попов

ИСКУСТВА У РАДУ С ОСОБАМА ОБОЛЕЛИМ ОД РАКА
У ТЕРМИНАЛНОЈ ФАЗИ БОЛЕСТИ 140

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Павле Јовић

ПРВИ МЕДИЦИНСКИ УЉБЕНИЦИ ОБЈАВЉЕНИ ПОСЛЕ
ОСНИВАЊА МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ..... 142

Жарко Вуковић

ОБРЕНОВИЋИ И СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО..... 146

ПРИКАЗИ КЊИГА 86-94

СА СТРАНИЦА АРХИВА 99-120-130

УРЕДНИШТВО - САРАДНИЦИ..... 148

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање ове свеске помогло је Министарство здравља Републике Србије

Београд, Југославија

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Наташа Замуровић, Ведрана Милић, Јелена Дачковић, Драган Замуровић, Биљана Чуљковић, Сања Павловић, Слободан Апостолски, Станка Ромац АНАЛИЗА МУТАЦИЈА У РЕГИОНУ ХРОМОЗОМА 17P11.2 КОД ОСОБА С ОБОЉЕЊЕМ ШАРКО-МАРИ-ТУТ, ТИП ЈЕДАН, И ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ТОМАКУЛОЗНЕ НЕУРОПАТИЈЕ	59
Дејан Петровић, Радмила Обреновић, Милета Поскурица, Биљана Стојимировић УТИЦАЈ ПРОТЕИНУРИЈЕ НА ТРАНСПОРТ ЈОНА НАТРИЈУМА, КАЛИЈУМА И ХЛОРА ТУБУЛИМА БУБРЕГА	64
Ђорђе Ђулафић, Мирјана Перишић, Предраг Ребић ПОРЕМЕЋАЈ ДИФУЗИЈЕ ГАСОВА У ПЛУЋИМА У ЦИРОЗИ ЈЕТРЕ	68
Дијана Б. Јовановић, Ђурђица Јововић, Јасмина Варагић, Јован Димитријевић, Зорица Драгојловић, Љубица Ђукановић УСПОРАВАЊЕ ПРОГРЕСИЈЕ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ БУБРЕГА КАПТОПРИЛОМ КОД ПАЦОВА СА СПОНТАНОМ АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ И АДРИАМИЦИНСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ	73

САОПШТЕЊА

Анђелка Ристић-Анђелков ПОСТОПЕРАЦИОНЕ ПРОМЕНЕ ФУНКЦИЈЕ ДИЈАСТОЛЕ ЛЕВЕ КОМОРЕ СРЦА КОД БОЛЕСНИКА СА СТЕНОЗОМ АОРТНОГ УШЋА	81
Јасна Трбојевић, Биљана Стојимировић УТИЦАЈ ЕНАЛАПРИЛА НА ПРОГРЕСИЈУ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ БУБРЕГА ДИЈАБЕТЕСНЕ И ДРУГЕ ЕТИОЛОГИЈЕ	87
Велимир Костић, Бранислав Јовановић, Милијанка Крстић, Маја Јовановић, Снежана Шкорић, Зоран Величковић, Бранислав Лако ЕПИДЕМИЈА ТУЛАРЕМИЈЕ У НИШКОМ ОКРУГУ	91

ПРИКАЗИ

Биљана Бојић, Милица Вујосевић, Светлана Николић, Олга Дуловић, Јелица Гребенаревић, Зоран Милинковић, Јасна Гвозденовић БРУЦЕЛОЗА - ДИЈАГНОСТИЧКЕ ДИЛЕМЕ	95
Радоје Чоловић, Јелена Бандовић, Наташа Чоловић, Никица Грубор ГИГАНТСКИ ЦИСТАДЕНОФИБРОМ ОВАРИЈУМА	100
Ивица Станковић, Марија Златковић, Драган Прокић, Павле Пламенац ХИСТОЛОШКА ВАРИЈАНТА АУТОИМУНСКОГ ХЕПАТИТИСА СА ЗОНСКОМ НЕКРОЗОМ	103
Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Наташа Чоловић, Томица Милосављевић МИКРОЦИСТИЧНИ АДЕНОМ ПАНКРЕАСА	107

ПРЕГЛЕДИ

Наташа Опавски, Слободанка Ђукић, Вера Мијач, Лазар Ранин ПРЕНОС ГЕНЕТСКОГ МАТЕРИЈАЛА БАКТЕРИЈЕ <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> ПРОЦЕСОМ ТРАНСФОРМАЦИЈЕ	110
Душко Рачић, Мирослав С. Коачевић, Слободан Маринковић, Владо Ђајић, Игор М. Ковачевић, Зоран Вујковић, Зоран Врућинић РИЗИК РУПТУРЕ И ПРИРОДНИ ИСХОД НЕРУПТУРИСАНИХ ИНТРАКРАНИЈУМСКИХ АНЕУРИЗМИ	115
Олга Јовановић РЕКОМБИНАНТНИ ХУМАНИ ХОРМОН РАСТА У ЛЕЧЕЊУ ЗАОСТАЈАЊА У РАСТУ ДЕЦЕ СА СМАЊЕНОМ ФУНКЦИЈОМ БУБРЕГА	121
Милен Павловић, Мирјана Јеребински, Татјана Пекмезовић, Милош Јанићијевић ГЕНЕТСКО-ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ТУМОРА МОЗГА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА	126
Снежана Медић-Стојанац, Радмило Петровић, Томислав Радуловић ВАКЦИНАЦИЈА ЖЕНА У ТРУДНОЋИ И ЛАКТАЦИЈИ	131
Амира Пецо-Антић ТЕРАПИЈА ЗАМЕНОМ ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГУ У БУДУЋНОСТИ	136
Иван Попов ИСКУСТВА У РАДУ С ОСОБАМА ОБОЛЕЛИМ ОД РАКА У ТЕРМИНАЛНОЈ ФАЗИ БОЛЕСТИ	140

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Павле Јовић ПРВИ МЕДИЦИНСКИ УЧБЕНИЦИ ОБЈАВЉЕНИ ПОСЛЕ ОСНИВАЊА МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ	142
Жарко Вуковић ОБРЕНОВИЋИ И СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО	146

CONTENTS

ARTICLES

- N. Zamurovitsh, V. Militsh, J. Dachkovitsh, D. Zamurovitsh, B. Chuljkovitsh, S. Pavlovitsh, S. Apostolski, S. Romac
ANALYSIS OF MUTATIONS IN 17P11.2 REGION IN PATIENTS WITH
CHARCOT-MARIE-TOOTH TYPE 1 DISEASE AND PATIENTS WITH TOMACULOSE NEUROPATHY 63
- D. Petrovitsh, R. Obrenovitsh, M. Poskurica, B. Stojimirovitsh
THE INFLUENCE OF PROTEINURIA ON TUBULAR TRANSPORT OF Na^+ , K^+ , Cl^- 67
- DJ. Tshulafitsh, M. Perishitsh, P. Rebitsh
DIFFUSION DISORDER IN LIVER CIRRHOSIS 71
- D. B. Jovanovitsh, Dj. Jovovitsh, J. Varagitsh, J. Dimilrjevitsh, Lj. Djukanovitsh, Z. Dragojlovitsh
SLOWING DOWN OF CHRONIC RENAL FAILURE PROGRESSION WITH CAPTOPRIL
IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS WITH ADRIAMYCIN NEPHROPATHY 79

COMMUNICATIONS

- A. Ristitsh-Andjelkov
LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN VALVULAR AORTIC STENOSIS AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT 85
- J. Trbojevitsh, B. Stojimirovitsh
INFLUENCE OF ENALAPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC
RENAL FAILURE IN DIABETIC NEPHROPATHY AND NEPHROPATHIES OF AND OTHER AETHIOLOGY: A TWO-YEAR STUDY 90
- V. Kostitsh, B. Jovanovitsh, M. Krstitsh, M. Jovanovitsh, S. Shkoritsh, Z. Velichkovitsh, B. Lako
EPIDEMIC OF TULARAEMIA IN NISH DISTRICT 94

CASE REPORT

- B. Bojitsh, M. Vujoshevitsh, S. Nikolitsh, O. Dulovitsh, J. Grebenarevitsh, Z. Milinkovitsh, J. Gvozdenovitsh
BRUCELLOSIS - DIAGNOSTIC DILLEMA (CASE REPORT) 98
- R. Cholovitch, J. Bandovitch, N. Cholovitch, N. Grubor
GIGANTIC CYSTADENOFIBROMA OF THE OVARY 102
- I. Stankovitsh, M. Zlatkovitsh, D. Prokitsh, P. Plamenatz
HISTOLOGIC VARIANT FORM OF AUTOIMMUNE HEPATITIS WITH PROMINENT ZONAL NECROSIS 106
- R. CholovitSh, N. Grubor, M. Micev, N. CholovitSh, T. Milosavljevitsh
MICROCYSTIC ADENOMA OF THE PANCREAS 109

HISTORY OF MEDICINE

- P. Jovitsh
THE FIRST MEDICAL TEXTBOOKS PUBLISHED AFTER THE FOUNDING OF THE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL IN BELGRADE 145

АНАЛИЗА МУТАЦИЈА У РЕГИОНУ ХРОМОЗОМА 17p11.2 КОД ОСОБА С ОБОЉЕЊЕМ ШАРКО-МАРИ-ТУТ, ТИП ЈЕДАН, И ОСОБА ОБОЛЕЛИХ ОД ТОМАКУЛОЗНЕ НЕУРОПАТИЈЕ

Наташа ЗАМУРОВИЋ¹, Ведрана МИЛИЋ², Јелена ДАЧКОВИЋ³,
Драган ЗАМУРОВИЋ⁴, Биљана ЧУЉКОВИЋ¹, Сања ПАВЛОВИЋ³,
Слободан АПОСТОЛСКИ³, Станка РОМАЏ¹

1. Биолошки Факултет Универзитета, Београд; 2. Институт за дечију неурологију и психијатрију
Медицинског Факултета Универзитета, Београд; 3. Институт за неурологију Клиничког центра Србије,
Београд; 4. Институт за мајку и дете, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Обољење Шарко-Мари-Тут (*Charcot-Marie-Tooth*), тип један А, и наследна неуропатија са склоношћу ка компресивним парализама нерава, најчешћа су наследна обољења периферног нервног система узрокована дупликацијама и делецијама региона хромозома 17p11.2, укључујући и ген за периферни мијелински протеин 22. У овом раду испитивано је 48 болесника који припадају 29 фамилијама с клиничким и електрофизиолошким знацима обољења Шарко-Мари-Тут, један А, 20 болесника суспектованих на обољење Шарко-Мари-Тут, један А, и 17 болесника и здравих чланова њихових породица са склоношћу ка компресивним парализама нерава. Изолација *DNK*, *PCR* и анализе рестрикционим ензимима учињени су према стандардним протоколима. Од 48 болесника с дијагнозом Шарко-Мари-Тут, један А, код 25 (52 посто) нађена је тандемска дупликација 1.5 Mb на хромозому 17p11.2. Ове дупликације нису нађене ни код једног од спорадичних случајева с клиничким фенотипом Шарко-Мари-Тут, али без поузданих електрофизиолошких података. Код само 13 (45 посто) од 29 несродних болесника с обољењем Шарко-Мари-Тут, један А, прве групе, детектована је дупликација 17p11.2. Код три од четири дијагностикована спорадична обољења Шарко-Мари-Тут, један А, нађена је дупликација 17p11.2. Код 17 болесника из шест породица са склоношћу ка компресивним парализама нерава делеција сегмента 17p11.2 доказана је код 15 болесника (88 посто), као и код пет (83 посто) од шест несродних болесника. С обзиром да је откривање склоности обољења Шарко-Мари-Тут, један А, ка компресивним парализама нерава рекомбинационог региона "хотспот" једноставан и поуздан дијагностички метод (путем *DNK*), на основу резултата ове студије може се закључити да су анализе гена корисне ради упућивања савета о генетској основи обољења болесницима и њиховим породицама само за болеснике с клинички већ потврђеном болешћу Шарко-Мари-Тут, један А, и склоношћу ка компресивним парализама нерава.

Кључне речи: Шарко-Мари-Тут, тип један А, томакулозна неуропатија, дупликација, делеција. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Херeditарне моторне и сензорне неуропатије су најучесталије дегенерационе болести периферног нервног система, с преваленцијом од једног наспрам 10 000 становника [1]. Дегенерација мијелинског омотача или аксона узрокује клиничку слику дисталне симетричне сензоримоторне, предоминантно моторне полинеуропатије. Симетричне концентричне хипотрофије мишића захватају највише стопала, потколенице и шаке, с честом деформацијом стопала и арефлексijом. Оштећеност сензибилитета свих модалитета, најчешће вибрационог, мањег је степена, с дистрибуцијом испада по типу "чарапа", ређе и "рукавица". Због најтеже захваћености нерава перонеуса болест се назива перонеусном мишићном атрофијом, а према ауторима који су је први описали и Шарко-Мари-Тутовом (*Charcot-Marie-Tooth*) болешћу [2].

Клиничка слика више типова болести Шарко-Мари-Тут је врло слична, упркос разликама у патохистолошким променама периферних живаца, електрофизиолошким одликама и начина наслеђивања. Тежина клиничке слике може бити различита, како између различитих породица, тако и између оболе-лих чланова исте породице [2]. Ову групу болести

одликује и велика генетичка хетерогеност. До данас је идентификовано седам гена у којима мутације могу бити одговорне за настанак болести [3, 4].

Обољење Шарко-Мари-Тут, тип један, демјелинизациони је облик болести којег одликује веома успорена брзина провођења кроз моторне и сензитивне нерве и сегментна демјелинизација и ремјелинизација влакана периферних нерава.

Показано је да је око 70 посто свих Шарко-Мари-Тутових болесника с овим обликом обољења [2] и код већине је показана корелација болести са стабилним, доминантним наслеђивањем дупликације, величине 1.5 Mb, на хромозому 17p11.2 у региону Шарко-Мари-Тут, један А [5]. Код око 70 посто несродних болесника с демјелинизирајућим обликом ове болести и код 90 посто спорадичних случајева оболевања откривена је дупликација овог региона [6].

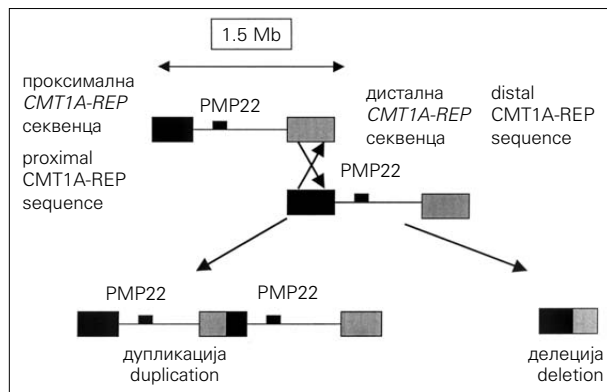
Реципрочна делеција региона, величине 1.5 Mb на хромозому 17p11.2, удружена је с клиничком сликом херeditарне неуропатије са склоношћу ка компресивним парализама нерава, која се такође назива томакулозном неуропатијом. Ово обољење се одликује великом осетљивошћу нерава на притисак или мини-

малну трауму, после чега настаје пролазна парализа. Болест се наслеђује аутозомно доминантно. Код 84 посто болесника откривена је делеција региона 17p11.2 [6].

У региону 17p11.2 налази се ген за периферни мијелински протеин 22. Овај протеин је важна компонента структуре мијелинског омотача периферних нерава и регулатор раста Шванових ћелија. Постојање три копије овог гена у геному болесника с дупликацијом доводи до повећане експресије гена и фенотипа Шарко-Мари-Тут, један. С друге стране, недовољна експресија овог гена код болесника с делецијом, односно са само једном копијом гена за периферни мијелински протеин 22, доводи до фенотипа томакулозне неуропатије [7, 8].

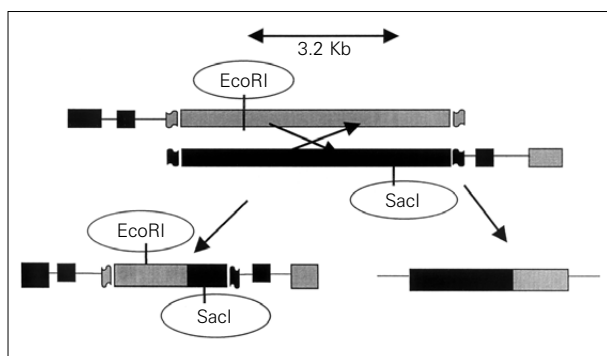
Регион 17p11.2 ограничавају две високо хомологе репетитивне секвенције: за периферни мијелински протеин 22, проксимална и дистална секвенција Шарко-Мари-Тут, један *A-REP*. Ове секвенције су дужине 24 Kb и готово су идентичне (хомологија ових секвенција износи 98,7 посто). Дупликације и делеције региона 17p11.2 настају као последица неједнаке рекомбинације између секвенција Шарко-Мари-Тут, један *A-REP* [9] (Слика 1).

Утврђено је да се код 80 посто болесника с дупликацијом и 95 посто болесника с делецијом региона 17p11.2 рекомбинациони догађај одиграва између



СЛИКА 1. Схематски приказ настанка дупликације и делеције региона 17p11.2

FIGURE 1. Schematic presentation of the onset of duplication and deletion of 17p11.2 segment.



СЛИКА 2. Схематски приказ рекомбинационог догађаја у оквиру региона "hot spot" којим настају хибридни елементи Шарко-Мари-Тут, тип један *A-REP*.

FIGURE 2. Schematic presentation of CMT1A-REP recombination hotspot.

рестрикционог места *EcoRI*, типичног за дисталну секвенцију Шарко-Мари-Тут, један *A-REP* и рестрикционог места *SacI*, типичног за проксималну секвенцију Шарко-Мари-Тут, један *A-REP* [10]. Овај регион, дужине 3,2 Kb, је "хот-спот" за рекомбинације, с обзиром да се рекомбинације у оквиру овог региона одигравају око 50 пута чешће него у околним секвенцијама. Рекомбинацијом настаје хибридни (рекомбиновани) елемент Шарко-Мари-Тут, један *A-REP* (Слика 2), који садржи и рестрикциона места *EcoRI* и *SacI* (у случају настанка дупликације), односно ни једно од ова два рестрикциона места (у случају настанка делеције). Потврђивање рекомбинованог елемента Шарко-Мари-Тут, један *A-REP* користи се у дијагностичким поступцима за проверу дупликације/делеције региона 17p11.2.

МЕТОД РАДА

Болесници

У овом раду је испитивано 85 болесника. Код 68 болесника (34 особа мушког и 34 женског пола) клиничка слика је била представљена различитом тежином дисталне симетричне сензоримоторне полинеуропатије с преобладавањем хипотрофијама, мишићним слабостима и арефлексијом. У овој групи је код 48 болесника из 29 породица утврђено аутозомно доминантно наслеђивање и смањена брзина провођења кроз периферне живце, што је било довољно за постављање дијагнозе Шарко-Мари-Тут-један. Код осталих 20 болесника ове групе клиничка слика није била поткрепљена подацима о наслеђивању или су недостајала поуздана електрофизиолошка мерила, те је под сумњом на Шарко-Мари-Тут-један спроведен диференцијално-дијагностички поступак. Другу групу је чинило 17 испитаника, болесника и чланова њихових породица (12 особа мушког и 5 женског пола) с клиничком сликом мултипле мононеуропатије или симетричне сензоримоторне полинеуропатије, са склоношћу ка компресивним парализама и аутозомно-доминантним наслеђивањем. Електрофизиолошко испитивање ове групе болесника је дало резултате типичне за томакулозну неуропатију. Из леукоцита периферне крви болесника изолована је *DNK* [11].

PCR за откривање рекомбинованих секвенција

Шарко-Мари-Тут, један *A-REP*

У реакцији *PCR* за откривање рекомбинованих елемената Шарко-Мари-Тут, један *A-REP*, типичних за дупликације, коришћени су следећи прајмери [12]: Шарко-Мари-Тут-један *A/* склоност ка компресивним парализама нерава *FOR*: 5' AGG TTG TTT ACT CCT TCT TC 3' и Шарко-Мари-Тут-један *A-REV*: 5' AGA TGG AAT AGT AGA GCT CAC 3', при чему низводни прајмер (Шарко-Мари-Тут-један *A-REV*) препознаје секвенцију типичну за проксимални елемент Шарко-Мари-Тут-један *A-REP*. У реакцији *PCR* за откривање рекомбинованог елемента Шарко-Мари-Тут-један *A-REP*, типичног за делеције, коришћени су прајмери Шарко-Мари-Тут-један *A/* склоност ка компресивним парализама нерава *FOR*, и склоношћу ка компресивним парализама нерава *REV*: 5' AGA TGG AAT AGT AGA GTG AG 3', при чему низводни прајмер препознаје секвенцију типичну за дистални елемент Шарко-Мари-Тут-један *A-REP*. Подвучени нуклеотиди у прајмерима спарују се специфично само са секвенцијом проксималног, односно дисталног елемента Шарко-Мари-Тут-један *A-REP*. Амплификација је учињена под условима описаним у литератури [12]. Успешност амплификације *PCR* проверавана је на једнопроцентним агарозним геловима, бојеним етидијумским бромидом.

Рестрикциона дигестија $EcoRI$ продукта PCR

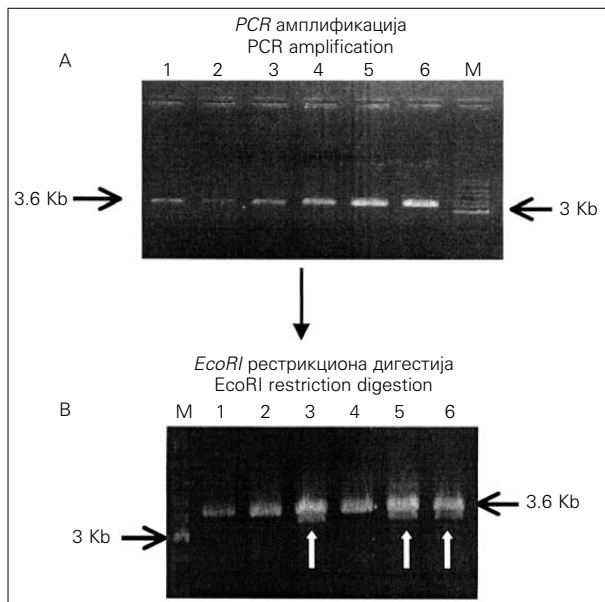
Рестрикциона дигестија је учињена у дигестионој смеши финалног волумена 60 μ L: 40 μ L продукта PCR , 6 μ L "One-Phor-All Buffer PLUS", 1 U $EcoRI$ (2 μ L, Pharmacia Biotech). Дигестионе смеше су инкубисане преко ноћи на 37°C, а реакције су прекидане инкубацијом 10 min на 65°C. Анализа продуката дигестије вршена је на 0,8-процентним агарозним геловима, бојеним етидијум-бромидом.

РЕЗУЛТАТИ

У протоколу PCR за откривање рекомбинационог догађаја који доводи до дупликације региона 17p11.2 [12], амплификују се фрагменти дужине 3,6 Kb, пореклом из проксималног и, ако се налази, рекомбинованог Шарко-Мари-Тут, тип један, елемента A-REP. Уколико после дигестије $EcoRI$ продукта PCR дигестија генерише фрагмент дужине 3,2 Kb, то указује на постојање рекомбинованог елемента Шарко-Мари-Тут, тип један, A-REP, односно на дупликацију региона 17p11.2 (Слика 3).

Од 48 болесника са сигурном дијагнозом Шарко-Мари-Тут, тип један, код 25 болесника (52 посто) потврђена је дупликација региона 17p11.2, настала услед неједнаке рекомбинације у региону "hot spot". Код преосталих 20 болесника с клиничким фенотипом сличним Шарко-Мари-Тут, тип један, али без сигурних података о наслеђивању, као и без поузданих електрофизиолошких мерила, није откривена дупликација региона 17p11.2 ни код једног испитаника.

У групи од 48 болесника са сигурном дијагнозом Шарко-Мари-Тут, тип један, било је укључено 29 не-



СЛИКА 3. Молекуларно-генетичка дијагностика дупликације региона 17p11.2.

A: анализа продукта амплификације PCR на 1% агарозном гелу; B: анализа продукта дигестије фрагмента PCR рестрикцијом ензимом $EcoRI$ на 0,8% агарозном гелу; белим стрелицама су означени продукти дигестије од 3,2Kb; 3, 5, 6: болесници код којих је детектована дупликација региона 17p11.2; M: маркер DNK.

FIGURE 3. Molecular genetic diagnostic duplication of 17p11.2 segment.

A: analysis of PCR amplification on a 1% agarase gel; B: analysis of PCR fragments digestion by $EcoRI$ restriction enzyme on a 0.8% agarase gel; White arrows indicate 3.2 Kb digestion; 3,5,6: patients with detected duplication of 17p11.2 segment; M: DNK marker.

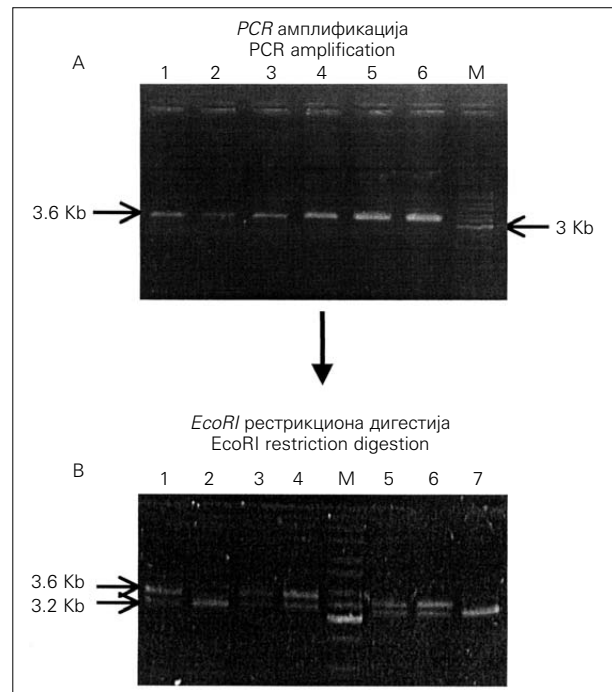
сродних болесника, и само код 13 (45 посто) је показана дупликација региона 17p11.2.

Од четири спорадична болесника са сигурном клиничком и електрофизиолошком дијагнозом Шарко-Мари-Тут, тип један, (при томе су оба родитеља без клиничких и електрофизиолошких знакова), код троје је детектована дупликација региона 17p11.2.

Детекција рекомбинационог догађаја који доводи до делеције региона 17p11.2 [12] заснива се на амплификацији PCR дисталног сегмента дужине 3,6 Kb и, ако се налази, рекомбинованог елемента Шарко-Мари-Тут, тип један A-REP. После рестрикционе дигестије $EcoRI$ продукта PCR појава недигерираног фрагмента од 3,6 Kb указује на делецију (Слика 4). Овим методом може се детектовати око 95 посто делеција у гену за периферни мијелински протеин 22 [12]. Анализом 17 болесника из шест породица с клиничком и електрофизиолошком дијагнозом томакулозне неуропатије, делеција региона 17p11.2 доказана је код 15 (88 посто) болесника. Од шест несродних болесника делеција региона 17p11.2 откривена је код пет болесника.

ДИСКУСИЈА

Наслеђивање демиелинизујућег облика херeditарне моторне и сензитивне неуропатије (Шарко-Мари-Тутове болести, тип један) врло је комплексно. Разлог ове комплексности вероватно лежи у великом бро-



СЛИКА 4. Молекуларно-генетичка дијагностика делеције региона 17p11.2.

A: анализа продукта PCR амплификације на 1% агарозном гелу; B: анализа продукта дигестије фрагмента рестрикцијом PCR ензимом $EcoRI$ на 0,8% агарозном гелу; 1, 3, 4, 5, 6: болесници код којих је детектована делеција региона 17p11.2; M: маркер DNK.

FIGURE 4. Molecular genetic diagnostic deletion of 17p11.2 segment.

A: analysis of PCR amplification on a 1% agarase gel; B: analysis of PCR fragments digestion by $EcoRI$ restriction enzyme on a 0.8% agarase gel; 1,3,4,5,6: patients with detected deletion of 17p11.2 segment; M: DNK marker.

ју различитих мутација, у најмање седам до данас познатих гена. Дупликација региона 17p11.2 је само једна, мада најчешћа мутација која доводи до ове клиничке слике. Због њихове комплексности и обима, молекуларно-генетичке тестове не треба користити у циљу постављања дијагнозе, што је потврдила и ова студија. Појава дупликације региона 17p11.2 показана је само код болесника с потврђеном, сигурном дијагнозом Шарко-Мари-Тут, тип један (52 посто). За постављање дијагнозе постоје прецизна клиничка и електрофизиолошка мерила, док је процењивање типа мутације одговорне за настанак ове болести значајно после постављања клиничке дијагнозе, пре свега ради пружања савета болеснику о генетичком пореклу обољења.

Од четири спорадична болесника (оба родитеља су клинички и електрофизиолошки здрава) дупликација је показана код три. У свим студијама до данас показано је да је дупликација региона 17p11.2 најчешћа мутација *de novo* код болесника с демјелинизирајућим обликом болести.

Учесталост дупликације региона 17p11.2 од 45 посто у групи несродних болесника са сигурном дијагнозом Шарко-Мари-Тут, тип један, нижа је од просечне величине за Европу (70,7 посто)[6]. Мања величина добијена у овој студији може бити једним делом последица ограничених могућности метода *PCR*, којом се детектују само рекомбинациони догађаји у оквиру региона "hot spot", односно око 80 посто случајева дупликација региона 17p11.2.

Испољивање болести може бити веома различито међу члановима исте породице. У седам породица, код једног од родитеља болесне деце детаљним клиничким и електрофизиолошким прегледом дијагностикована је болест, а накнадно је потврђена дупликација. Код једне породице, за анализу су били доступни узорци четири генерације, тако да је било могуће пратити наслеђивање дупликације кроз више генерација (Схема 1). Код болесника с доказаном дупликацијом, анализа чланова породице је врло битна ради пружања савета о генетичкој природи болести, зато што често поред једног члана породице с доказаном мутацијом постоји велики број рођака који носе мутацију, а нису свесни тога.

Од 17 болесника с клиничком дијагнозом херeditарне неуропатије са склоношћу ка компресивним парализама, односно с дијагнозом томакулозне неуропатије, делеција региона 17p11.2 потврђена је код 15 (88 посто) болесника. Овај податак показује да је делеција региона 17p11.2 далеко најчешћа мутација која доводи до клиничке слике томакулозне неуропатије у југословенској популацији. Резултати учесталости делеције региона 17p11.2 код болесника с томакулозном неуропатијом, добијени у овом раду, у складу су с подацима из других европских центара

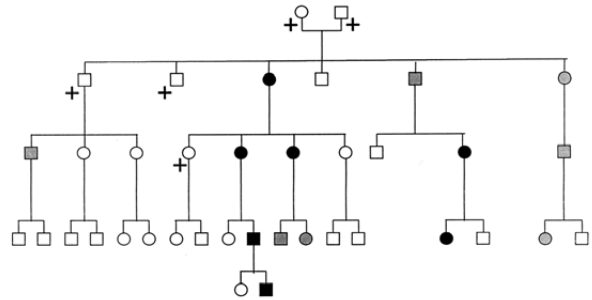


СХЕМА 1. Породично стабло. Црним кружићима су означене особе код којих је потврђена дупликација региона 17p11.2; сивим су означени суспектни чланови породице на основу породичне анамнезе.

SCHEME 1. Family tree: black circles indicate persons with documented duplication of 17p11.2 segment; gray circles indicate suspected family members on the basis of medical history.

[6]. Важно је нагласити да највећи број болесника с показаном делецијом представљају чланове породица оболелих особа, који нису били свесни да болују.

Детекција мутација код чланова породице болесника је важна, пре свега, ради пружања савета о генетици болести у смислу чувања од евентуалних повреда које су код ових болесника праћене дуготрајним парализама.

ЛИТЕРАТУРА

- Emery AEH. Population frequencis of inherited neuromuscular diseases-a world survey. *Neuromusc Disord* 1991;1:19-29.
- Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas Pk, Griffin JW et al (Eds). *Peripheral Neuropathy*. Saunders, Philadelphia 1993;1094-136.
- Schenone A, Mancardi GL. Molecular basis of inherited neuropathies. *Current Opin Neurol* 1999;12:603-16.
- De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 1997;2(4):370-87.
- Lupski JR, Monies de Oca-Luna R, Slaugenhaupt S et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66:219-39.
- Nelis E, Van Broeckhoven C et al. Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 and Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies: a European Collaborative Study. *Eur J Hum Genet* 1996;4:25-33.
- Timmerman V, Nelis E, Van Hul W et al. The peripheral myelin protein gene PMP 22 is contained within the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplicatin. *Nature Genet* 1992;1:171-5.
- Chance PF, Alderson MK, Leppig KA et al. DNA deletion associated with Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies. *Cell* 1993;72:143-51.
- Pentao L, Wise CA, Chinault AC, Patel PI, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication appears to arise from recombination at repeat sequences flanking the 1.5 Mb monimer unit. *Nat Genet* 1992;2:292-300.
- Reiter LT, Murakami T, Koeuth T et al. A recombination hotspot responsible for two inherited peripheral neuropaths is located near a mariner transposon-like element. *Nat Genet* 1996;12:288-97.
- Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*. 2nd edition. Laboratory Press, Cold Spring Harbor 1989.
- Stronach EA, Clark C, Bell C et al. Novel PCR-based diagnostic tools for Charcot-Marie-Tooth type 1A and Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies. *J Peripher Nerv Syst* 1999;4(2):117-22.

ANALYSIS OF MUTATIONS IN 17P11.2 REGION IN PATIENTS WITH CHARCOT-MARIE-TOOTH TYPE 1 DISEASE AND PATIENTS WITH TOMACULOSE NEUROPATHY

N. ZAMUROVITSH¹, V. MILITSH², J. DACHKOVITSH³, D. ZAMUROVITSH⁴, B. CHULJKOVITSH¹, S. PAVLOVITSH³, S. APOSTOLSKI³, S. ROMAC¹

1. School of Biology, University of Belgrade, Belgrade; 2. Institute of Children's Neurology and Psychiatry, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; 3. Institute of Neurology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; 4. Mother and Child Health Institute, Belgrade

Charcot-Marie-Tooth type 1A disease (CMT1A) and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) are common inherited disorders of the peripheral nervous system associated with duplication and deletion, respectively, of the 17p11.2 segment including the gene of peripheral myelin protein 22. We studied 48 subjects belonging to 29 families with clinical and electrophysiological signs of definite CMT1, 20 patients with suspected CMT phenotype, and 17 patients and healthy members of their families with HNPP. Blood sampling and DNA isolation, PCR, restriction analysis, southern blotting were performed using standard procedures. Of 48 patients with diagnosis of definite CMT1 in 25 (52%) we found a 1.5 Mb tandem duplication in chromosome 17p11.2. These duplications were not found in any of 20 sporadic cases with the clinical phenotype of CMT but without reliable electrophysiological data. Only 13 (44.8%) of 29 unrelated CMT1 patients from the first group had 17p11.2 duplications. Three of 4 sporadic cases (75%) with

definite CMT1 had 17p11.2 duplications. Of 17 patients from 6 families with HNPP deletion of 17p11.2 segment was found in 15 (88.2%), as well as in 5 (83.3%) of six unrelated cases. Detection of CMT1A/HNPP recombination hotspot is a simple and reliable DNA diagnostic method, which is useful only for the patients with clinically already verified CMT1, and HNPP for further genetic counselling of patients and members of their families.

Key words: Charcot-Marie-Tooth type 1A disease, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, duplications, deletions. (SRP ARH CELOK LEK).

STANKA ROMAC

Biološki fakultet

11 000 Beograd, Studentski trg 16

Tel./faks: 011/639-100; pošt. fah 52

ТРЕЋИ КОНГРЕС ПЕДИЈАТАРА
ЈУГОСЛАВИЈЕ/СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ
с међународним учешћем
Херцег Нови, 23-26 септембра 2002. године

Области: превентивна и социјална педијатрија, пулмологија, кардиологија, нефрологија, ендокринологија, исхрана, гастроентерологија, неурологија, неонатологија, адолесценција и јувенилна гинекологија, ургентна педијатрија, имунологија, клиничка генетика и метаболизам, хематологија, дечја хирургија, болести зависности, заштита животне средине.

Информације:
Секретаријат Конгреса педијатара Југославије
81 000 Подгорица, Љубљанска б.б.
Телефон-факс: 081/242-090

УТИЦАЈ ПРОТЕИНУРИЈЕ НА ТРАНСПОРТ ЈОНА НАТРИЈУМА, КАЛИЈУМА И ХЛОРА ТУБУЛИМА БУБРЕГА

Дејан ПЕТРОВИЋ¹, Радмила ОБРЕНОВИЋ²,
Милета ПОСКУРИЦА¹, Биљана СТОЈИМИРОВИЋ³

1. Клиника за урологију и нефрологију Клиничко-болничког центра "Крагујевац", Крагујевац;
2. Институт за медицинску биохемију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Протениурија доводи до оштећења функције и структуре тубулоинтерстицијума бубрега. У раду је испитано 50 болесника (24 мушкараца и 26 жена), просечне старости $46,50 \pm 13,08$ година, с просечним клиренсом ендогеног креатинина $87,29 \pm 31,17$ mL/min. У зависности од степена гломерулске протеинурије болесници су сврстани у три групе. Прву групу, с протеинуријом мањом од $0,3$ g/24h, чинило је 19 болесника (7 мушкараца и 12 жена), просечне старости $45,12 \pm 13,28$ година, с просечним клиренсом ендогеног креатинина $94,27 \pm 34,70$ mL/min. Другу групу, с протеинуријом $0,3-3,0$ g/24h, чинило је 18 болесника (8 мушкараца и 10 жена), просечне старости $45,39 \pm 12,64$ година, с просечним клиренсом ендогеног креатинина $90,07 \pm 31,89$ mL/min. Трећу групу, с протеинуријом већом од $3,0$ g/24h, чинило је 13 болесника (9 мушкараца и 4 жене), просечне старости $50,08 \pm 13,73$ година, с просечним клиренсом ендогеног креатинина $73,25 \pm 20,44$ mL/min. Као параметар за процену утицаја протеинурије на транспорт јона Na, K и Cl тубулима испитивана је фракциона екскреција јона Na, K и Cl. За статистичку анализу добијених података коришћени су те-тест и Ман Витнијев тест U. Протеинурија нема статистички значајног утицаја на укупни транспорт јона Na, K и Cl.

Кључне речи: протеинурија, функција тубула, фракциона екскреција електролита. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Тубули су место реапсорпције јона натријума (Na^+), калијума (K^+) и хлора (Cl^-). Око 90 посто јона натријума реапсорбује се активним транспортом у проксималним тубулима, захваљујући делатности тзв. а-тпазе јона натријума-калијума ($\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$), која је смештена на базолатералној мембрани, и која омогућава одржавање електрохемијског градијента за Na^+ [1]. Главни ањони који се транспортују заједно с Na^+ су HCO_3^- и Cl^- [1].

У дисталним тубулима у физиолошким условима реапсорбује се 10 посто филтрованог $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, за који енергију обезбеђује $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$, смештена на базолатералној мембрани ћелија овог дела нефрона [1]. Секрецију јона калијума регулише хормон алдостерон [1].

Главна функција кортексног дела сабирних канала јесте секреција јона калијума. Тај процес је регулисан минералокортикостероидним хормонима, који стимулишу секрецију K^+ , односно реапсорпцију Na^+ [1].

Повећана и продужена реапсорпција протеина у ћелијама проксималних тубула мења функционе могућности тих ћелија, било због веће количине протеина који се метаболишу, било због деловања специфичних протеина [2-4].

Протеини који се, због поремећене пропустљивости гломерула, накупљају у лумену проксималних тубула, стимулишу стварање цитокина, хемотаксина, вазоактивних пептида и протеина ванћелијског матрикса у ћелијама проксималних тубула и тако изазивају запаљење и оживљавање тубулоинтерстицијума [2-6].

Пошто протеинурија доводи до промена структуре и функције тубула, интересантно је утврдити каква је њен утицај на реапсорпцију Na^+ , K^+ и Cl^- .

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испита утицај различитог степена протеинурије на транспорт јона натријума, калијума и хлора у тубулима.

МЕТОД РАДА

Испитано је 50 болесника, лечених у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду, од октобра 1998. до октобра 1999. године, уз примену Хелсиншке декларације о медицинским истраживањима и добијену сагласност болесника.

У студију су укључени испитаници с клиренсом ендогеног креатинина већим од 50 mL/min, без клиничких знакова хиповолемије и без употребе диуретских средстава током сакупљања мокраће. При сваком сакупљању мокраће искључена је мокраћна инфекција микробиолошким прегледом узорка мокраће.

У зависности од степена протеинурије болесници су сврстани у три групе: Прва група с протеинуријом мањом од $0,3$ g/24h, Друга група с протеинуријом од $0,3$ до $3,0$ g/24h и Трећа група испитаника с протеинуријом већом од $3,0$ g/24h (Табела 1).

Биохемијске анализе рађене су у Клиничко-биохемијској лабораторији Поликлинике Клиничког центра Србије у Београду. Узорци крви и мокраће узимани су ујутру.

Концентрације креатинина у серуму и у узорку 24-сатне мокраће (с десет пута већим разблажењем) мерене су помоћу колориметријског теста (уређај *Monarch plus II*, Milan, Italy). Нивои уреје добијени су потпуним ензимским методом (уреаза-глутамат-дехидрогеназа), уз коришћење уређаја као за креатинин. Протеинурија из узорка 24-сатне мокраће мерена је колориметријски (с *CBV*). За мерење концентрација електролита (Na и K) у серуму и у узорку 24-сатне мокраће коришћена је пламена фотометрија. Осмолалност плазме и мокраће процењивана је криоскопски.

Клиренс супстанција је израчунат према обрасцу:

$Cx = ((Ux \times Vu) / (Px))$ mL/min, где је Cx = клиренс испитиване супстанције (mL/min); Ux = концентрација испитиване супстанције у 24-сатној мокраћи (mmol/L); Vu = за-

премина 24-сатне мокраће (L); а Px = концентрација испитиване супстанције у плазми ($mmol/L$).

Фракциона екскреција супстанција (FEx) израчуната је према обрасцу:

$FEx = (Cx / Ccr) \times 100\%$, где је Cx = клиренс испитиване супстанције (mL/min), а Ccr = клиренс ендogenous креатинина (mL/min).

Транстубулски градијент за K^+ израчунат је према обрасцу: $TTKG = (UK^+ \times Posm) / (PK^+ \times Uosm)$, где су UK^+ = концентрација јона калијума у мокраћи ($mmol/L$), PK^+ = концентрација јона калијума у плазми ($mmol/L$), $Posm$ = осмолалност плазме ($mOsm/KgH_2O$), а $Uosm$ = осмолалност мокраће ($mOsm/KgH_2O$).

За статистичку анализу добијених података коришћени су: те-тест и Ман-Витнијев U -тест. Праг значајности била је вероватноћа од 0,05 и 0,01.

РЕЗУЛТАТИ

Да би се проценило стање функције бубрега испитаницима су измерене концентрације уреје и креатинина у серуму, као и клиренс ендogenous креатинина.

Код свих испитиваних болесника концентрације уреје и креатинина у серуму биле су у границама нормалних опсега. Код болесника с протеинуријом већом од 3,0 g/24h концентрације уреје и креатинина у серуму биле су веће него код болесника из Прве и Друге групе, али та разлика није статистички значајна ($p > 0,05$) (Табела 2). Статистички значајне разлике између испитиваних група болесника није било ни у резултатима клиренса ендogenous креатинина ($p > 0,05$) (Табела 2), мада је код болесника с протеинуријом већом од 3,0 g/24h клиренс ендogenous креатинина био лако снижен, а код болесника у друге две групе нормалан.

Концентрације електролита Na , K и Cl у серуму су биле у границама нормалних опсега, а између испитиваних група болесника није било статистички значајне разлике ($p > 0,05$) (Табела 2).

За индиректну процену активности тубула која зависи од хормона, испитивани су однос концентрације K^+ и Na^+ у мокраћи (UK^+/UNa^+), однос концентрације K^+ у мокраћи и збира концентрација K^+ и Na^+ у мокраћи [$UK^+/(UK^+ + UNa^+)$] и $TTKG$.

Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике у активности тубула која зависи од хормона ($p > 0,05$) (Табела 2), па се може сматрати да између испитиваних болесника нема статистички значајног компензационог утицаја хормона на процесе транспорта у дисталном и сабирном рубулу.

Да би се проценио утицај протеинурије на транспорт Na^+ , K^+ и Cl у тубулима испитивани су: фракциона екскреција јона натријума (FE_{Na^+}), K^+ (FE_{K^+}) и Cl (FE_{Cl^-}).

Код болесника с протеинуријом већом од 3,0 g/24h фракционе екскреције Na^+ су ниже, односно фракционе екскреције K^+ више, али то није статистички значајно у односу на фракционе екскреције Na^+ и K^+ код болесника с протеинуријом мањом од 0,3 g/24h и болесника с протеинуријом од 0,3 до 3,0 g/24h ($p > 0,05$) (Табела 2). Статистички значајне разлике у фракционим екскрецијама Na^+ и K^+ нема ни између група болесника с протеинуријом мањом од

ТАБЕЛА 1. Општи подаци о болесницима

TABLE 1. General data on patients

Општи подаци General data		Групе Groups		
		I	II	III
		$Xsr \pm Std$	$Xsr \pm Std$	$Xsr \pm Std$
Број (N) Number		19	18	13
Пол (м/ж) Sex (m/f)		7/12	8/10	9/4
Старост (год.) Age (years)		45.12 $\pm$ 13.28	45.39 $\pm$ 112,64	50.08 $\pm$ 13,73
Ccr (mL/min)		94.27 $\pm$ 34.70	90.07 $\pm$ 31.89	73.25 $\pm$ 20.44
ZI		8	/	/
Essential renal disease Основна бубрежна болест	HN	7	7	1
	GN	4	11	12

N - број испитаника; m - мушкарци; f - жене; Xsr - аритметичка средина; Std - стандардна девијација; Ccr - клиренс ендogenous креатинина; ZI - здрави испитаници; HN - хипертензивна нефропатија, GN - гломерулонефритис.

N - number of patients; m - males; f - females; Xsr - mean value; Std - standard deviation; Ccr - clearance of endogenous creatinine; ZI - healthy subjects; HN - hypertensive nephropathy; GN - glomerulonephritis.

0,3 g/24h и протеинуријом од 0,3 до 3,0 g/24h ($p > 0,05$) (Табела 2).

Између испитиваних група није било ни статистички значајне разлике у фракционој екскрецији јона хлора ($p > 0,05$) (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

До сада учињена испитивања су потврдила претпоставку да болести које примарно захватају гломеруле покрећу секундарни процес који захвата тубулоинтерстицијум и доводи до атрофије тубула, инфилтрације интерстицијума мононуклеарним ћелијама и оживљавања тубулоинтерстицијума [5-8]. Оштећење ћелија тубула изазвано протеинуријом је најзначајнији патогенетски механизам који повезује оштећење гломерула с инфилтрацијом интерстицијума мононуклеарним ћелијама и оживљавањем тубулоинтерстицијума [3, 5, 7, 8].

Због тога је у овом раду испитиван утицај различитог степена протеинурије на транспорт јона натријума, калијума и хлора у тубулима. Групе болесника сачињене су према степену гломерулске протеинурије и не разликују се међусобно по старосној доби, полу (Табела 1) и јачини гломерулске филтрације (Табела 2).

Између испитиваних група болесника нема статистички значајне разлике у фракционој екскрецији јона (Табела 2).

Јони натријума, калијума и хлора спадају у групу "супстанција потпуно регулисаних бубрегом", што значи да се смањењем јачине гломерулске филтрације укључују механизми адаптације тубула (повећана фракциона екскреција јона натријума, калијума и хлора) који обезбеђују хомеостазу ових електролита. Тек када јачина гломерулске филтрације падне испод 10 mL/min, механизми адаптације тубула за ове јоне се исцрпљују, што је праћено повећањем концентрације ових електролита у серуму. Између испитиваних

ТАБЕЛА 2. Приказ испитиваних параметара у зависности од степена протеинурије

TABLE 2. Examined parameters according to proteinuria degree

Испитивани параметри Examined parameters	Протеинурија - Proteinuria (g/24h)					
	<0.3 (I)		0.3 - 3.0 (II)		>3.0 (III)	
	Xsr ± Std	N	Xsr ± Std	N	Xsr ± Std	N
Уреа Urea (mmol/L)	6.01 ± 1.81	19	6.33 ± 3.16	18	6.69 ± 2.44	13
Креатинин Creatinine (mmol/L)	90.47 ± 23.02	19	94.56 ± 28.92	18	98.69 ± 28.14	13
Ccr (ml/min)	94.27 ± 34.70	19	90.07 ± 31.89	18	73.25 ± 20.44	13
Na ⁺ (mmol/L)	141.63 ± 2.99	19	142.44 ± 2.25	18	141.54 ± 2.18	13
K ⁺ (mmol/L)	4.46 ± 0.50	19	4.51 ± 0.48	18	4.52 ± 0.77	13
Cl ⁻ (mmol/L)	103.2 ± 2.70	14	101.67 ± 2.57	18	103.75 ± 3.74	12
UK ⁺ /UNa ⁺	0.29 ± 0.13	19	0.35 ± 0.22	18	0.35 ± 0.11	13
UK ⁺ / (UK ⁺ +UNa ⁺)	0.22 ± 0.08	19	0.24 ± 0.11	18	0.26 ± 0.06	13
ТТК+G	3.73 ± 1.40	19	3.87 ± 1.34	18	5.06 ± 2.65	13
FE _{Na} ⁺ (%)	1.06 ± 0.26	19	1.05 ± 0.43	18	1.01 ± 0.47	13
FE _K ⁺ (%)	8.44 ± 3.45	19	9.67 ± 5.20	18	9.85 ± 4.59	13
FE _{CL} ⁻ (%)	1.37 ± 0.60	14	1.54 ± 0.54	18	1.52 ± 0.54	12

N - број болесника; Xsr - аритметичка средина; Std - стандардна девијација; Ccr - клиренс ендогенног креатинина; Na⁺ - јон натријума; K⁺ - јон калијума; Cl⁻ - јон хлора; UK⁺ - концентрација K⁺ у мокраћи; UNa⁺ - концентрација Na⁺ у мокраћи; ТТК+G - трансубулски градијент за K⁺; FE_{Na}⁺ - фракциона екскреција Na⁺; FE_K⁺ - фракциона екскреција K⁺; FE_{Cl}⁻ - фракциона екскреција јона хлора

N - number of patients; Xsr - mean value; Std - standard deviation; Ccr - clearance of endogenous creatinine; Na⁺ - sodium ion; K⁺ - potassium ion; Cl⁻ = chloride ion; UK⁺ - concentration of K⁺ ion in urine; UNa⁺ - concentration of Na⁺ ion in urine; ТТК+G - transtubular gradient of K⁺ ions; FE_{Na}⁺ - fractional excretion of Na⁺ ions; FE_K⁺ - fractional excretion of K⁺ ions; FE_{Cl}⁻ - fractional excretion of chloride ions.

група болесника нема статистички значајне разлике у јачини гломерулске филтрације, па се може сматрати да јачина гломерулске филтрације нема статистички значајног утицаја на добијене резултате.

На фракциону екскрецију јона натријума, калијума и хлора утиче и реасорпција јона натријума зависна од хормона, односно секреција јона калијума у дисталним и сабирним тубулима, под утицајем хормона алдостерона [9]. Као параметар реасорпције јона натријума зависне од хормона у дисталним тубулима у клиничким студијама се користи параметар дисталне измене Na⁺/K⁺ [UK⁺/(UK⁺+UNa⁺)] [9]. Хиповолемија је главни узрок активације реасорпције јона натријума зависне од хормона у дисталним тубулима. Код болесника с протеинуријом и клиничким знацима хиповолемије статистички су значајно већи параметри дисталне измене Na⁺/K⁺ него код болесника с протеинуријом и без клиничких знакова хиповолемије [9]. Постоји позитивна статистички значајна повезаност између хиповолемије и концентрације ренина и алдостерона у плазми [9]. Између фракционе екскреције јона натријума (FE_{Na}⁺) и концентрације ренина и алдостерона у плазми постоји негативна статистички значајна повезаност [9].

Сабирни тубул игра главну улогу у нето-екскрецији јона калијума, која зависи од реасорпције јона натријума у дисталном тубулу, канала за јоне калију-

ма на луминалној мембрани ћелија сабирног тубула и степена протока течности кроз тубуле у сегменту кортекса сабирног тубула. У кортексном сегменту сабирног тубула секреција јона калијума је под утицајем хормона алдостерона. У медуларном сегменту сабирног тубула јони калијума се нити реасорбују нити секретују у значајном степену. Као параметар за процену учешћа сабирног тубула у нето-екскрецији јона калијума користи се трансубулски градијент за јоне калијума (ТТК+G), који је најосетљивији показатељ секреције јона калијума у сабирним тубулима и најосетљивији индиректни показатељ делатности тубула зависне од хормона [10].

Имајући у виду да су у студију укључени болесници без клиничких знакова хиповолемије, као и то да између испитиваних група болесника нема статистички значајног компензационог утицаја хормона на процесе транспорта у дисталним и сабирним тубулима (Табела 2), добијени резултати се могу приписати утицају протеинурије на процесе транспорта Na⁺, K⁺ и Cl⁻ у тубулима.

Утврђено је да ET-1 доводи до блокирања Na⁺/K⁺-ATP у епителним ћелијама проксималних тубула [11]. Имајући у виду да протеинурија преко 2,0 g/24h (албумин, трансферин, IgG, HDL) стимулише транскрипцију mRNA за pre-pro-ET-1 у ћелијама проксималних тубула, што за последицу има појачано стварање и лучење ET-1 [11], као и то да ET-1 блокира Na⁺/K⁺-ATP у ћелијама проксималних тубула [12], очекивано је да протеинурија доводи до повећања фракционе екскреције јона натријума. У култури ћелија проксималних тубула човека такође је доказано да ET-1 директно стимулише механизам ко-транспорта Na⁺/PO₄³⁻ и контра-транспорта Na⁺/H⁺ на луминалној мембрани, као и механизам ко-транспорта Na⁺/HCO₃⁻ на базолатералној мембрани и на тај начин повећава реасорпцију Na⁺ [13, 14].

На тај начин се ова два различита утицаја ET-1 на процесе транспорта Na⁺ поништавају, из чега се може закључити да протеинурија нема статистички значајног утицаја на укупни транспорт Na⁺, K⁺ и Cl⁻.

ЗАКЉУЧАК

Протеинурија нема статистички значајног утицаја на укупни транспорт јона натријума, калијума и хлора код болесника с клиренсом ендогенног креатинина већим од 50 mL/min.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tisher CC, Madsen M.K. Anatomy of the Kidney. In: Brenner BM (Ed). The Kidney. Saunders, Philadelphia 1996;3-62.
2. Abbate M, Benigni A, Bertani T et al. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. Nephrol Dial Transplant 1999;14(2):304-12.
3. Burton JC, Harris KP. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1996;27(6):765-75.
4. Burton JC, Walls J. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell. Nephrol Dial Transplant 1996;11(8):1505-7.
5. Nath KA. The tubulointerstitium in progressive renal disease. Kidney Int 1998;54(3):9921.
6. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995;4(4):339-12.
7. D Amico G. The clinical role of proteinuria. Am J Kidney Dis 1991;17(5):48-52.

THE INFLUENCE OF PROTEINURIA ON TUBULAR TRANSPORT OF Na⁺, K⁺, Cl⁻D. PETROVITSH¹, R. OBRENOVITSH², M. POSKURICA¹, B. STOJIMIROVITSH³

1. Department of Urology and Nephrology, Kragujevac Clinical Centre, Kragujevac; 2. Clinical-Biochemical Laboratory, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Functional and structural damages of tubulointerstitium are caused by proteinuria. The aim of this study was to assess the influence of different proteinuria levels on Na⁺, K⁺, Cl⁻ tubular transport. We examined 50 patients (24 males, 26 females), mean age 46.50 ± 13.08 years, with mean creatinine clearance of 87.29 ± 31.17 mL/min. They were separated in three groups, depending on proteinuria value. The first group with proteinuria less than 0.3 g/24h included 19 persons (7 males, 12 females), mean age 45.12 ± 13.28 years, with mean creatinine clearance of 94.27 ± 34.70 mL/min. The second group of 18 patients (8 males, 10 females), mean age 45.39 ± 12.64 years, had proteinuria of 0.3-3.0 g/24h and mean creatinine clearance of 90.07 ± 31.89 mL/min. The third group had proteinuria level higher than 3.0g/24h and mean creatinine clearance of 73.25 ± 20.44 mL/min. It included 13 patients (9 males, 4 females), mean age 50.08 ± 13.73 years. As a parameter of proteinuria influence on tubular transport of Na⁺, K⁺ and Cl⁻, fractional

excretion of these electrolytes, was studied. Student's T test, Mann Whitney U test and χ^2 test were used for statistical analysis. No statistically significant influence of proteinuria was found on Na⁺, K⁺ and Cl⁻ tubular transport.

Key words: Proteinuria, tubular function, fractional excretion of electrolyte. (SRP ARH CELOK LEK).

DEJAN PETROVIĆ
KBC "Kragujevac"
Klinika za urologiju i nefrologiju
Nefrologija
34 000 Kragujevac, Zmaj Jovina 30
Tel.: (034) 370-302
e-mail: aca96@EUnet.yu

8. D' Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular diseases: Its role in the Pprogression of renal damage. Am J Kidney Dis 1995;26(1):124-32.
9. Vande Walle JG, Donckerwolcke RAMG, Wimersma Greidanus TB et al. Renal sodium handling in children with nephrotic relapse: relation to hypovolemic symptoms. Nephrol Dial Transplant 1996;11(11):2202-8.
10. Chacko M, Fordtran SJ, Emmett M. Effect of mineralokorticoid activity on transtubular potassium gradient, urinary [K]/[Na] ratio, and fractional excretion of potassium. Am J Kidney Dis 1998;32(1):47-51.
11. Benigni A, Perico N, Remuzzi G. Research on renal endothelin in pro-

- teinuric nephropathies dictates novel strategies to prevent progression. Curr Opin Nephrol Hypertens 2001;10(1):1-6.
12. Zeidel ML, Brady HR, Kone BC et al. Endothelin, a peptide inhibitor of Na⁺/K⁺-ATPase in intact renal tubular epithelial cells. Am J Physiol 1989;257:1101-7.
13. Benigni A. Defining the role of endothelins in renal pathophysiology on the basis of selective and nonselective endothelin receptor antagonist studies. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995;4(4):349-52.
14. Kohan DE. Endothelins in the normal and diseased kidney. Am J Kidney Dis 1997;29(1):2-26.

Рукопис је достављен уредништву 6. III 2001. године

ПОРЕМЕЋАЈ ДИФУЗИЈЕ ГАСОВА У ПЛУЋИМА У ЦИРОЗИ ЈЕТРЕ

Ђорђе ЂУЛАФИЋ¹, Мирјана ПЕРИШИЋ¹, Предраг РЕБИЋ²

1. Институт за дигестивне болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије

КРАТАК САДРЖАЈ: Патогенетски механизми за смањење дифузионог капацитета гасова у плућима у току хроничних обољења јетре су вишеструки, укључујући вентилационо-перфузиони дисбаланс у плућима, дифузне интерстицијумске болести плућа и редуковано транзитно време еритроцита у хиперперфундованим подручјима плућа. У нашој студији мерили смо колико неадекватна перфузија плућа и интрапулмонална васкуларна дилатација утичу на настанак поремећаја дифузије гасова у плућима у цирози јетре. Испитивано је 50 болесника с цирозом јетре у периоду 1997-2000. године. У одређивању степена инсуфицијенције јетре користили смо опште прихваћену Чајлдову (*Child*) класификацију у три стадијума (A, B и C). Тестови функције плућа су обухватили анализу респирационих гасова у артеријској крви, тестове вентилације плућа и мерење параметара дифузије гасова у плућима. Трансфер-фактор гасова у плућима (TL_{CO}) био је снижен код 27 (54 посто) болесника, а такође снижен коефицијент трансфер-фактора плућа (K_{CO}) код 33 (66 посто) болесника. Рестрикционе вентилационе сметње у плућима откривене су код 14 (28 посто) болесника. Смањен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид је веома чест функционални поремећај у цирози јетре. Диспропорционо више снижен трансфер-фактор плућа у односу на рестриктивне вентилационе поремећаје указује да је поремећај дифузије гасова у плућима превасходно условљен неадекватном перфузијом плућа.

Кључне речи: цироза јетре, трансфер-фактор плућа, поремећај дифузије гасова у плућима. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Не постоји јединствено мишљење о патогенези и инциденцији поремећаја дифузије гасова у плућима у обољењима јетре. Сматра се да су механизми патогенезе одговорни за смањен дифузиони капацитет плућа у хроничним обољењима јетре вишеструки, укључујући вентилационо-перфузиони дисбаланс, дифузне болести интерстицијума плућа и редуковано транзитно време еритроцита у капиларима хиперперфундованих подручја плућа [1].

Значај поремећене дифузије гасова у настанку хипоксемије код болесника с хроничним обољењем јетре први су истакли Ђеновези (*Genovesi*) и сарадници 1976. године [2]. Функционим тестовима плућа регистровани су нормалне волумене плућа, знатну редукцију дифузионог капацитета плућа за угљен-моноксид, хипоксемију ($PaO_2 = 6,5 \text{ kPa}$) и фракцију десно-левог шанта крви од 33 посто минутног волумена срца (процењена методом удисања чистог кисеоника). У приказаном случају ови аутори су указали на дискрепанцију између величине фракције шанта крви и степена хипоксемије, што објашњавају порастом дифузије молекула кисеоника у дилатисаним крвним судовима плућа током удисања чистог кисеоника.

У новијим студијама, у којима је проучаван одговор на удисање чистог кисеоника, код болесника с цирозом јетре и портном хипертензијом потврђена су првобитна схватања Ђеновезија и сарадника, а описана појава је названа "дифузионо-перфузиони дефект" или "алвеолно-капиларни дисеквилибријум кисеоника" [3].

У нормалним плућима ваздух је одвојен од еритроцита низом мембрана укупне дебљине мање од $1 \mu\text{m}$. Транзитно време еритроцита при проласку кроз

сегмент капилара крвотока плућа током мировања приближно износи 0,7-0,9 секунди. Еритроцити узид крвног суда, близу мембране алвеола, брзо се сатуришу кисеоником током дифузије, за разлику од еритроцита у средишту крвног суда, који примају кисеоник спорије. Уколико су капиларни крвни судови дилатисани ова разлика у сатурацији еритроцита кисеоником постаје знатно израженија. Удисањем стопроцентног кисеоника парцијални притисак кисеоника у алвеолама постаје висок и достиже приближно 88 kPa . Високом концентрацијом инхалисаног кисеоника успоставља се адекватна дифузија молекула кисеоника кроз дилатисане плућне крвне судове, што доводи до боље оксигенације хемоглобина и пораста парцијалног притиска кисеоника у крви [4] (Схема 1).

ЦИЉ РАДА

У нашој студији желели смо да испитамо колико неадекватна перфузија плућа и дилатација крвних су-

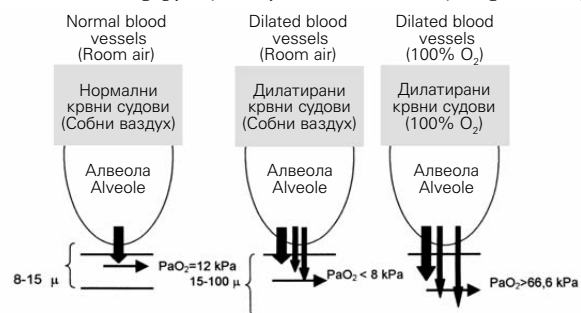


СХЕМА 1. Дилатација крвних судова у плућима у хепатопулмоналном синдрому

SCHEME 1. Intrapulmonary vascular dilatation in hepatopulmonary syndrome

дова у плућима утичу на појаву поремећаја дифузије гасова у плућима код болесника с цирозом јетре. Један од циљева наше студије био је и откривање корелационих односа између поремећаја дифузије гасова у плућима и степена инсуфицијенције јетре, одређене Чајлдовом класификацијом.

МЕТОД РАДА

У студији спроведеној у периоду 1997-2000. године обухваћено је 50 болесника с цирозом јетре, који су испитивани и лечени на Клиници за хепатологију и гастроентерологију Клиничког центра Србије у Београду. Предуслов овог испитивања био је да је цироза јетре болесницима дијагностикована као основна болест.

Најпре су извршена функциона и морфолошка испитивања јетре, заснована на подацима добијеним анамнезом, физикалним прегледом болесника, лабораторијским тестовима и хистопатолошким дијагностиком. Функциона испитивања обухватила су тестове интегритета хепатоцита, тестове билијарне екскреције и синтетских капацитета јетре, и специфичне (етиолошке) тестове. Биопсија јетре је изведена пункцијом помоћу Менгинијеве (*Menghini*) игле, промера 1,4 mm. У одређивању степена инсуфицијенције јетре користили смо опште прихваћену Чајлдову (*Child*) класификацију у три стадијума, А, В и С.

Узимање узорака артеријске крви за анализу гасова (уређајем *Blood Gas Manager 1312, Instrumental Laboratories*) чинили смо у лежећем положају и у седећем положају болесника, у оба положаја током удисања собног ваздуха и после 15 минута удисања хипероксичне смесе. Предвиђене притиске кисеоника у узорку артеријске крви (P_{aO_2}) израчунавали смо помоћу Сорбинијевог обрасца ($P_{aO_2} = 103,5 \pm 0,42 \times \text{године старости}$) [5].

Алвеолно-артеријски градијент кисеоника израчунавали смо на основу обрасца: $P_{aO_2} = (713) P_{iO_2} - P_{aCO_2}/R$ (0,8), при чему је P_{aO_2} алвеолно-артеријски градијент, P_{iO_2} парцијални притисак удисаног кисеоника. За горњу границу нормалног опсега узели смо притисак 2,67 kPa [6].

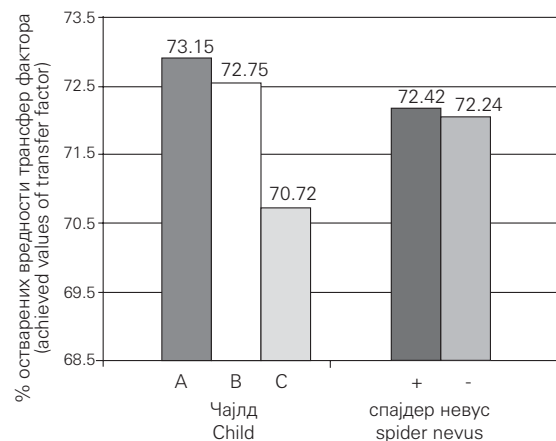
Тестовима плућне функције мерили смо трансфер-фактор плућа (TL_{CO}) и коефицијент трансфер-фактора (K_{CO}), као показатеље стања алвеолно-капиларне дифузије гасова у плућима. Параметре дифузије гасова у плућима мерили смо угљен-моноксидом, методом једног удаха (уређај *Transferscreen II, Jagger*). Доњу границу нормалног опсега за трансфер-фактор детерминисали смо математичким путем, тако што смо од предвиђеног TL_{CO} одузели 1,64 стандардну девијацију (SD за мушкарце 1,41, SD за жене 1,17).

Предвиђен TL_{CO} рачунали смо на основу стандарда усвојених 1993. године (предвиђени TL_{CO} : за мушкарце = $11,11 \times \text{висина тела у метрима} - 0,066 \times \text{године старости} - 6,03$; за жене = $8,18 \times \text{висина тела у метрима} - 0,049 \times \text{године старости} - 2,74$) [7].

Спирометријом смо испитивали статичке волумене и капацитете плућа (витални капацитет, форсирани витални капацитет и форсирани експираторски волумен у првом секунду) (уређај *Pneumoscreen II, Jagger*).

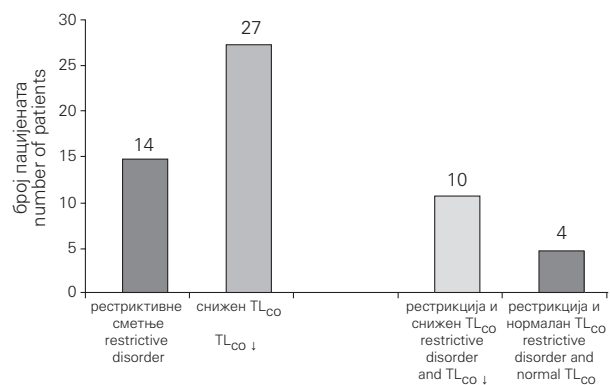
Телесном плетисмографијом мерили смо тотални капацитет плућа, торакални гасни волумен, резидуални волумен и отпоре струјању ваздуха у дисајним путевима (уређај *Bodyscreen II, Jagger*).

Рестрикционе сметње вентилације плућа дефинисали смо на основу спирометријских параметара: VC, Тифноов индекс ($100 \times FEV_1/VC$), и TLC_{CO} . Доња граница нормалног опсега детерминисана је као предвиђена величина, умањена за 1,64 стандардне девијације (мушкарци: SD за FVC = 0,61, SD за TLC = 0,70 и за Tiffeneau SD = 7,17; жене: SD за FVC = 0,43, SD за TLC = 0,60 и за тест Тифноа SD = 6,51) [8].



ГРАФИКОН 1. Трансфер-фактор плућа (TL_{CO}) у подгрупама болесника

GRAPH 1. Transfer factor (TL_{CO}) in groups of patients



ГРАФИКОН 2. Однос дифузионих и рестрикционих поремећаја у плућима

GRAPH 2. Relationship between diffusion and restrictive disorders of the lung

РЕЗУЛТАТИ

Трансфер-фактор плућа (TL_{CO}) је био снижен код 27 (54 посто) болесника, а коефицијент трансфер-фактора (K_{CO}) такође снижен код 33 (66 посто) болесника.

У групи А (по Чајлду) ($n = 16$) аритметичка средина TL_{CO} је била 7,27 (73 посто), у групи В ($n = 20$) 6,98 (73 посто), а у групи С ($n = 14$) 6,65 (71 посто) (Графикон 1). Упоредба резултата група А, В и С помоћу те-теста доказали смо да разлике у појави снижених трансфер-фактора између групе С и група А и В нису статистички значајне ($p = 0,74$ и $p = 0,75$). У групи болесника са спајдер-невусима ($n = 19$) аритметичка средина TL_{CO} је била 7,24 (72 посто), док је у групи без спајдер-невуса ($n = 31$) 6,86 (72 посто). Резултат те-теста показао је да разлика између ове две групе није статистички значајна ($p = 0,52$).

Рестрикционе вентилационе сметње у плућима су откривене код укупно 14 (28 посто) болесника (Графикон 2), а снижен трансфер-фактор (TL_{CO}) код 27 (54 посто) болесника.

Код десет болесника с рестрикционим вентилационим сметњама у плућима (20 посто) истовремено је био снижен трансфер-фактор плућа и снижен коефицијент трансфер-фактора. Изоловане рестрикционе

вентилационе сметње с нормалним трансфер-фактором и коефицијентом трансфер-фактора биле су код четири (8 посто) болесника.

Поређењем резултата групе болесника с рестрикционим вентилационим сметњама у плућима и групе са сниженим трансфер-фактором статистички (тест хи-квадрат) смо доказали значајно већу инциденцију поремећаја дифузије гасова у плућима у односу на рестрикционе сметње ($p = 0,0082$).

Повећан алвеолно-артеријски градијент (преко $2,67 \text{ kPa}$) у лежећем положају болесника био је код 29 (58 посто) болесника, а у седећем положају код 24 (48 посто).

Повећан алвеолно-артеријски градијент и нормалан трансфер-фактор је био код 11 болесника, а повећан алвеолно-артеријски градијент али смањен трансфер-фактор код 14 (тест хи-квадрат је показао да разлика између повећаног алвеолно-артеријског градијента и поремећаја дифузије гасова у плућима није статистички значајна: $p = 0,62$).

ДИСКУСИЈА

Нема јединственог мишљења о инциденцији поремећаја дифузије гасова у плућима у обољењима јетре.

Робин и сарадници [9] 1982. године налазе патолошку дифузију код само 20 посто болесника с цирозом јетре и сматрају да је поремећај дифузије изазван редукованим транзитним временом еритроцита у хиперперфунованим подручјима плућа.

Мелот и сарадници [10] 1989. године објављују студију у којој нити код једног болесника с цирозом јетре и хипоксемијом ($\text{PaO}_2 = 9,2 \text{ kPa}$) није био снижен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид. Насупрот овом саопштењу, Едел (*Edell*) и сарадници [11] су описали снижен дифузиони капацитет код 60 посто болесника с цирозом јетре и сугерисали да се компонента патолошке дифузије гасова у плућима мора сматрати као додатни патогенезни фактор у настанку хипоксемије. Хурани (*Hourani*) и сарадници [1] уочавају да је код 116 болесника, предвиђених за трансплантацију јетре, најчешћи функциони поремећај био смањен дифузиони капацитет, који је доказан код 60 (52 посто) болесника. Кровка (*Krowka*) и сарадници [12] 1992. године саопштавају резултате проспективне студије којом је обухваћено 95 болесника с цирозом јетре, укључених у трансплантациони програм Клинике Мејо. Код болесника с цирозом јетре у стадијуму С (по Чајлду) дифузиони капацитет је био снижен. Управо код ових болесника после трансплантације јетре настало је драматично побољшање дифузионог капацитета у плућима.

У нашој студији снижен трансфер-фактор је био код 27 (54 посто) болесника, а снижен коефицијент трансфер-фактора код 33 (66 посто). Висока инциденција поремећаја дифузије гасова у плућима у складу је с налазима Хуранија и сарадника из 1991. године и Кровка и сарадника из 1992. године. На основу тога можемо закључити да је смањен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид веома чест поремећај функције плућа код болесника с цирозом јетре и портном хипертензијом.

Поређењем резултата група А, В и С (по Чајлду) доказали смо да разлика у појави сниженог трансфер-фактора између групе С и група А и В није статистички значајна, што указује да степен инсуфицијенције јетре, одређен по Чајлдовој класификацији, не корелише са сниженим дифузионим капацитетом.

Више аутора истиче да је код болесника с кутаним спајдер-невусима већа системска и плућна вазодилатација, с израженијим поремећајима оксигенације, што сугерише да су кутани спајдер-невуси важан клинички знак интрапулмоналне васкуларне дилатације [13, 14].

У нашој студији у групи болесника са спајдер-невусима ($n = 19$) аритметичка средина TL_{CO} је износила 7,24 (72 посто), док је у групи без спајдер-невуса била 6,86 (72 посто). Разлика између ове две групе није била статистички значајна, што указује да не постоји корелација између кутаних спајдер-невуса, као клиничке манифестације, и сниженог дифузионог капацитета плућа.

У неколико студија је описан различит степен рестрикционих вентилационих поремећаја, с диспропорционо већом редукцијом TL_{CO} [1, 15, 16].

У нашој студији трансфер-фактор је био снижен код 27 (54 посто) болесника, а с рестрикционим вентилационим поремећајима било је 14 (28 посто) болесника. Истовремено снижен трансфер-фактор и рестрикциони вентилациони поремећаји дијагностиковани су код 10 (20 посто) болесника, док су код четири (8 посто) болесника откривени изоловани рестрикциони вентилациони поремећаји с нормалним трансфер-фактором плућа.

Поређењем групе болесника с рестрикционим вентилационим поремећајим и групе са сниженим трансфер-фактором, статистички смо доказали значајно већу разлику у поремећају дифузије гасова у плућима у односу на рестрикционе поремећаје, што је у складу с претходним саопштењима.

Хурани и сарадници су 1991. године описали да је у групи од 116 болесника с цирозом јетре код 15 посто дијагностиковано изоловано снижен дифузиони капацитет плућа. Аутори сматрају да овај изоловано снижен капацитет може бити последица плућних спајдера или интрапулмоналне васкуларне дилатације. Повећан волумен плазме у капиларима и дилатација капилара у алвеолама доводе до повећања дистанције за дифузију гасова, што представља основни механизам поремећаја трансфера угљен-моноксида и кисеоника у обољењима јетре. Смањен дифузиони капацитет плућа код нормално оксигенисаних особа такође се може објаснити и интрапулмоналном васкуларном дилатацијом, односно супклиничким интрапулмоналним венско-артеријским шантовима. Значајно је да код 40 посто болесника из ове студије, код којих су постојали поремећаји дифузије гасова у плућима, није дијагностикован повећан алвеолно-артеријски градијент кисеоника. Резултати указују да TL_{CO} може бити сензитивнији индикатор дилатације крвних судова у плућима него повећан алвеолно-артеријски градијент кисеоника [1].

DIFFUSION DISORDER IN LIVER CIRRHOSIS

DJ.TSHULAFITSH¹, M.PERISHITSH¹, P.REBITSH²

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

There is no consensus on the pathogenesis and incidence of diffusion disorder in chronic liver diseases. It is supposed that the pathogenic mechanisms responsible for the reduction of diffusion capacity in liver diseases are multifactorial, including: ventilation-perfusion mismatching, diffuse interstitial pulmonary diseases and reduced transitory time in hyperperfused lung areas [1]. The increase of diffusion of oxygen molecules within dilated blood vessels during the inspiration of 100% O₂ in patients with liver cirrhosis is called "diffusion-perfusion defect" or "alveolar-capillary oxygen disequilibrium" [3].

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to determine how the inadequate pulmonary perfusion and intrapulmonary vascular dilatation affect the diffusion disorder in liver cirrhosis. One of the aims was to establish the correlative relations between diffusion disorder and cirrhosis grade according to Child classification.

METHOD

The study was performed over the period 1997-2000, including 50 patients with liver cirrhosis. They were diagnosed and treated at the Department of Hepatology and Gastroenterology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade. Functional and morphological studies were based on the laboratory tests of liver function and histopathologic findings. The grade of liver insufficiency (A, B or C) was determined according to Child-Pugh score. The alveolar-arterial gradient was calculated from the gas analysis in the arterial blood, in supine and sitting position, in conditions of room air breathing and 100% oxygen. Diffusion parameters were measured by method of single inspiration of carbon monoxide. Spirometry and body plethysmography were used for determination of ventilatory disorders.

RESULTS

The reduced transfer factor (TLco) was recorded in 27 (54%) patients, while reduced transfer coefficient (Kco) was found in 33 (66%) patients. The mean TLco value was 7.27 (73%) in Child group A (n = 16); 6.98 (73%) in Child B group (n = 20); 6.65 (71%) in Child C group (n = 14). The comparison of these values in Child A, B and C groups by t-test showed no statistically significant difference (p > 0.05). The mean value of TLco was 7.24 (73%) in patients with spider naevi (n = 19), and 6.86 (72%) in patients without spiders (n = 31), without statistically significant difference among these mean values (t-test, p = 0.52). The restrictive ventilation disorders were present in 14 (28%) patients, while the reduced transfer factor was found in 27 (54%) patients. The incidences of restrictive ventilatory disorders and reduced transfer factor were

compared (χ^2 -test). The incidence of TLco, decrease was more significant than the incidence of restrictive disorders (p = 0.0082). The elevated alveolar-arterial gradient was present in 29 (58%) patients. No significant difference was found between alveolar-arterial gradient and diffusion disorders (χ^2 -test, p = 0.62).

DISCUSSION

There is no consensus on the incidence of diffusion disorder in chronic liver diseases. Robin et al. 1982 reported that only 20% of patients with liver cirrhosis had pathological diffusion, presuming that it was induced by reduction of transit time in hyperperfused lung regions [8]. Hourani et al. 1991 reported that the most frequent functional disorder was TLco decrease (52%) in the group of 116 patients planned for liver transplantation [1]. Krowka et al. 1992 found the lowest values of diffusion capacity in patients with Child C grade of liver cirrhosis [11]. Our results confirm the high incidence (54%) of diffusion disorder in liver cirrhosis, but the grade of liver insufficiency (Child score) does not correlate with the reduction of diffusion capacity.

Several studies have reported various degrees of restrictive ventilatory disorders, with disproportionately higher reduction of TLco [1, 14, 15]. Our results confirm the higher incidence of diffusion disorder compared to restrictive disorders. Recent studies report that the isolated reduction of TLco is caused mainly by the intrapulmonary vascular dilatation, but the other factors also play the role (diffuse interstitial lung diseases without restrictive disorders in early stages, the passage through nonventilated alveoli, i.e. ventilatory perfusion mismatching and/or the other pulmonary vascular diseases) [16].

CONCLUSION

The impairment of diffusion capacity is a very common functional disorder in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Disproportionately, higher reduction of the transfer factor compared to restrictive ventilatory disorder, suggests that diffusion disorder is primarily induced by inadequate pulmonary perfusion. The isolated reduction of the transfer factor cannot be only explained in each case by intrapulmonary vascular dilatation.

Key words: Lung transfer factor, liver cirrhosis. (SRP ARH CELOK LEK).

DORĐE ĆULAFIĆ

11 000 Beograd, Mirijevski venac 49

Tel.: 011/3428020

e-mail: dculafic@Eunet.yu

Кровка (*Krowka*) и Кортесе (*Cortese*) [17] 1994. године наводе да у настанку изоловано смањеног TL_{CO} , осим дилатације крвних судова у плућима, учествују и други патогенезни механизми, као што су дифузне болести интерстицијума плућа, које у раној фази не доводе до рестрикционих поремећаја, затим проток крви кроз невентилисане алвеоле, односно вентилационо-перфузиони дисбаланс и/или друге плућне васкуларне болести.

У нашој студији изоловано снижен TL_{CO} је дијагностикован код 17 (34 посто) болесника, повишен алвеолно-артеријски градијент с нормалним трансфер-фактором код 11, док је повишен алвеолно-артеријски градијент и снижен трансфер фактор дијагностикован код 14 болесника. Поређењем резултата ове две групе разлика није била статистички значајна, што указује да се изоловано снижен TL_{CO} не може објаснити само дилатацијом крвних судова у плућима.

ЗАКЉУЧАК

Смањен дифузиони капацитет плућа за угљен-моноксид веома је чест поремећај функције плућа код болесника с цирозом јетре и портном хипертензијом. Диспропорционо више снижен трансфер-фактор у односу на рестрикционе поремећаје вентилације плућа указује да је поремећај дифузије гасова у плућима превасходно условљен неадекватном перфузијом плућа. Изоловано снижен трансфер-фактор не може се објаснити у сваком поједином случају само дилатацијом крвних судова у плућима.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Hourani JM, Bellamy PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991;90:693-70.
2. Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radio nuclide method to evaluate hypoxaemia caused by abnormal alveolar vessels. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:59-65.
3. Krowka MJ. Clinical management of hepatopulmonary syndrome. *Seminars Liver Dis* 1993;4:414-22.
4. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxaemia associated with liver disease: Mayo Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clinic Proc* 1987;62:164-73.
5. Sorbini CA, Grassi V, Salinas E, Muiesan G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 1968;25:3-13.
6. Pack AI, Fishman A. Overall gas exchange including venous admixture. In: *Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw Hill 1980;1778-85.
7. Cotes JE. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Europ Respir J* 1993;6:5-40.
8. Quanjer PH. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Europ Resp J* 1993;6:5-40.
9. Robin ED, Horn B, Goris ML. Detection, quantitation, and pathophysiology of lung "spiders". *Chest* 1982;81:357-63.
10. Melor C, Naeije R, Dechamps P, Hallemans R, Lejune P. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxaemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:632-40.
11. Edell ES, Cortese DA, Krowka MJ, Rehder K. Severe hypoxaemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1631-5.
12. Krowka MJ, Dickson ER, Wiesner RH, Krom RA, Atkinson B, Cortese DA. A prospective study of pulmonary function and gas exchange following liver transplantation. *Chest* 1992;102:1161-6.
13. Andrivet P, Candranel J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. *Chest* 1993;103:500-7.
14. Mal H, Brugiere O, Durand F, Fartoukh M, Cohen-Solal A, Fournier M. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatology* 1999;31:360-4.
15. Berkowitz KA, Butensky MS, Smith RL. Pulmonary function changes after large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:905-7.
16. Chao Y, Wang SS, Lee SD, Shiao GM, Chang HI, Chang SC. Effects of large volume paracentesis on pulmonary function in patients with cirrhosis and tense ascites. *J Hepatol* 1994;20:101-5.
17. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994;105:1528-37.

УСПОРАВАЊЕ ПРОГРЕСИЈЕ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ БУБРЕГА КАПТОПРИЛОМ КОД ПАЦОВА СА СПОНТАНОМ АРТЕРИЈСКОМ ХИПЕРТЕНЗИЈОМ И АДРИАМИЦИНСКОМ НЕФРОПАТИЈОМ

Дијана Б. ЈОВАНОВИЋ¹, Ђурђица ЈОВОВИЋ², Јасмина ВАРАГИЋ²,

Јован ДИМИТРИЈЕВИЋ¹, Зорица ДРАГОЈЛОВИЋ³, Љубица БУКАНОВИЋ¹

1. Нефролошка Клиника Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за медицинска истраживања, Београд 3. Медицинска биохемија Клиничког центра Србије, Београд;

КРАТАК САДРЖАЈ: Утицај артеријске хипертензије на прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега описан је у бројним експерименталним и клиничким студијама. Самим тим, утицај различитих антихипертензивних лекова ка регулисању притиска крви и успоравању прогресије хроничне инсуфицијенције бубрега још увек је предмет расправа и неслагања многих научника. Циљ овог рада био је да се испита утицај каптоприла на клиничке, биохемијске и морфолошке промене код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом и нефропатијом изазваном адриамицином. Шездесет и девет женки пацова са спонтаном артеријском хипертензијом (старе 24 недеље) сврстане су у три групе: 1. контролна група - 12; 2. група с нефропатијом изазваном адриамицином - 27 са спонтаном артеријском хипертензијом која је третирана адриамицином (2 mg/kg i.v. два пута у 20 дана); 3. група с нефропатијом изазваном адриамицином - група С: 30 са спонтаном артеријском хипертензијом третирана адриамицином и каптоприлом (60 mg/kg дневно). Систолни притисак крви мерен је на две недеље, а анализе серума и урина на почетку студије и у 6-ој, 12. и 18. недељи после друге инјекције адриамицина. Животиње су жртвоване 6-е, 12. и 18. недеље од почетка третирања каптоприлом. Патоморфолошке промене приказане су семиквантитативно израчунавањем индекса гломерула, васкуларног индекса, као и индекса фиброзе интерстицијума и инфилтрације, и атрофије тубула. Каптоприл је нормализовао системски притисак крви, али није смањио протеинурију код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом. Уреја и креатинин у серуму прогресивно су расли у свим испитиваним групама пацова, али брже код пацова који су третирани адриамицином. Клиренс креатинина најбрже је опадао у групи код пацова с нефропатијом изазваном адриамицином. Каптоприл смањује промене у гломерулима код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом и нефропатијом изазваном адриамицином с високом статистичком значајношћу у 18-ој недељи студије. Промене у интерстицијуму код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом који су третирани адриамицином увећавају се у току огледа, али статистички значајно спорије у свим недељама студије у групи пацова с нефропатијом изазваном адриамицином (група С). Каптоприл није утицао на промене у тубулима код ових животиња.

Кључне речи: бубрег, хронична инсуфицијенција, пацови са спонтаном хипертензијом, адриамицинска нефропатија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Утицај артеријске хипертензије ка прогресији хроничне инсуфицијенције бубрега описали су још 1914. године Фолхард и Фар (*Volhard и Fahr*) [1], касније 1940. године Риц (*Ritz*) и сарадници [2], а затим се у многим студијама описује утицај различитих антихипертензивних лекова ка регулисању притиска крви и успоравању прогресије хроничне инсуфицијенције бубрега. Бројне експерименталне и клиничке студије посебно наглашавају да инхибитори конвертирајућег ензима ангиотензина као лекови регулишу како гломерулску, тако и системску артеријску хипертензију, док је њихово дејство ка успоравању прогресије хроничне инсуфицијенције бубрега још увек предмет расправа и неслагања многих научника [2-14].

Циљ ове студије био је да се испита дејство каптоприла на клиничке, биохемијске и морфолошке промене код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом и нефропатијом изазваном адриамицином.

МЕТОД РАДА

Експерименталне животиње

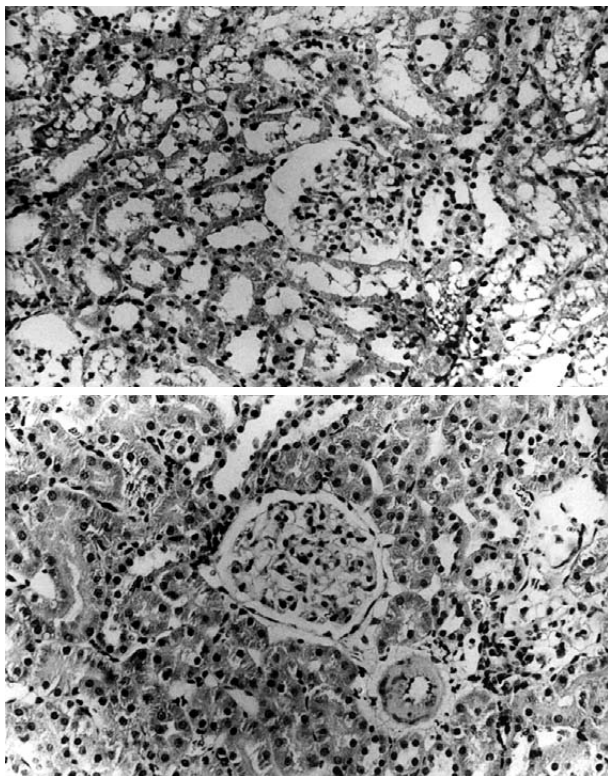
У студији су коришћене женке пацова, старе 24 недеље, са спонтаном артеријском хипертензијом (СХР), тежине око 200 g, одгојене у Институту за медицинска истраживања у Београду. Пацови за овај рад одабрани су из шеснаесте и седмаесте генерације потомака оригиналних пацова овог соја, добијених од *Tanconic Farms, Germantown, N.Y., USA*.

Животиње су храњене стандардном храном за лабораторијске пацове (Ветеринарски завод, Земун) и текућом (водоводском) водом. Укупно је обрађено 69 животиња које су сврстане у следеће групе: контролну групу чинило је 12 пацова са спонтаном артеријском хипертензијом који су користили текућу воду за пиће. Преосталих 57 животиња добиле су 2 mg/kg адриамицина у феморалну вену, два пута у размаку од 20 дана. После друге инјекције животиње су подељене у две групе: адриамицинску групу од 27 животиња, које су добијале чесмену воду за пиће, и адриамицин-каптоприлску групу од 30 животиња, које су добијале каптоприл растворен у води за пиће (1 g/L). Рачунајући на просечни унос воде, доза каптоприла је била 60 mg/kg .

Животиње су испитиване до 18-е недеље после друге инјекције адриамицина (укупно 22 недеље). Систолни притисак крви мерен је на две недеље током испитивања. Притисак је регистрован у артерији у репу неанестезисаних пацова, модификацијом метода Мајстрело (*Maistrello*) и Мачера (*Matscher*) [15], из 1969. године, употребом гумене манжетне. У следећим недељама, 4-ој, 6, 12. и 18. животиње су стављане у тзв. метаболичке кавезе у којима је скупљан урин, испод парафинског уља, у току 24 сата. Узорци крви узимани су пункцијом срца код пацова анестезисаних етром, управо после завршетка скупљања мокраће. Мерење концентрације уреје и креатинина у серуму и урину, и протеина у урину и то: уреја у серуму и урину испитивана је ензимским методом (уреаза/глутамат-дехидрогеназа); креатинин у серуму и урину Џефевом реакцијом; протеини у урину методом *Coomassie brilliant blue*.

Морфолошке студије

Пацови су жртвовани у 6-ој, 12. и 18. недељи после друге инјекције адриамицина, и оба бубрега су стављана у неутрални, пуферовани, формалински раствор (10-процентни). После фиксације, ткиво је укупљено у парафин и сечено на дебљину од 4 mm. После тога су примењена следећа хистохемијска бојења: хематоксилин-еозин, *Periodic acid Schiff* (PAS), *Trichrom Masson* и *Silver methanamin* по Џонсу. Хистолошке препарате испитивао је светлосним



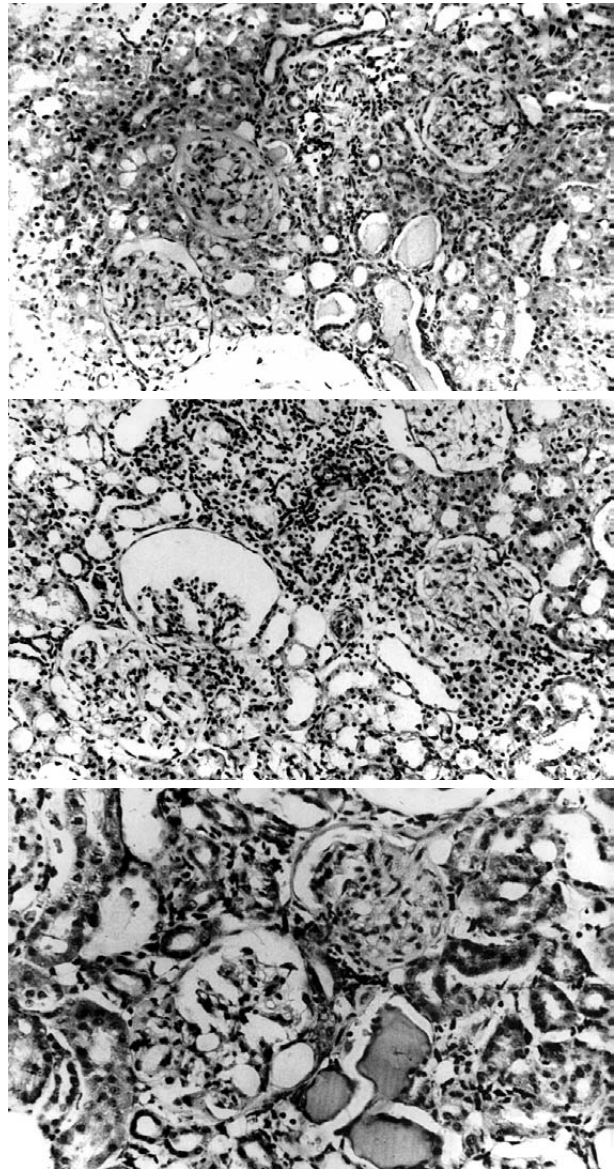
СЛИКА 1: Патохистолошке промене код СХР

а) Нормоцелулни гломерул са благом дилатацијом лумена појединих капилара који садрже ретке елементе ћелија крви; појединачна дегенерација и некроза епителијалних ћелија тубула (хематоксилин-еозин; 150 x); б) Гломерули показују минималне промене са благим задебљањем матрикса мезангијума; сужен лумен мање артерије услед хијалинозе зида (пролиферација интимае и медије) (хематоксилин-еозин; 150 x)

FIGURE 1. Pathohistological changes in SHR:

a) Normocellular glomeruli with moderate lumen dilatation of some capillaries containing rare blood elements; degeneration and necrosis of individual epithelial cells (Haematoxylin eosin; 150 x); b) The glomeruli show minor changes with slight widening of the mesangial stalk region; narrowed lumen of arterial blood vessel with hyalinosis of arterial wall (proliferation of intima and media) (Haematoxylin eosin; 150 x)

микроскопом патолог, који претходно није имао увид у групе пацова. На сваком хистолошком препарату прегледано је најмање 60 гломерула, а семиквантитативни резултат је коришћен за процену како промена у гломерулима, тако и промена у крвним судовима, тубулима и интерстицијуму на следећи начин: индекс гломерула одређиван је према методу Кусумото и сарадника [16], према коме је сваки гломерул класификован у једну од четири категорије, означене



СЛИКА 2. Патохистолошке промене код АДР СХР:

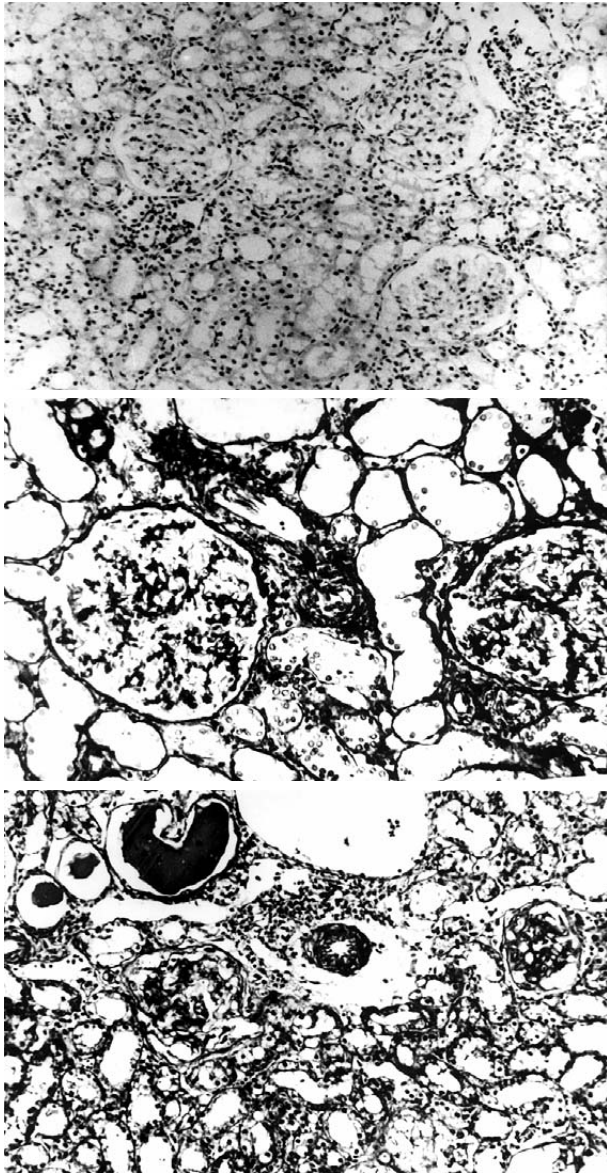
а) Слабо изражена хиперцелуларност гломерула са благом фокусном фиброзом и мононуклеарном инфилтрацијом ћелијама; понеки крвни судови са благом пролиферацијом интимае и медије (хематоксилин-еозин; 150 x); б) Пролиферација морфолошких елемената зида артериола око којих је изражен мононуклеарни целулни инфилтрат (хематоксилин-еозин; 200 x); в) Гломерули показују сегментну пролиферацију и фибрилне крешчендо-формације; фокусна дилатација тубула и некроза епителних ћелија садржајем протеина у лумену (хематоксилин-еозин; 200 x)

FIGURE 2. Pathohistological changes in ADR SHR:

a) Slight glomerular hypercellularity with moderate focal fibrosis and mononuclear cellular infiltration; some blood vessels have mild proliferation of intima and media (Haematoxylin eosin; 150 x); b) Proliferation of arterial wall elements surrounded with mononuclear cells (Haematoxylin eosin; 200 x); c) The glomeruli show segmental proliferation and increased fibrillar matrix of a tuft adherent to a fibrocellular crescent; focal tubular dilatation and epithelial necrosis with protein staph in lumen (Haematoxylin eosin; 200 x)

одговарајућим индексом: нула - непромењен гломерул; два - гломерул са сегментном склерозом која обухвата мање од 20 посто мезангијума; пет - гломерул са 20-50 посто склерозе мезангијума; десет - потпуно склерозован гломерул. Просечан индекс гломерула је сматран као индекс гломерула за тај препарат.

Васкуларни индекс је одређиван према методу Бадер-Мајер [17]. Промене у зидовима артериола класификоване



СЛИКА 3. Патохистолошке промене код ADR-C SHR:

a) Гломерули са благо повећаним матрикса мезангијума; слабо изражена фиброза и мононуклеарна целуларна инфилтрација у интерстицијуму (хематоксилин-еозин; 150 $\times$); b) Умерено изражен мезангијски матрикс са пролиферацијом мезангијских ћелија гломерула; крвни судови суженог лумена са пролиферацијом интимае и медије и благом склерозом (сребро-метанамин - Jones; 300 $\times$); c) Гломерулска хиперцелуларност са увећањем мезангијског матрикса; фокусна дилатација тубула са протеинским садржајем у лумену; сужен лумен интерлобуларне артерије са значајном склерозом (Trichrom Masson; 150 $\times$).

FIGURE 3: Pathohistological changes in ADR-C SHR:

a) Glomeruli with slight increase of mesangial matrix; slight interstitial fibrosis and mononuclear cellular infiltrations (Haematoxylin eosin; 150 $\times$); b) Moderate proliferation of mesangial matrix with proliferation of mesangial glomerular cells; blood vessels with narrowed lumen and proliferation of intima and media with mild sclerosis (Silver methanamine - Jones; 300 $\times$); c) Glomerular hypercellularity with proliferation of mesangial matrix; focal tubular dilatation with protein staph in lumen; narrowed lumen of interlobular artery with marked sclerosis (Trichrom Masson; 150 $\times$).

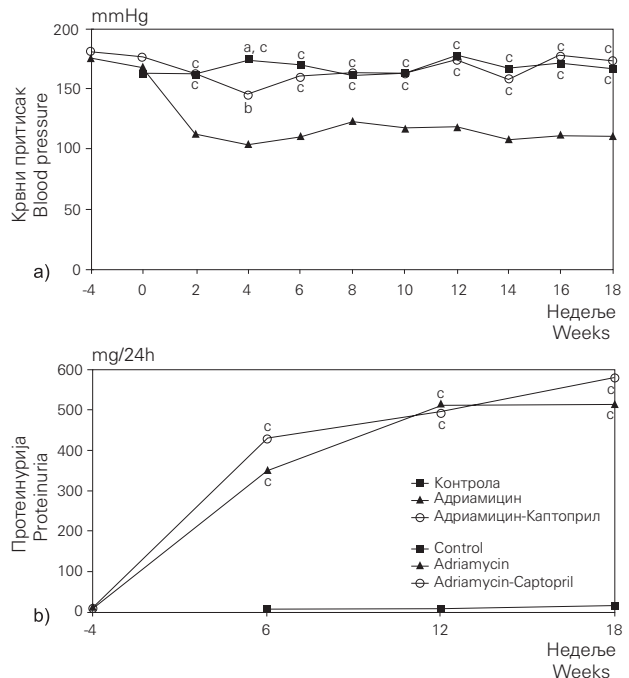
су у четири степена: први - непромењени крвни судови; други - крвни судови са мање од 50 посто хијалинозе зида; трећи - крвни судови са хијалинозом зида преко 50 посто, а мањом од 100 посто; четврти - крвни судови са хијалинозом целог зида и суженим луменом. Просечан индекс добијен је сабирањем производа броја крвних судова са одговарајућим индексом и дељењем одговарајућим бројем крвних судова. Добијени просечни резултат сматран је васкуларним индексом за тај препарат.

Промене у тубулоинтерстицијуму семиквантитативно су представљене индексима фиброзе интерстицијума, инфилтрације интерстицијума и атрофије тубула [18]. Фиброза интерстицијума класификована је у четири степена: нула - непромењен интерстицијум; два - фиброза интерстицијума мања од 20 посто у видном пољу; пет - фиброза интерстицијума већа од 20 посто у видном пољу; десет - фиброза интерстицијума преко 40 посто. Инфилтрација интерстицијума, односно атрофија тубула, изражавана је следећим индексима: нула - без промена; један - промене мање од 20 посто; два - промене веће од 20 посто; три - промене веће од 40 посто.

Појединачни резултати приказани су у табелама и графички као аритметичка средина ($\bar{X}$) плус-минус стандардна девијација (SD). С обзиром на тип података, за статистичку анализу коришћени су параметарски тестови: те-тест за спарена и независна обележја и једносмерна анализа варијансе.

РЕЗУЛТАТИ

Промена притиска крви код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом у све три групе приказана је графиком 1-а. Каптоприл добро регулише притисак крви код пацова са спонтаном артеријском хи-



ГРАФИКОН 1. Промене систолног крвног притиска (a) и протеинурије (b) код свих испитаних група пацова

a) a - $p < 0.01$ у поређењу с групом АДР
b, c - $p < 0.01$; $p < 0.001$ у поређењу с АДР- групом С
b) c - $p < 0.001$ у поређењу с контролном групом

FIGURE 1. Changes in systolic blood cpressure (a) and urinary protein (b) in all studied groups of rats.

a) a - $p < 0.01$ in relation to ADR group
b, c - $p < 0.01$; $p < 0.001$ in relation to ADR-C group
b) c - $p < 0.001$ in relation to control group

пертензијом и с нефропатијом изазваном адриамицином, и то с високо статистички значајном разликом у односу на друге две испитиване групе животиња које нису третиране каптоприлом ($p < 0,001$), али не смањује протеинурију (Графикон 1-*b*).

Аритмеричке средине концентрација уреје и креатинина у серуму постепено расту у свим испитиваним групама, али брже у групама животиња које су третиране адриамицином (Табела 1). Промена клиренса креатинина у контролној групи животиња није значајна.

Опадање клиренса креатинина у адриамицинско-каптоприлској групи спорије је него у адриамицинској групи животиња, али без статистичке значајности.

Од 69 обрађених животиња на почетку студије, 16 је угинуло за време испитивања. Остале животиње жртвоване су у 6-ој, 12. и 18. недељи огледа, а њихове патохистолошке промене у бубрезима, као и гломерулски, васкуларни, и тубулоинтерстицијски индекси приказани су у табели 2.

У контролној групи пацова минималне промене на гломерулима и у интерстицијуму примећују се тек у 18-ој недељи студије (Табела 2, Слика 1-*b*). Лакше промене у тубулима откривају се у 12-ој и 18. недељи огледа (Табела 2, Слика 1), али су промене на крвним судовима изражене, како у 12-ој (Слика 1-*a*), тако и у 18. недељи, када су и статистички значајно веће него у групама које су третиране адриамицином (Слика 1-*b*, Табела 2).

Промене у гломерулима, тубулима и у интерстицијуму су највеће у адриамицинској групи пацова и погоршавају се у току огледа (Табела 2, Слика 2-*a,b,c*). У адриамицинско-каптоприлској групи пацова промене у гломерулима се погоршавају у току огледа, али су у свим недељама слабије изражене него у адриамицинској групи животиња (Табела 2). Исто је и с променама у интерстицијуму (Табела 2, Слика 3-*a,b,c*). Промене у гломерулима и у интерстицијуму су статистички значајно мање у 18-ој недељи огледа у адриамицинско-каптоприлској групи животиња него у адриамицинској групи (Табела 2, Слика 2-*c*, Слика 3-*c*). Промене у тубулима и васкуларне промене су само у 6-ој недељи слабије изражене код адриамицинско-каптоприлске групе него у адриамицинској групи, али се ова разлика у каснијем току болести губи.

ДИСКУСИЈА

Ричард Брајт (*Richard Bright*) је вероватно први који је описао да су болести бубрега удружене с променама кардиоваскуларног система, хипертрофијом леве коморе срца и артеријском хипертензијом још 1827. године [1]. Фолхард (*Volhard*) и Фар (*Fahr*) 1914. године указују да је артеријска хипертензија главни узрок прогресивног губитка функције бубрега у хроничним болестима бубрега [1, 2]. Касније, многи аутори у својим експерименталним и клиничким студијама описују дејство различитих антихипертензивних лекова ка регулисању притиска крви и успоравању прогресије хроничне инсуфицијенције бубрега. У експерименталним студијама коришћени су различити експериментални модели прогресивне хроничне

инсуфицијенције бубрега [1, 8,19-21].

С појавом лекова инхибитора конвертирајућег ензима ангиотензина и првих радова који указују да они боље успоравају прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега, бројни аутори проучавају дејство ових лекова како на регулацију системске, тако и гломерулске артеријске хипертензије и успоравање прогресије хроничне инсуфицијенције бубрега. Андерсон, Ренке (*Rennke*) и Бренер (*Brenner*) проучавали су дејство “трипл-терапије” (резерпин, хидралазин, хидрохлоротиазид) и инхибитора конвертирајућег ензима ангиотензина (еналаприл) код пацова са суптоталном нефректомијом [3]. Еналаприл снижава системску и гломерулску артеријску хипертензију и смањује протеинурију и склерозу гломерула [9, 22-24], док “трипл терапија” и поред тога што снижава системску артеријску хипертензију, не снижава артеријску хипертензију гломерула, нити смањује оштећење гломерула [25], што је случај и на моделу уни-нефректомисаних пацова *DOCA* [26]. И Раи (*Raij*) и сарадници [27] описују код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом и суптоталном аблацијом бубрега боље дејство еналаприла него “трипл-терапија”: еналаприл редукује експанзију мезангијума и протеинурију. Само мањи број аутора, на челу с Дворкином (*Dworkin*), није потврдио да инхибитори конвертирајућег ензима ангиотензина ефикасније успоравају прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега [5]. Наша студија [8], као и многи други аутори [3, 25, 26], указује да инхибитор конвертирајућег ензима ангиотензина, каптоприл, више успорава

ТАБЕЛА 1. Клиренс уреје, креатинина у свим испитиваним групама животиња

TABLE 1. Urea, creatinine and creatinine clearance in all examined groups

Недеље Week	Контролна група Control group	ADR група ADR group	ADR-C група ADR-C group	Статистичка значајност Statistical sig.
Уреја Urea				
0	-	7.02 ± 1.27	7.68 ± 1.92	ns
6	6.66 ± 0.23	7.34 ± 1.55	6.66 ± 3.32	ns
12	7.70 ± 0.77	8.67 ± 5.02	11.67 ± 4.35	1:3 - b
18	8.60 ± 1.76	10.23 ± 2.78	12.83 ± 4.84	1:3 - a
Креатинин Creatinine				
0	-	38.50 ± 9.20	36.40 ± 15.80	ns
6	34.00 ± 4.3	44.00 ± 12.90	44.60 ± 17.50	1:2, 1:3 - a
12	34.60 ± 4.53	45.30 ± 9.30	51.50 ± 20.60	1:2 - b, 1:3 - a
18	35.00 ± 8.90	50.77 ± 21.80	54.70 ± 14.40	1:2 - a, 1:3 - c
Клиренс креатинина Creatinine clearance				
0	-	1.05 ± 0.39	1.11 ± 0.78	ns
6	1.18 ± 0.34	0.79 ± 0.23	0.88 ± 0.59	1:2 - b
12	1.15 ± 0.44	0.72 ± 0.26	0.84 ± 0.46	1:2 - a
18	1.13 ± 0.59	0.53 ± 0.32	0.71 ± 0.33	1:2 - a
Број жртвованих животиња Number of sacrificed rats				
6	-	5	6	11
12	5	5	6	16
18	7	9	10	26

Легенда: a = $p < 0.05$; b = $p < 0.01$; c = $p < 0.001$
Legend: a - $p < 0.05$; b - $p < 0.01$; c - $p < 0.001$

склерозу гломерула и експанзију мезангијума него хидразалин, и поред обострано добре регулације притиска крви. У моделу пацова са спонтаном артеријском хипертензијом и адриамицинском нефропатијом инхибитори конвертирајућег ензима ангиотензина смањују протеинурију [6, 10, 20, 25], нормализују системски притисак крви (Графикон 1-а), смањују гломерулску артеријску хипертензију и склерозу гломерула [7, 10, 25, 28, 29], што је уврђено и у нашој експерименталној студији (Графикон 1, Табела 2). Ово је потврђено и клиничким студијама и то првобитно код болесника с дијабетесном нефропатијом [30], а касније и код болесника с другим недијабетесним болестима бубрега [6, 31-34]. Инхибитори конвертирајућег ензима ангиотензина смањују јачину (обим) филтрације гломерула, знатно мењају проток крви у бубрегу и смањују екскрецију албумина [11]. Смањена протеинурија се објашњава и променама пропустљивости зида капилара гломерула, мењањем наелектрисаности [11] и димензија пора [35].

Код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом пораст крвног притиска настаје од 4-те до 10. недеље, а после 12. недеље притисак крви се стабилизује на константно високом нивоу [36]. Пацови испитивани у нашој студији били су стари 24 недеље на почетку студије, са стабилном артеријском хипертензијом (Графикон 1-а). Код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом прогресија оштећења бубрега се успорава са старашћу, с малим променама у гломерулима, већим у тубулоинтерстицијуму [19] и

највећим променама у крвним судовима. Пацови са спонтаном артеријском хипертензијом развијају промене у гломерулима доста касно упркос артеријске хипертензије, јер су гломерули заштићени пре-гломерулском вазоконстрикцијом [37]. Тубули показују атрофију и дилатацију, с цилиндрима протеина у лумену [19], уз појаву благе до умерене (30 недеља) инфилтрације лимфоцита у интерстицијуму оштећених нефрона [4]. Осим тога, уочава се хиперплазија ћелија глатких мишића артериола, са задебљаним зидом артериола и суженим луменом [4, 38] (Слика 1). Хипертрофије нема у крвним судовима мањег калибра (мање од 100 μm) [39]. У каснијем стадијуму, осим хипертрофије мишића артерија и артериола, виде се и фибриноидне промене у медији малих артерија и артериола [40]. У тубулоинтерстицијуму су, осим атрофије и дилатације тубула с ацелуларним цилиндрима, откривају и инфламација и фиброза интерстицијума [21]. Ове, ране промене код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом, описане од других аутора, приказане су и у овом раду (Слика 1, Табела 2).

Патохистолошке промене у бубрезима пацова изазване антрациклином први пут су описали Штернберг (*Sternberg*) и Филипс (*Philips*) 1967. године [41]. Адриамицин индукује појаву нефротског синдрома. Светлосним микроскопом уочава се хронични облик склерозе гломерула, дилатације тубула и фиброзе интерстицијума [42] (Слика 2), што је све израженије с трајањем огледа, а посебно изражено после 7 месеци. Ове промене воде хроничној инсуфицијенцији бубрега [43].

Примена инхибитора конвертирајућег ензима ангиотензина (каптоприла) код пацова с адриамицинском нефропатијом смањује склерозу гломерула [7, 12, 25, 28, 29], а експанзија мезангијума такође је ретка (само у неким гломерулима). Појдарни (*Pojdarny*) и сарадници [10] чак не налазе склерозу гломерула после употребе каптоприла. У нашим ранијим студијама утврдили смо да каптоприл успорава склерозу гломерула у раној фази адриамицинске нефропатије код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом [8, 29], што је потврђено и у овој студији: каптоприл смањује промене у гломерулима и у тубулоинтерстицијуму, у свим недељама током студије, али не утиче на васкуларне промене (Табела 2, Слика 3). Повољно дејство каптоприла на промене у тубулоинтерстицијуму је од значаја, јер у последње време многи аутори описују бољу корелацију између промена у тубулоинтерстицијуму и прогресије инсуфицијенције бубрега [17, 44-46] него између промена у гломерулима и инсуфицијенције бубрега. Сем тога, неки аутори потврђују боље дејство инхибитора конвертирајућег ензима ангиотензина уколико се примени раније у току студије, тј. док су гломерули још неоштећени [47].

ТАБЕЛА 2: Семиквантитативни сценариј гломерулских, васкуларних и тубулоинтерстицијалних промена код свих испитаних група пацова

TABLE 2: Semiquantitative score of glomerular, vascular and tubulointerstitial lesions in all studied groups of SHR

Недеља Week	Патохистолошке промене Pathomorphological changes	Контролна група Control group	Адриамицинска група Adriamycin group	Адриамицин - каптоприлска група Adriamycin - captopril group	Статистичка значајност Statistical significance
6	Гломерули Glomerulus	-	2.40±0.55	1.83 ±0.65	ns
	Крвни судови Blood vessels	-	1.40 ± 0.55	1.00 ±0.00	ns
	Тубули Tubulus	-	1.00 ± 0.00	0.66 ± 0.22	2:3 - b
	Интерстицијум Interstitium	-	1.80 ±0.62	1.00 ±0.33	2:3 - a
12	Гломерули Glomerulus	0	3.60 ± 0.55	3.40 ±0.46	1:2; 1:3 - c
	Крвни судови Blood vessels	2.20 ± 0.45	1.80 ±0.84	1.80 ±0.41	ns
	Тубули Tubulus	1.00 ±0.00	1.40 ±0.55	1.50 ±0.55	ns
	Интерстицијум Interstitium	0	2.25 ±0.44	1.50 ±0.50	1:2; 1:3 - c; 2:3 - a
18	Гломерули Glomerulus	0.14 ±0.38	5.00 ±0.71	3.66 ±0.75	1:2; 1:3; 2:3 - c
	Крвни судови Blood vessels	3.40 ±0.19	2.20 ±0.44	2.90 ±0.32	1:2; 1:3; 2:3 - c
	Тубули Tubulus	1.00 ±0.00	2.44 ±0.53	2.20 ±0.63	1:2; 1:3 - c
	Интерстицијум Interstitium	0.14 ± 0.38	3.22±0.73	2.40 ±0.81	1:2; 1:3 - c; 2:3 - a

Легенда: a - $p < 0.05$; b - $p < 0.01$; c - $p < 0.001$
Legend: a - $p < 0.05$; b - $p < 0.01$; c - $p < 0.001$

ЗАКЉУЧАК

Код пацова са спонтаном артеријском хипертензијом и нефропатијом, изазваном адриамицином, лечење каптоприлом омогућава нормализацију притиска крви и успорава прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега у њеном почетном стадијуму. Ове промене функције су у вези са знатним успоравањем развоја промена у гломерулима и интерстицијуму.

ЛИТЕРАТУРА

- Mann FEJ, Hilgers FK, Veelken R, Wolf. Hypertension in progressive renal disease. In: Koch K M, Stein G (Eds). Pathogenetic and Therapeutic Aspects of Chronic Renal Failure. Marcel Dekker, New York 1997;13-9.
- Ritz E, Filser D, Keller H, Reisch C. Are newer antihypertensive agents really more effective than traditional drugs in progressive renal disease? Am J Kidney Dis 1991;5(Suppl 1):76-80.
- Anderson S, Rennke HGT, Brenner M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. J Clin Invest 1986;77:1993-2000.
- Sušić D, Mandal AK, Radujković G, Vulović D, Kentera D. Prostaglandin synthesis inhibitors potentiate the antihypertensive effect of heparin in spontaneously hypertensive rats. J Lab Clin Med 1988;3(1):64-72.
- Dworkin LD, Grosser M, Feiner HD, Ullan M, Parker M. Renal vascular effects of antihypertensive therapy in uninephrectomized SHR. Kidney Int 1989;35:790-8.
- Bernheim J. Effects of different converting - enzyme inhibitors on the course of non-diabetic glomerulopathies. Nephrol Dial Transplant 1990;5:837-40.
- Dworkin LD, Benstein JA, Parker M, Tolbert E, Feiner HD. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. Kidney Int 1993;43:808-14.
- Djukanović Lj, Sušić D, Jovanović D, Varagić J, Jovanović Dj, Starčević A et al. Effects of captopril and hydralazine on progression of adriamycin nephropathy in spontaneously hypertensive rats. Israel J Med Sci 1994;30:742-6.
- Opsahl JA, Abraham PA, Keane WF. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in chronic renal failure. Drugs 1990;39(Suppl 2):23-32.
- Podjarny E, Rathaus M, Shapira J, Kariv N, Pomeranz A, Zadok S et al. Captopril, but not Diltiazem, favorably affects the course of early chronic disease in rats. Nephron 1990;55:196-202.
- Erley CM, Harrer U, Kramer BK, Rislér T. Renal hemodynamics and reduction of proteinuria by a vasodilating beta blocker versus an ACE inhibitor. Kidney Int 1992;41:1297-303.
- Jovanović D, Dimitrijević J, Varagić J, Jovović Dj, Starčević A, Djukanović Lj. Effects of Captopril on morphologic changes in kidney of spontaneously hypertensive rats with Adriamycin nephropathy. Renal Failure 1998;20(3):451-8.
- Jovanović BD, Djukanović Lj, Naumović R. Slowing down chronic renal failure progression with various antihypertensive agents. Clin Nephrol 1998;50(6):390-2.
- Matsumoto K, Morishita R, Moriguchi A, Tomita N, Yo Y, Nishii T et al. Prevention of renal damage by angiotensin II blockade, accompanied by increased renal hepatocyte growth factor in experimental hypertensive rats. Hypertension 1999;34:279-84.
- Maistrello I, Matscher R. Measurement by systolic blood pressure of rats: comparison of intraarterial and cuff values. J Appl Physiol 1969;26:183-93.
- Kusumoto Y, Takebayashi S, Taguchi T, Havada T, Neito S. Long term prognosis and prognostic indices of IgA nephropathy in juvenile and in adult Japanese. Clin Nephrol 1987;28:118-24.
- Wehrmann M, Bohle A, Held H, Schumm G, Kendziorra H, Pressler H. Long-term prognosis of focal glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. Clin Nephrol 1990;33(3):115-22.
- Okada H, Suzuki H, Konishi K, Sakaguchi T, Saruta I. Histological alterations in renal specimens as indicators of prognosis of IgA nephropathy. Clin Nephrol 1992;37(5):235-8.
- Nordlander M, Havu N. Effects of chronic felodipine treatment on renal function and morphology in SHR. Kidney Int 1992;41(Suppl 36):8100-5.
- Marinides GN, Groggel GC, Cohen AH, Cook T, Baranowski R, Westenfelder C et al. Failure of Angiotensin converting enzyme inhibition to affect the course of chronic Puromycin aminonucleoside nephropathy. Am J Pathol 1987;129(2):394-401.
- Dworkin LD, Feiner HD. Glomerular Injury in uninephrectomized spontaneously rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. J Clin Invest 1986;77:797-809.
- Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A, Ichikawa I. Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. Kidney Int 1989;36:626-35.
- Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. J Clin Invest 1985;76:612-9.
- Mann JFE, Reisch C, Ritz E. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function. Nephron 1990;55(Suppl 1):38-42.
- Tolins JP, Raij L. Angiotensin converting enzyme inhibitors and progression of chronic renal failure. Kidney Int 1990;38(Suppl 30):8118-22.
- Dworkin LD, Feiner HD, Randazzo J. Glomerular hypertension and injury in desoxycorticosterone-salt rats on antihypertensive therapy. Kidney Int 1987;31:718-24.
- Raij L, Chiou X, Owens R, Wrigley B. Therapeutic implications of hypertension induced glomerular injury. Comparison of enalapril and a combination of hydralazine, reserpine and hydrochlorothiazide in an experimental model. Am J Med 1985;79(Suppl 3C):37-41.
- Wesatenend PJ, Smits JFM, Struyker-Boudier HAJ, Weening JJ. Acute renal vascular response to ACE inhibition in two rat strains with different susceptibility to the development of glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant 1992;7:602-7.
- Jovanović D, Djukanović LJ, Sušić D, Funduk G, Jovanović Z, Dragoljović Z i sar. Uticaj kaptoprila na razvoj adriamičinske nefropatije kod pacova sa spontanom arterijskom hipertenzijom. Srp Arh Celok Lek 1996;124(Suppl 1):47-9.
- Parving H-H, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. Br Med J 1987;294:1443-7.
- Lenz T, August P. Converting enzyme inhibitors and calcium antagonists in the long-term treatment of hypertension in chronic renal failure. Wiener Klin Wochenschr 1990;102(11):316-9.
- Smith RD, Rodel PV, Mulcahy WS, Price BA. Long-term renal effects of Enalapril therapy in patinets with renal insufficiency. Nephron 1990;55(Suppl 1):49-58.
- Liou HH, Huang TP, Campese VM. Effect of Long-term therapy with cCaptopril on proteinuria and renal function in patients with non-insulin-dependent diabetes and with non-diabetic renal diseases. Nephron 1995;69:41-8.
- Grazi G, Cirami C, Panichi V, Bianchi AM, Parrini M, Baronti A et al. Renal effects of Enalapril in hypertensive patients with glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1989;4:396-8.
- Dirks HJ, Brenner MB. Mechanisms of injury in progressive renal diseases: Insights from experimental data. Summary and concluding remarks. Kidney Int 1994;45(Suppl 45):22-3.
- Arendshorts WJ, Chatziantoniou C, Daniels FH. Role of angiotensin in the renal vasoconstriction observed during the development of genetic hypertension. Kidney Int 1990;38(Suppl 30):892-6.
- Raij L, Azar S, Keane W. Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. Kidney Int 1984;26:137-43.
- Kakinuma Y, Kawamura T, Bills T, Yoshioka T, Ichikawa T, Fogo A. Blood pressure-independent effect of angiotensin inhibition on vascular lesions of chronic renal failure. Kidney Int 1992;42:46-55.
- Ofstad J, Horvei G, Kvam FI, Morkrid L, Sekse I, Svarstad E et al. Glomerular hemodynamics in progressive renal diseases. Kidney Int 1992;41(Suppl 36):8-14.
- Sharifi AM, Li JS, Endemann D, Schiffrin EL. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1998;16:457-66.
- Stenberg SS, Philips FS. Diphasic intoxication and nephrotic syndrome in rats given daunomycin. Proc Am Assoc Cancer Res 1967;8:624-9.
- Jovanović D. Evolutivna faza hrinične insuficijencije bubreaga i mogućnosti njenog usporavanja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1997.
- Chagnac A, Korzets A, Ben-Bassat M, Zevin D, Hirsh J, Meckler J et al. Uninephrectomy aggravates tubulointerstitial injury in rats with Adriamycin nephrosis. Nephron 1994;66:176-80.
- Risdon RA, Sloper JC, De Wardener HE. Relationship between renal function and histological changes found in renal-biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. Lancet 1968;1:363-6.
- Bohle A, Mackersen-Haen S, Gise H, Grund KE, Wehrmann M, Batz CH et al. The consequences of tubulointerstitial changes for renal function in glomerular patients. Pathol Res Pract 1990;186:135-44.
- Cameron JS. Aspects immunologiques des nephrites tubulointerstitielles primaires et secondaires. Actual Nephrolog Hosp Necker 1988;17:223-61.
- Ikoma M, Kawamura T, Kakinuma Y, Fogo A, Ishikawa I. Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. Kidney Int 1991;40:195-202.

SLOWING DOWN OF CHRONIC RENAL FAILURE PROGRESSION WITH CAPTOPRIL IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS WITH ADRIAMYCIN NEPHROPATHY

D. B. JOVANOVIŠH¹, D.J. JOVOVIŠH², J. VARAGIŠH³, J. DIMILRIJEVIŠH¹, L.J. DJUKANOVIŠH¹, Z. DRAGOJLOV IŠH²

1.Department of Nephrology, Medical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Medical Biochemistry, Medical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Medical Research, Belgrade

INTRODUCTION

The role of hypertension in chronic renal failure (CRF) progression was described in 1914 by Volhard and Fahr [1], in 1940 by Rite and colleagues [2] and subsequently many studies described the effects of various antihypertensive drugs on regulation of blood pressure and CRF progression. The recent experimental and clinical studies especially emphasized the role of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors in the regulation of hypertension and slowing down of CRF progression, but there are still issues for discussion and disagreement [2-14].

The aim of this study was to analyse the effects of captopril on clinical, biochemical and morphological changes in spontaneously hypertensive rats (SHR) with adriamycin (ADR) nephropathy.

SUBJECTS AND METHODS

Experimental animals. Adult (24 weeks) female spontaneously hypertensive rats (SHR), weighting about 200 g, were bred at the Institute of Medical Research, Belgrade. The rats were randomly divided in the following groups: 1. Control group: 12 SHR; 2. Adriamycin group (ADR): 27 SHR treated with adriamycin (2 mg/kg i.v.twice for 20 days); 3. Adriamycin-captopril group (ADR-C): 30 SHR treated with adriamycin and thereafter with captopril (60 mg/kg/day). Animals were followed-up for 18 weeks after second adriamycin injection. Systolic blood pressure was measured at 2 weeks intervals throughout the study. Blood and urine samples were collected in weeks -4, 6, 12, and 18.

Morphologic studies. Rats were killed at weeks 6, 12 or 18 after the second adriamycin injection, when the kidneys were removed and fixed in neutral buffered formalin (10%). Paraffin embedded tissue sections 4 µm thick were stained with hematoxylin and eosin, periodic acid-Schiff reagent (PAS), Thrichrom Masson and Silver methanamin (Jones) for light microscopic study. A semiquantitative score was used to evaluate glomerular, vascular and tubulointerstitial changes. A minimum of 60 glomeruli for each kidney were examined, and the severity of the lesions was graduated according to the percentage of glomerular sclerosis from 0 to 10 (0 - 0%; 2 - 20%; 5 - 20-50%; 10 -100%) [16]. Vascular changes were graduated from 0 to 3 according to hyalinosis in the walls of the arterioles (1 - 0%; 2 - < 50%; 3 - 50-100%; 4 - 100%) [17]. Tubulointerstitial changes were semiquantitatively expressed by calculation of separately the index of interstitial fibrosis (0 - 0%; 2 - < 20%; 5 - > 20%; IQ - > 40%) and the index of interstitial infiltration and tubular atrophy (0 - 0%; 1 - < 20%; 2 - > 20%; 3 - > 40% [18]. Results were presented as mean ± SD. Differences between groups in functional data as well as morphologic lesions were studied by one-way analysis of variance and the unpaired T-test.

RESULTS

Captopril decreased systemic blood pressure in ADR SHR significantly, but failed to prevent proteinuria (Fig. 1). Urea and creatinine in serum progressively increased in all stud-

ied groups, but faster in ADR SHR groups than in controls (Table 1). Creatinine clearance decreased faster in ADR group than in ADR-C group, but without statistical significance (Table 1).

Among sixty nine analysed rats at the beginning of the study, sixteen died during the study. The other animals (Table 1) were killed at weeks 6, 12 and 18; pathohistological changes of their kidneys with glomerular, vascular and tubulointerstitial indexes are presented in Table 2.

In control group of rats minimal glomerular and interstitial changes could be seen in week 18, mild tubular changes were present in weeks 12 and 18, and marked changes in blood vessels were manifested in week 12, as well as in week 18 (Fig. 2, Table 2), when their statistical significance was higher than in rats treated with adriamycin.

Glomerular, tubular and interstitial changes were mostly pronounced in adriamycin treated rats and became more expressive during the experiment (Table 2, Fig. 3). In ADR-C group of rats captopril slowed down glomerular changes, but significantly in week 18 only (Table 2). The same was with interstitial changes (Table 2, Figs. 3-c, 4-c). Tubular and vascular changes were less in week 6 in ADR-C group than in ADR group, what was leveled off later in the study (weeks 12 and 18) (Table 2).

DISCUSSION

Although Richard Bright was probably the first person to notice that severe renal diseases were associated with changes of the cardiovascular system, Volhard and Fahr first described that high blood pressure was the major cause of progressive loss of renal function in chronic renal diseases [1]. Subsequently, many authors in their experimental and clinical studies described the effects of various antihypertensive drugs on regulation of blood pressure and slowing down of CRF progression. Various experimental models were used in their studies [8, 19-21].

With discovery of ACE inhibitors and first studies which pointed that this group of drugs effectively slowed down CRF progression, many authors studied their effects on systemic blood pressure regulation, reduction of glomerular hypertension and slowing down of CRF progression. Anderson, Rennke and Brenner studied the effects of "triple therapy" (reserpine, hydralazine and hydrochlorothiazide) and ACE inhibitor enalapril in rats with subtotal nephrectomy [3]. Enalapril decreased systemic blood pressure, glomerular hypertension, proteinuria and glomerular sclerosis [9, 22-24], while "triple therapy" reduced only systemic hypertension with no effect on glomerular hypertension and glomerular damage [25]. The same was described in uninephrectomised DOCA rats [26]. Raij and colleagues also described better effects of enalapril in relation to "triple therapy": enalapril reduced mesangial expansion and proteinuria [27]. Our study [8] as well as that of other authors [3, 25, 26] agree that ACE inhibitor captopril was better in comparison with hydralazine in slowing down glomerular sclerosis and

mesangial expansion inspite of good regulation of blood pressure with both drugs. In ADR SHR, ACE inhibitors reduced proteinuria [6, 10, 20, 25], regulated systemic blood pressure (Fig. 1-a), decreased glomerular hypertension and glomerular sclerosis [7, 10, 25, 28, 29] which were also found in our experimental study (Fig. 1, Table 2). These were confirmed in clinical studies too: first, in patients with diabetic nephropathy [30] and later in patients with nondiabetic kidney diseases [6, 30-34].

In SHRs blood pressure increased from week 4 to 10, and after week 12 blood pressure was stabilized on a constantly higher level [36]. Our studied rats were 24 weeks old at the beginning of the study and they had stable hypertension in that period (Fig. 1-a). With the age in SHRs renal function aggravated very slowly, with little changes in glomeruli, higher in tubulointerstitium [19] and the highest in blood vessels. SHRs developed glomerular changes very late inspite of hypertension, because glomeruli were protected with preglomerular vasoconstriction [37]. These mild changes described by various authors could be also seen in our study (Fig. 2, Table 2).

Pathohistological changes in rat kidneys caused with anthracycline were first described by Stenberg and Phillips in 1967 [41]. Adriamycin (doxorubicin hydrochloride) induced syndrome nephroticum. Light microscopic study revealed no changes at the beginning of the study, but later (7-9 months) glomerular sclerosis, tubular dilatation and interstitial fibrosis developed which led to chronic renal failure [42, 43], (Fig. 3).

Therapy with ACE inhibitor, captopril, in rats with adriamycin nephropathy lowered glomerular sclerosis [7, 12, 25, 28, 29], and mesangial expansion was very rare. In our earlier studies, captopril was found to decrease glomerular sclerosis in

the early phase of adriamycin nephropathy in SHRs [8, 29], what was also confirmed in this study: captopril decreased glomerular and tubulointerstitial changes in weeks 6, 12 and 18 after second adriamycin injection, but had no effect on vascular changes (Fig. 4, Table 2).

Favorable effects of captopril on tubulointerstitial changes (especially interstitial) are very important because many authors have described recently better correlation between tubulointerstitial changes and CRF progression [17, 44-46], in comparison to glomerular changes and CRF. Besides, some authors have confirmed better effects of ACE inhibitors when they were given earlier before glomeruli were damaged [47].

CONCLUSION

In SHRs with ADR nephropathy treatment with captopril normalized systemic blood pressure, and slowed down CRF progression in their early stage. These functional changes correlate with significant slowing of glomerular and interstitial changes.

Key words: Renal failure, chronic, captopril, adriamycin nephropathy. (SRP ARH CELOK LEK).

DIJANA JOVANOVIĆ

Institut za urologiju i nefrologiju

Nefrološka Klinika

Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 2

Tel.: 686-740; 361-6453

ЈУГОСЛОВЕНСКА ПЕДИЈАТРИЈСКА ШКОЛА ПЕТИ КУРС

2-8. јуна 2002. године, Будва

Организатори: Удружење педијатара Југославије. Европски центар за мир и развој, UNICEF Београд, UNICEF Подгорица

ПРОГРАМ

Социјално-педијатријске теме и рад Уницефа у Југославији, имунологија, нефрологија, пулмологија, исхрана, гастроентерологија, кардиологија, хематологија, генетика, ендокринологија, неурологија, адолесцентна медицина, неонатологија с перинатологијом, онкологија, клиничка фармакологија, дечја хирургија, кардиопулмонална реанимација, дечја стоматологија, оториноларингологија, ултразвук - кукови, централни нервни систем, абдомен.

Новости у офталмологији, дерматовенерологији и метаболичким поремећајима.

Информације и резервације: SKY PASS

Тел.: 011/3248-437, 3346-858, 3228-640; факс 011/3248-891;

e-mail: skypass@eunet.yu; web: www.skypass.co.yu;

11 000 Београд, Теразије 3/VII

ПОСТОПЕРАЦИОНЕ ПРОМЕНЕ ФУНКЦИЈЕ ДИЈАСТОЛЕ ЛЕВЕ КОМОРЕ СРЦА КОД БОЛЕСНИКА СА СТЕНОЗОМ АОРТНОГ УШЋА

Анђелка РИСТИЋ-АНЂЕЛКОВ

Клиника за ургентну интерну медицину Војномедицинске академије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Поремећај функције дијастоле леве коморе срца са стенозом аортног ушћа јавља се врло често и претходи поремећају функције систоле коморе. Циљ рада је испитивање функције дијастоле леве коморе срца после имплантације вештачких аортних залистака и повезаности с обимом хипертрофије миокарда. Испитивањем је обухваћено 78 болесника с изолованом стенозом ушћа аорте, код којих је начињен преглед ултразвуком и катетеризација срца пре хируршке операције и после ње. Код 42 болесника имплантирана је артефицијална валвула на аортном ушћу. Преоперационо је код свих болесника била поремећена функција дијастоле леве коморе срца, типа "продужене релаксације" или "рестрикционог пуњења". После имплантације вештачких залистака код болесника с умереном хипертрофијом леве коморе срца проток крви током контракције леве преткоморе срца је био смањен ($A = 64 \pm 15 \text{ cm/s}$; $Avti = 7,1 \pm 1,8 \text{ cm}$), повећано пуњење срца крвљу током ране фазе дијастоле ($E = 83 \pm 14 \text{ cm/s}$; $Evti = 10,3 \pm 1,4 \text{ cm}$), скраћено време изоволуметријске релаксације миокарда ($RT = 66 \pm 6 \text{ ms}$) и време децелерације ($DT = 123 \pm 14 \text{ ms}$), пре свега, после 12 месеци. Код болесника с екстремном хипертрофијом миокарда пре хируршке интервенције, промене су настајале много спорије: смањено пуњење леве коморе срца у току прве половине дијастоле ($E = 67 \pm 14 \text{ cm/s}$; $Evti = 9,4 \pm 1,7 \text{ cm}$), пораст током контракције преткоморе ($A = 44 \pm 6 \text{ cm/s}$; $Avti = 4,6 \pm 0,4 \text{ cm}$), док се време изоволуметријске релаксације миокарда ($IRT = 94 \pm 23 \text{ ms}$) и децелерације ($DT = 131 \pm 18 \text{ ms}$) продужило. После имплантације валвуле функција дијастоле леве коморе срца опорављала се спорије од функције систоле, посебно код болесника с изразитом хипертрофијом миокарда.

Кључне речи: срце, лева комора, функција дијастоле, стеноза аортног ушћа, замена залистака. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Поремећај функције дијастоле леве коморе срца са стенозом аортног ушћа јавља се пре промена у функцији систоле и сензитиван је маркер раних промена на срцу. Овај је поремећај вероватно главни узрок појаве симптома, пре свега, конгестивне слабости срца, која се јавља упркос нормалној ејекционој фракцији.

Циљ рада је испитивање функције дијастоле леве коморе срца после имплантације вештачких залистака на аортном ушћу и њене повезаности с обимом хипертрофије миокарда.

МЕТОД РАДА

Испитивано је 78 болесника са стенозом аортног ушћа на клиникама за кардиологију, кардиохирургију и ургентну медицину Војномедицинске академије, од 1994. до 1997. године. У питању су болесници с изолованом стенозом аортног ушћа, без других промена које би утицале на систолну или дијастолну функцију срца. Од укупног броја болесника, 37 посто (29 болесника) су женског, а 73 посто (49) мушког пола. Старост болесника је била од 16 до 87 година, у просеку 62 године. Код 42 болесника уграђене су механичке валвуле аорте (тип *Carbo Medics* и *Starr-Edwards*), без коронарног артеријског бајпаса. Болесници су надгледани у току 6-12 месеци после имплантације валвуле.

Преглед ултразвуком учињен је применом М-мода, димензиониом техником и доплерским испитивањем (уређај *Acuson XP-10*), уз истовремено снимање другог одвода електрокардиограма. За преглед су коришћене сонде од 2,5 и 3,5 MHz. Цео налаз је снимљен на видео-траци, а сва мерења учињена су применом компјутерског програма. При израчунавању коришћене су аритметичке средине података добијених у три до пет узастопних циклуса рада срца, при чему су искључене екстрасистоле и циклуси после екстраси-

стола. Степен стенозе ушћа аорте процењиван је на основу максималне брзине протока крви кроз ушће, градијента притисака (максималног и средњег) и површине аортних залистака (помоћу обрасца за континуитет по Доплеру).

Функција дијастоле леве коморе срца процењује се према величини протока крви кроз митрално ушће. Проток крви кроз митрално ушће испитује се помоћу пресека четири шупљине срца из апикалног положаја тзв. пулсним доплером, при чему се узорак ставља у средину улазног тракта леве коморе срца, око 1 cm испод равни митралног анулуса, између врхова митралних залистака, где је највећа брзина протока крви у раној дијастоли. Током снимања из апикалног положаја, талас ултразвука паралелан је смеру протока крви кроз митрално ушће. Мери се максимална брзина протока крви у раном периоду дијастоле (E_{max}), максимална брзина протока у касном периоду дијастоле, током контракције преткоморе (A_{max}), интеграл тих протока (E_{vti} и $Avti$), као и однос максималних брзина (EiA) и интеграла ($Evti/Avti$), време децелерације (DT) и време изоволуметријске релаксације (IRT).

Хемодинамика је испитана код 48 болесника, укључујући левострану и деснострану катетеризацију срца, синеангиографију и коронарографију, применом стандардних метода. Контролну групу чинило је 30 одраслих људи, старости од 18 до 79 година, 20 мушкараца и 10 жена, код којих клиничким и ехокардиографским испитивањем нису открити знаци болести срца. Резултати испитивања приказани су у табелама и графиконима као аритметичке средине са стандардним девијацијама ($\bar{X} \pm SD$). Значајности разлика у резултатима између појединих група испитиване су т-тестом и анализом варијансе (ANOVA) у једном правцу, а ова анализа завршена је Бонферонијевим тестом. Поређење дистрибуције фреквенција испитиваних група извршено је тестом хи-квадрат и Колмогоров-Смирновим тестом.

Статистичке значајности разлика фиксиране су на три нивоа (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

РЕЗУЛТАТИ

Функцију дијастоле леве коморе срца испитивали смо путем мерења протока крви кроз митрално ушће. Код болесника са стенозом ушћа аорте повећана је максимална брзина протока крви кроз митрално ушће током контракције преткоморе, као и интеграл те брзине; затим, смањена је брзина протока крви током ране дијастоле, као и интеграл те брзине; смањен је однос максималних брзина у раној и касној дијастоли, као и њихових интеграла; продужено је време изоволуметријске релаксације миокарда ($p < 0,001$), док се време децелерације раног митралног протока крви не разликује много од таквог протока код здравих људи (Табела 1).

Наше испитанике сврстали смо у три групе према степену хипертрофије миокарда леве коморе срца: с благом хипертрофијом (маса леве коморе мање од 140 g/m^2); с умереном (маса леве коморе $140\text{--}180 \text{ g/m}^2$); и с изразитом хипертрофијом миокарда (преко 180 g/m^2).

ТАБЕЛА 1. Функција дијастоле леве коморе срца са стенозом ушћа аорте - проток крви кроз митрално ушће

TABLE 1. Left ventricular diastolic function in patients with valvular aortic stenosis-transmitral flow velocity.

	Контролна група Control subjects	Група с аортном стенозом Patients with aortic stenosis
E (cm/s)	54 ± 7	$68 \pm 8^{***}$
Evti (cm)	7.4 ± 1.1	$8.8 \pm 2.2^{***}$
A (cm/s)	53 ± 14	$99 \pm 15^{***}$
Avti (cm)	5.7 ± 1.1	$11.4 \pm 1.8^{***}$
E/A	106 ± 0.22	$0.83 \pm 0.11^{***}$
Evti/Avti	1.03 ± 0.18	$0.81 \pm 0.07^{***}$
IRT (ms)	76 ± 12	$94 \pm 25^{***}$
DT (mns)	152 ± 24	158 ± 23

*** $p < 0.001$ у односу на Контролну групу

*** $p < 0.001$ versus control subjects.

ТАБЕЛА 2. Функција дијастоле леве коморе срца код болесника са стенозом ушћа аорте и различитим степеном хипертрофије миокарда леве коморе

TABLE 2. Left ventricular diastolic function in patients with mild, moderate and severe left ventricular hypertrophy.

	Контролна група Control subjects	Блага хипертрофија миокарда Mild hypertrophy	Умерена хипертрофија миокарда Moderate hypertrophy	Тешка хипертрофија миокарда Marked diffuse hypertrophy
E (cm/s)	54 ± 7	68 ± 17	51 ± 5	$72 \pm 13^{a,b}$
Evti (cm)	7.4 ± 1.1	7.2 ± 2	6.4 ± 1.1	9.8 ± 21^b
A (cm/s)	53 ± 14	63 ± 11	88 ± 11^a	$31 \pm 6^{a,b}$
Avti (cm)	5.7 ± 1.4	5.5 ± 1.4	11.4 ± 1.8	$3.7 \pm 0.4^{a,b}$
E/A	1.06 ± 0.22	1.05 ± 0.21	0.81 ± 0.17	$2.23 \pm 0.43^{a,b}$
Evti/Avti	1.03 ± 0.18	1.2 ± 0.11	0.69 ± 0.11	$1.89 \pm 0.33^{a,b}$
IRT (ms)	76 ± 12	81 ± 14	88 ± 15^a	$53 \pm 12^{a,b}$
DT (ms)	152 ± 24	160 ± 24	171 ± 32^a	$116 \pm 11^{a,b}$

$a = p < 0.05$ у односу на Контролну групу

$b = p < 0.05$ у односу на групу с умереном хипертрофијом миокарда

$a = p < 0.05$ versus control subjects

$b = p < 0.05$ versus subjects with moderate hypertrophy

Evti/Avti; $p < 0,05$), продужено време изоволуметријске релаксације и време децелерације ($p < 0,05$). Код болесника с изразитом хипертрофијом миокарда леве коморе обично је поремећена и функција систоле леве коморе, па је ејекциона фракција мања од 45 посто. Код њих настаје псеудонормализација протока крви кроз митрално ушће: расте брзина протока крви у првој половини дијастоле, током фазе брзог пуњења (E_{max} и Evti), смањује се пуњење током контракције преткоморе (A_{max} и Avti), расте однос брзина и интеграла раног и касног пуњења леве коморе (E/A и Evti/Avti) ($p < 0,05$). Време изоволуметријске релаксације је скраћено (IRT = $53 \pm 12 \text{ ms}$), као и време децелерације (DT = $116 \pm 11 \text{ ms}$) (Табела 2).

После хируршке операције дебљина зидова леве коморе се смањила ($p < 0,05$), али је и даље заостајала хипертрофија миокарда, с обзиром да вештачки записи на аортном ушћу показују извештајан степен стенозе. И даље је реч о концентричној хипертрофији миокарда. Маса миокарда леве коморе срца се смањила, посебно током првих шест месеци ($p < 0,05$), док је тај пад током следећих шест месеци био много мање значајан. Величина леве коморе (ESD, EDD, ESVI, EDVI) незнатно се смањила, без статистичког значаја. Функција систоле леве коморе такође се побољшала, посебно ејекциона фракција, и то током првих шест месеци ($p < 0,01$). Систолни притисак у левој комори значајно се смањio ($p < 0,001$), као и енддијастолни притисак ($p < 0,05$). Настао је мањи пад средњег систолног стреса и пораста ендсistolног стреса, без статистичког значаја (Табела 3).

После уградње вештачких аортних залистакa поправила се функција дијастоле леве коморе срца. У

ТАБЕЛА 3. После хируршке операције величина, притисци и функција систоле леве коморе срца код болесника са стенозом ушћа аорте

TABLE 3. Left ventricular systolic function after aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis-dimensions, pressures et systolic function

	Пре операције Before operation	6 месеци после 6 months latter	12 месеци после 12 months latter
S (mm)	15.1 ± 2.8	14.2 ± 2.3	$131 \pm 1.73^{a,b}$
PW (mm)	14.0 ± 2.1	13.3 ± 1.8	126 ± 1.7^a
ESD (mm)	34 ± 10	32 ± 8	31 ± 7
EDD (mm)	46 ± 8	43 ± 8	42 ± 8^a
ESVI (mL/m)	35 ± 9		32 ± 2
EDVI (mL/m)	82 ± 21		82 ± 19
Маса ЛК (g/m)	186 ± 22	121 ± 18^a	114 ± 13^a
EF (%)	59 ± 15	$64 \pm 64 \pm 5^a$	66 ± 11
FS (%)	37 ± 9	38 ± 10	39 ± 10
CI (mL/min/m)	3.3 ± 0.8	3.3 ± 0.8	3.5 ± 0.7
MA (mm)	10.3 ± 1.1	11.3 ± 1.2^a	11.5 ± 13^a
Sp (mmHg)	203 ± 25		143 ± 18^a
END Dp (mmHg)	22 ± 6		13 ± 3^a
Средњи SS (kdyn/cm)	291 ± 22		282 ± 11
ЕНД Sp (kdyn/cm)	103 ± 25		107 ± 16

$a = p < 0.05$ у односу на стање пре операције;

$b = p < 0.05$ у односу на стање 6 месеци после операције

$a = p < 0.05$ versus before operation;

$b = p < 0.05$ versus 6 months after operation.

групи болесника с умереном хипертрофијом миокарда леве коморе (маса леве коморе $140\text{--}180\text{ g/m}^2$) смањило се пуњење срца крвљу током контракције леве преткоморе (*Amax* и *Avti*), повећало се пуњење крвљу током ране дијастоле (*Emax* и *Evti*), као и однос пуњења у раној и касној дијастоли (*E/A* и *Evti/Avti*). Шест месеци касније промене су минималне (н. с.), значајније су после годину дана ($p < 0,05$). Време изоволуметријске релаксације скратило се такође после 12 месеци ($p < 0,05$), као и време децелерације раног протока крви кроз митрално ушће (Табела 4).

Код болесника са стенозом аортног ушћа и екстремном хипертрофијом миокарда пре хируршке операције, функција дијастоле леве коморе опоравља се спорије. После шест месеци није било скоро никаквих промена, док је после годину дана регистровано смањење пуњења леве коморе у првој половини дијастоле (*Emax*, *Evti*), пораст пуњења током контракције преткоморе (*Amax*, *Avti*), као и смањење односа раног и касног пуњења крвљу (*E/A*, *Evti/Avti*) ($p < 0,001$). Време децелерације и изоволуметријске релаксације миокарда се продужава ($p < 0,001$) (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

Поремећај функције дијастоле леве коморе срца са стенозом ушћа аорте настаје пре поремећаја функције систоле [1]. Дијастола је период у циклусу рада срца који почиње у време истискивања крви у велике крвне судове, тј. у време затварања семилунарних залистака, а престаје са затварањем атриовентрикулних залистака [2, 3]. У левој комори дијастола траје од затварања аортних до затварања митралних залистака. (Назив дијастоле потиче од грчке речи која значи ширење срца). Дијастола се дели на четири периода: изоволуметријска релаксација, фаза брзог пуњења комора, фаза спорог пуњења комора и контракција преткомора. Код поремећене функције дијастоле, срце није способно да прими крв у коморе при ниским притисцима, већ се за исти волумен крви у комори развија много већи притисак [4]. Пораст притиска у левој комори доводи до пораста прити-

ТАБЕЛА 4. Постоперационе промене у функцији дијастоле после операције код болесника с умереном хипертрофијом миокарда

TABLE 4. Left ventricular diastolic function after aortic valve replacement in patients with moderate left ventricular hypertrophy.

	Пре операције Before operation	6 мес. после опер. 6 months after operation;	12 мес. после опер. 12 months after operation
E (cm/s)	51 ± 5	52 ± 7	83 ± 14 ^{a, b}
Evti (cm)	6.4 ± 1.1	7.6 ± 1.1	10.3 ± 1.4 ^{a, b}
A (cm/s)	88 ± 11	84 ± 12	64 ± 15 ^{a, b}
Avti (cm)	11.4 ± 1.8	11.1 ± 1.4	7.1 ± 1.8 ^{a, b}
E/A	0.81 ± 0.17	0.84 ± 0.07	11 ± 0.14 ^{a, b}
Evti/Avti	0.69 ± 0.11	0.71 ± 0.11	1.2 ± 0.08 ^{a, b}
IRT (ms)	88 ± 15	85 ± 14	66 ± 6 ^{a, b}

a = $p < 0.05$ у односу на стање пре операције

b = $p < 0.05$ у односу на стање 6 месеци после операције

a = $p < 0.05$ versus preoperative;

b = $p < 0.05$ versus 6 month after operation.

ска у левој преткомори и плућном крвотоку. Одржавање ударног и минутног валумена зависи не само од перформансе систоле срца, већ и од нормалног пуњења леве коморе током дијастоле [5]. Због пораста притиска у левој преткомори и плућном крвотоку активишу се компензациони механизми који смањују прилив крви у срце, а последица је смањен ударни волумен срца, смањен прилив крви у системски крвоток и развој симптома и знакова који ту појаву прате. Значи, поремећај функције дијастоле може да доведе до клиничке слике слабости срца, иако је функција систоле очувана [2, 6].

Стеноза ушћа аорте доводи леву комору срца до оптерећења притиском и до компензационе хипертрофије миокарда, јер срце покушава да нормализује повећан систолни стрес зида. Иако је хипертрофија кључни механизам адаптације којим се одржава функција систоле при оптерећењу притиском, она има споредна патофизиолошка дејства на пуњење леве коморе у дијастоли, тј. доводи до поремећаја релаксације и пораста крутости миокарда и тако повећава дијастолни притисак у левој комори [7, 8]. Томе доприноси и исхемија миокарда, која је најизраженија у субендокарду, упркос наизглед нормалним коронарним артеријама, јер постоји несразмера између снабдевања миокарда и његове потребе за кисеонином. С друге стране, у хипертрофичном миокарду настаје задебљање медије крвних судова и сужење њиховог лумена [9].

Релаксација је процес у коме се миокард враћа на преконтрактилну конфигурацију, тј. на пресистолну дужину и притисак [2, 5, 7, 8]. У ћелијама миокарда, током релаксације се одстрањује јон калцијума из цитоплазме у ретикулум саркоплазме. Ово је активни процес који троши енергију. Промене у брзини релаксације утичу на градијент притисака између леве преткоморе и коморе и на проток крви кроз митрално ушће. Релаксација је главни детерминатор раног пуњења леве коморе. У аортној стенози поремећај релаксације јавља се због хипертрофије миокарда,

ТАБЕЛА 5. Промене у функцији дијастоле после операције код болесника са знатном хипертрофијом

TABLE 5. Left ventricular diastolic function after aortic valve replacement in patients with severe left ventricular hypertrophy.

	Пре операције Before operation;	12 месеци после операције 12 months after operation
E (cm/s)	72 ± 13	67 ± 14
Evti (cm)	9.8 ± 2.1	9.4 ± 1.7
A (cm/s)	31 ± 6	44 ± 6 ***
Avti (cm)	3.7 ± 0.4	4.6 ± 0.4 ***
E/A	2.23 ± 0.43	1.72 ± 0.21 ***
Evti/Avti	1.89 ± 0.33	1.33 ± 0.26 ***
IRT (ms)	53 ± 12	94 ± 23 ***
DT (ms)	116 ± 11	131 ± 18 ***

*** $p < 0.001$ у односу на стање пре операције

*** $p < 0.01$ versus before operation.

исхемије, поремећаја метаболизма калцијума и пораста "афтерлоада" [10]. У хипертрофији миокарда релаксација је поремећена због промена у облику леве коморе (геометрија), регионалних варијација у дебљини зида миокарда, киданња нормалних веза између ћелија, фиброзе интерстицијума, те настаје неједнака расподела оптерећења и инактивације [11]. Поремећај релаксације миокарда изразитији је и раније се јавља од поремећаја функ-

ције систоле, јер је за контракцију потребна пасивна дифузија јона калцијума, која је мање осетљива од активног транспорта калцијума током релаксације.

Комплијанса или растегљивост миокарда, односно леве коморе срца, огледа се брзином промена волумена леве коморе при јединичној промени притиска током њеног пуњења (dv/dp) [2, 7, 8]. Супротан појам је крутост миокарда, односно леве коморе срца, која се огледа променом притиска леве коморе за јединични пораст волумена (dp/dv) [7, 8]. Код аортне стенозе крутост леве коморе је повећана због хипертрофије миокарда, јер се током дијастоле растеже већа маса мишића маса него код здравих особа [12, 13]. Порасту крутости доприноси фиброза миокарда, јер при оптерећењу притиском расте количина колагена у односу на масу мишића, а мења се и структура колагена. Пропорција колагена према ткиву мишића расте у сразмери са степеном хипертрофије. Као и код релаксације, постоји регионална неједнакост у крутости леве коморе услед неједнаке расподеле хипертрофије и исхемије. Комплијанса утиче на проток крви кроз митрално ушће у другој половини дијастоле, тј. делује на касно пуњење леве коморе.

У аортној стенози, у зависности од обима хипертрофије и функције систоле леве коморе срца разликујемо три типа протока крви кроз митрално ушће. Код болесника с благом хипертрофијом миокарда и очуваном функцијом систоле нема знатније разлике у параметрима дијастолног пуњења у односу на здраве особе. Код болесника са стенозом ушћа аорте и умереном хипертрофијом миокарда леве коморе, као и очуваном функцијом систоле срца, пуњење леве коморе у раној дијастолу је смањено (E_{max} , E_{vtil}), а повећано у касној дијастолу (A_{max} , A_{vtil}). Смањен је однос брзине пуњења у раној и касној дијастолу (E/A , E_{vtil}/A_{vtil}) - модел продужене релаксације. Релаксација је знатно поремећена, што се види из продуженог времена изоволуметријске релаксације и времена децелерације раног дијастолног протока крви. Код болесника с изразитом хипертрофијом миокарда леве коморе срца (маса већа од 180 g/m^2), често је поремећена и функција систоле леве коморе. Осим тога, постоји псеудонормализација протока крви кроз митрално ушће или појава рестрикционог типа пуњења: пораст брзине струјања крви током фазе брзог пуњења леве коморе у првој половини дијастоле (E_{max} , E_{vtil}), смањено пуњење током контракције преткоморе (A_{max} , A_{vtil}), као и пораст односа брзина и интеграла раног и касног протока крви (E/A , E_{vtil}/A_{vtil}).

Код одраслих особа с калцификованим залисцима и стенозом ушћа аорте, замена оштећеног залистка вештачким јесте терапија избора [8]. У нашем раду код 54 посто (42) болесника оштећени залиски аорте замењени су вештачким. Функција леве коморе после замене залистака зависи од интерреакције бројних преоперационих фактора, међу којима су контрактилност миокарда, обим иреверзибилне фиброзе интерстицијума, "афтерлоад", архитектура леве коморе [14]. Са смањењем опструкције, после замене аортних залистака, поправила се хемодинамика,

функцијска класа и време преживљавања [15]. Миокард се ремоделује с регресијом масе, јер се срце прилагођава новом нивоу "афтерлоада". Вештачке валвуле претстављају такође опструкцију изласку крви из леве коморе, али знатно мању (и непрогресивну) него болешћу сужено ушће аорте.

Функција дијастоле леве коморе срца опоравља се спорије од функције систоле. Постооперационо ремоделисање миокарда с регресијом масе миокарда утиче и на функцију дијастоле леве коморе срца [16-18]. Код болесника с умереном хипертрофијом, после операције се смањује пуњење леве коморе у касној дијастолу, током контракције преткоморе, а расте пуњење у раној дијастолу, и скраћује се време изоволуметријске релаксације и децелерације. После шест месеци промене су врло мале, значајније промене уочавају се после годину дана. Код болесника са стенозом ушћа аорте и екстремном хипертрофијом миокарда леве коморе, функција дијастоле се опоравља још спорије, тако да се прве промене виде тек после годину дана: смањује се брзина пуњења леве коморе током ране дијастоле, а расте током контракције леве преткоморе, продужава се време изоволуметријске релаксације и децелерације.

Регресија масе зида леве коморе после операције траје дуже време. Непосредно после операције она је бржа, тако да се маса зида леве коморе за прве две године смањи за 30 до 35 посто, док је касније тај процес спорији и траје дуже од једне деценије [13]. Регресија хипертрофије је непотпуна, вероватно због извесног степена оптерећења леве коморе притиском, с обзиром да вештачки аортни залиски пружају већи отпор струјању крви него природни [119, 20]. Истом брзином одвија се и регресија ткива мишића срца. Упоредо са смањењем масе и количине мишићног ткива расте и брзина релаксације леве коморе. Регресија масе миокарда леве коморе је хетерогена, јер се контрактилна влакна повлаче брже него структурна, неконтрактилна колагена влакна, што доводи до пропорционалног пораста везивног ткива у миокарду [15, 21]. Ово понашање различитих структура миокарда утиче различито на функцију систоле и дијастоле леве коморе срца, као и на различита својства функције дијастоле, пре свега, релаксацију и крутост миокарда. Повлачење немишићног ткива одвија се у два корака: после замене аортних залистака количина тог ткива расте током следеће две године, док се током следећих година смањује [19, 22]. Студија Виларија и сарадника [21] показала је да се после замене аортних залистака маса миокарда леве коморе смањи за 35 посто, после 6-7 година за 43 посто, што значи да се највећи део смањења масе дешава током прве две године. Регресија немишићног ткива иде у два дела: две године после операције види се пораст од 69 посто, после 6-7 година смањује се за 52 посто [21]. Пораст количине везивног ткива у левој комори само је релативан, и настаје због смањења мишићне масе, док количина везивног ткива у суштини остаје иста [13]. Због пораста фиброзе у интерстицијуму миокарда, непосредно после операције крутост миокарда леве коморе расте, тек касније са

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN VALVULAR AORTIC STENOSIS AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT

A. RISTITSH-ANDJELKOV

Department of Urgent Internal Medicine, Military Medical Academy, Belgrade

INTRODUCTION

Diastolic dysfunction in valvular aortic stenosis frequently precedes systolic dysfunction. The purpose of this study was to examine the changes in left ventricular diastolic function after aortic valve replacement.

METHODS

Seventy eight patients with significant isolated valvular aortic stenosis were enrolled in the study. The echocardiographic examination was performed with ACUSON-XP 10 imaging system. Complete M-mode, 2-dimensional and Doppler echocardiographic results were obtained. In 48 patients right and left heart catheterisation was performed. Left ventricular diastolic function was evaluated by pulse Doppler recording of inflow velocity on the tips of the mitral valve leaflets. Forty two underwent aortic valve replacement. They were followed up 6-12 months postoperatively.

RESULTS

Abnormal patterns of left ventricular diastolic filling were noticed in almost all patients (Table 1). Most prominent changes were found in subjects with marked and diffuse hypertrophy (Table 2). After aortic valve replacement decrease in left ventricular size, mass, pressures and improvement in systolic function (Table 3).

Twelve months after the operation late diastolic filling velocity

was lower ($A = 64 \pm 15$ cm/s, $Av_t = 7.1 \pm 1.8$ cm), early diastolic filling velocity was higher ($E = 83 \pm 14$ cm/s, $Ev_t = 10.3 \pm 1.4$ cm), deceleration time ($DT = 123 \pm 14$ ms) and isovolumetric relaxation time ($IRT = 66 \pm 6$ ms) were longer in patients with preoperative moderate hypertrophy (Table 4). In patients with severe left ventricular hypertrophy changes in diastolic function were slower. We found decrease in early diastolic filling velocity ($A = 44 \pm 6$ cm/s, $Av_t = 4.6 \pm 0.4$ cm), increase in late diastolic filling velocity ($E = 67 \pm 14$ cm/s, $Ev_t = 9.4 \pm 1.7$ cm), with prolongation of deceleration ($DT = 131 \pm 18$ ms) and isovolumetric relaxation time ($IRT = 94 \pm 23$ ms) (Table 5).

DISCUSSION

In adults with significant symptomatic aortic valve stenosis, aortic valve replacement is therapy of choice. Replacement of the diseased aortic valve with a prosthetic valve yields relief of left ventricular outflow obstruction. Myocardial remodeling with regression of mass transpires as the heart adapts to the new level of afterload. In patients with moderate left ventricular hypertrophy improvement in diastolic function during the first year after aortic valve replacement is visible, while in patients with extreme myocardial hypertrophic changes it was slower.

Key words: Left ventricular diastolic function, valvular aortic stenosis, aortic valve replacement.

смањенем количине везивног ткива смањује се и крутост. Значи, опоравак функције дијастоле леве коморе срца после замене аортних залистака спор је процес, који траје годинама и везан је како за регресију масе миокарда леве коморе, тако и за повлачење фиброзе у интерстицијуму, док опоравак функције систоле тече брже и удружен је с повлачењем хипертрофије миокарда [21-23].

ЗАКЉУЧАК

Поремећај функције дијастоле настаје пре поремећаја функције систоле леве коморе срца. Постоји повезаност између масе миокарда леве коморе и поремећаја функције дијастоле код болесника с благом и умереном хипертрофијом миокарда; проток крви кроз митрално ушће је типа "продужене релаксације", док је код болесника са знатном хипертрофијом миокарда рестрикциони тип протока. После хируршке операције функција дијастоле опоравља се спорије него функција систоле леве коморе срца, посебно код болесника с изразитом хипертрофијом зида леве коморе срца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lew WJW. Evaluation of left ventricular diastolic function. *Circulation* 1989;79:1393-7.
2. Nishimura AR, Housmans PR, Hattle LK, Tajik JA. Assessment of diastolic function of the heart: Background and current applications of Doppler echocardiography. Part 1. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;64:71-81.
3. Nishimura AR, Abel DM, Hattle LK, Tajik JA. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989;64:181-204.
4. Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 1990;81(Suppl 3):1-7.
5. Pasipoularides A, Mirsky I, Hess OM, Grimm J, Kreyenbuehl HP. Myocardial relaxation and passive diastolic properties in man. *Circulation* 1986;74:991-1001.
6. Cohn J, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 1990;81(Suppl III):48-53.
7. Braunwald E. Aortic stenosis. In: Braunwald E. *Heart Disease*. Saunders. Fifth ed. 1998;1035-43.
8. Lund O, Flot C, Jensen F. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. *Eur Heart J* 1997;18:1977-84.
9. Bonow OR. Left ventricular structure and function in aortic valve disease. *Circulation* 1989;79:966-9.
10. Devereux BR. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:337-9.
11. Wigle ED. Impaired left ventricular relaxation in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to extent of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1989;15:814-557.

12. Otto MC, Nishimura AR, Davis BK, Kisslo BK, Bashore MT. Doppler echocardiographic findings in adults with severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1991;68:1477-84.
13. Hess MO, Ritter M, Schneider MJ, Grimm J. Diastolic stiffness and myocardial structure in aortic valve disease before and after valve replacement. *Circulation* 1984;69:855-65.
14. Martin PR. Prognostic and management role of cardiovascular ultrasound in surgically treated aortic stenosis. *Circulation* 1992;86:1041-2.
15. Gilchrist CI, Waxman HL, Kurnik PB et al. Improvement in early diastolic filling dynamics after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1990;66:1124-9.
16. Barbosa MM, Nishimura RA, Holmes DR, Reeder GS. Recurrence of symptoms after percutaneous aortic balloon valvuloplasty: Relationship to Doppler diastolic filling values. *Am Heart J* 1992;123:1236-43.
17. Miki S, Murakami T, Iwase T, Tomita T, Nakamura Y. Doppler echocardiographic transmitral peak early velocity does not reflect hemodynamic changes in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1507-16.
18. Manning JW, Riley MF, Come PC. Effect of balloon aortic valvuloplasty on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling. *Am J Cardiol* 1991;67:544-9.
19. Bargiggia SG, Bertucci C, Recusani F, Raisaro A. A new method for estimating left ventricular dp/dt by continuous wave Doppler echocardiography. *Circulation* 1989;80:1287-92.
20. Monrad ES, Hess OM, Tomoyoki M, Nonogy H et al. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation* 1988;77:1345-55.
21. Vilar B, Vassalli G, Monard S, Chiarieko M, Turina M, Hess O. Normalization of diastolic dysfunction in aortic stenosis late after valve replacement. *Circulation* 1995;91:2353-8.
22. Gilchrist CJ, Waxman HL, Kurnik PB et al. Improvement in early diastolic filling dynamics after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 1990;66:1124-9.
23. Sheikh HK, Bashore TM, Kitzman DW, Davidson CJ. Changes in left ventricular diastolic performance after aortic balloon valvuloplasty: acute and late effects. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:795-803.

ANDELKA RISTIĆ-ANDELKOV

Klinika za kardiologiju

Vojnomedicinska akademija

11 000 Beograd, Crnotravska b. b.

Tel.: 661-122, lokal 31-507, 31-594

Рукопис је достављен уредништву 29. IV 2000. године

ПРИКАЗИ КЊИГА

ЕТИКА НАУЧНОИСТРАЖИВАЧКОГ РАДА У БИОМЕДИЦИНИ

Недавно је из штампе изашла монографија "Етика научноистраживачког рада у биомедицини" коју су приредили Љиљана Вучковић-Декић, Павле Миленковић и Вера Шобић. Монографија је настала као резултат научног скупа који је, 16. маја 2002. године, организовала Академија медицинских наука Српског лекарског друштва и Медицински факултет Универзитета у Београду. Књига садржи 194 странице, штампана у 500 примерака. Издавање монографије помогли су Институт за онкологију и радиологију Србије и Друштво за борбу против рака.

Брз развој медицинске науке и технологије, у условима социјалних и друштвених промена у свету у другој половини протеклог века, отвориле су многе етичке дилеме у области медицине, открили многе заблуде и злоупотребе. То је дало повода научним и медицинским установама у свету да овај проблем озбиљно разматрају и настоје да регулишу и успоставе свеопште јединствене стандарде и вредности у биомедицинским ис-

траживањима, усаглашеним с универзалним етичким начелима. У нашој медицинској средини ова кретања у свету нису привлачила већи интерес, па се нису у потпуности ни примењивала у медицинској јавности и медицинској литератури. Право је време појаве ове монографије која ће попунити овај недостатак и подстакнути наше научне и клиничке установе на озбиљнији и активнији приступ сагледавању актуелних проблема и у својој средини допринети унапређењу научне и клиничке праксе.

Аутори појединих чланака у овој монографији су сарадници Института за онкологију и радиологију Србије и Института за медицинска истраживања у Београду, који су се својим досадашњим научним истраживањима доказали, а изразом документа: "Добра научна пракса - Етички кодекс научноистраживачког рада", који је у њиховим установама постао званични документ, потврдили своју компетентност, професиони и морални интегритет, дајући још један допринос унапређењу медицинске науке у нашој средини.

Наставак на 94. страници

УТИЦАЈ ЕНАЛАПРИЛА НА ПРОГРЕСИЈУ ХРОНИЧНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ БУБРЕГА ДИЈАБЕТЕСНЕ И ДРУГЕ ЕТИОЛОГИЈЕ: ДВОГОДИШЊА СТУДИЈА

Јасна ТРБОЈЕВИЋ¹, Биљана СТОЈИМИРОВИЋ²

1. Медицински факултет, Београд; 2. Институт за урологију и нефрологију Клинике за нефрологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Хронична инсуфицијенција бубрега различитих етиологија по правилу је праћена повишеним артеријским притиском. Успешно сузбијање артеријске хипертензије успорава напредовање хроничне инсуфицијенције бубрега. Инхибитори ензима конверзије ангиотензина (инхибитори АСЕ) показали су се као врло ефикасни у снижавању повишеног артеријског притиска. Циљ овог испитивања био је да се утврди утицај инхибитора АСЕ, еналаприла, на прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега код болесника с дијабетесом мелитусом и болесника с гломерулопатијама друге етиологије. На Клиници за нефрологију Клиничког центра Србије у Београду, током 1998. и 1999. године, испитивано је 30 особа (20 мушких и 10 женских, 14 с дијабетесом мелитусом, тип два, и 16 с нефропатијама недијабетесне етиологије), старости $52,5 \pm 11,3$ године. Болесницима је једном месечно мерен крвни притисак, уз мерење концентрација креатинина, уреје, калцијума и протеина у серуму стандардним биохемијским методама. Такође, испитивани су клиренс креатинина и протеинурија. Свим испитаницима је предложена нископротеинска дијета. Резултати су обрађени статистичким т-тестом, а прогресија хроничне инсуфицијенције бубрега је изражена реципрочном концентрацијом креатинина у серуму у функцији времена и приказана кривом регресије. Протеинемije су биле веће код болесника с дијабетесом мелитусом, али су се у обе групе све време кретале у оквиру физиолошких опсега. Концентрације уреје и креатинина у серуму биле су нешто ниже код болесника с дијабетесом мелитусом и показивале су стално лако опадање током целог испитивања. Креатининемija и уреја у серуму у групи болесника с гломерулонефритисом недијабетесне етиологије биле су благог раста током испитивања. Остале испитиване варијабле мењале су се сличном прогресијом и у истом смислу у обе испитиване групе. Добијени резултати и правац регресионе линије за групу болесника с дијабетесом мелитусом указују на бољи опоравак функције бубрега код ових болесника.

Кључне речи: инхибитори АСЕ, дијабетес мелитус, еналаприл, хронична инсуфицијенција бубрега. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Хроничну инсуфицијенцију бубрега одликује прогресивно смањење функције бубрега услед неповратног оштећења нефрона. Једном успостављена болест неминовно напредује ка отказивању функције. Клиничка прогноза је неповољнија ако истовремено постоји и системска артеријска хипертензија [1].

Однос између повишеног крвног притиска и болести гломерула је сложен. Погоршање обољења бубрега често за последицу има и погоршање артеријске хипертензије, док повећање крвног притиска може да убрза ток болести бубрега. Коначно, успоставља се *circulus viciosus* у коме прогресивно смањење функције бубрега узрокује повећање системског притиска крви, што даље погоршава стање органа [2].

Дијабетес мелитус доводи до задебљања базалне мембране капилара гломерула услед таложења мукополисахарида и липида, хипертрофије и пролиферације ендотела капилара, интеркапиларне гломерулосклерозе и хијалинизације зидова аферентних и еферентних артериола. Клинички испољена нефропатија, с протеинуријом и артеријском хипертензијом као главним знацима, постоји код 25 посто оболелих особа код којих дијабетес мелитус траје дуже од 13 година [3].

Инхибитори ензима конверзије ангиотензина (инхибитори АСЕ) спречавају претварање неактивног

ангиотензина-један у високо активни вазоконстриктор, ангиотензин-два, и тим механизмом снижавају повишен артеријски притисак [4]. Сматра се да ефикасније од других антихипертензивних лекова успоравају прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега због специфичног дејства на хемодинамику гломерула, пролиферацију мезангијума и пермеабилност гломерула [5, 6].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог испитивања био је да се (1) утврди утицај инхибитора АСЕ, еналаприла, на прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега код болесника с дијабетесом мелитусом и болесника с гломерулопатијама друге етиологије, и (2) да се утврди да ли постоји разлика у деловању инхибитора АСЕ, еналаприла, код ове две групе болесника.

МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћено 30 болесника (20 мушкараца и 10 жена, старости 35-75 година) с хроничном инсуфицијенцијом бубрега, лечених на Клиници за нефрологију Клиничког центра Србије у Београду, од 1998. до 2000. године. Прву групу чинило је 14 болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега као последицом дијабетеса мелитуса, тип два. Међу осталих 16 болесника у другој групи, код шест је био мембранопролиферациони гломерулонефритис.

тис, код пет мембранозни гломерулонефритис и код пет недефинисане гломерулопатије. На почетку испитивања код свих болесника је била благо до средње изражена артеријска хипертензија и повишени нивои креатинина у серуму (Табела 1).

Обе групе су лечене инхибитором ACE, еналаприлом, и свим испитаницима је предложена нископротеинска дијета. Болесници су надгледани две године, током којих су прегледани једанпут месечно. Анамнестички је проверавано да ли се држе предложене дијете, мерен им је крвни притисак, испитиван клиренс креатинина и концентрације укупних протеина, уреје, креатинина и калцијума у серуму, као и протеинурија. Поред антихипертензивне терапије испитаници су добијали и сву неопходну симптомску терапију.

Резултати су приказани као аритметичке средине и стандардне девијације, а за поређење коришћен је т-тест за два независна узорка. Прогресија инсуфицијенције бубрега изражена је променом реципрочне концентрације креатинина у серуму у функцији времена.

ТАБЕЛА 1. Опште карактеристике испитиване популације
TABLE 1. General characteristics of the studied population

Карактеристике Група Characteristics Group	N° N°	Пол Sex		Старост (год) Age (years)	ТА поч. (mmHg)		Креа- тинин Creatinine (mmol/L)
		Мушки Male	Женски Female		Систолни Systolic	Дијастолни Diastolic	
Дијабетесна нефропатија Diabetic nephropathy	14	9	5	35 - 73	167.14 ± 26.14	99.29 ± 13.28	145.57 ± 33.54
Недијабетесна нефропатија Non diabetic nephropathy	16	11	5	38 - 75	163.12 ± 26.68	100.00 ± 13.58	236.44 ± 143.87
S	30	20	10	-	-	-	-

ТАБЕЛА 2. Испитиване варијабле у групама
TABLE 2. Values of examined variables according to groups

Варијабла Variable	Група Group	Месец - Month				
		0	6	12	18	24
ТА систолни Systolic (mmHg)	DM	167.14 ± 26.14	159.28 ± 14.66	153.21 ± 13.53	151.07 ± 14.30	146.43 ± 24.37
	NoDM	163.12 ± 26.68	157.81 ± 22.29	153.12 ± 21.71	151.25 ± 17.27	148.43 ± 26.08
ТА дијастолни Diastolic (mmHg)	DM	99.29 ± 13.28	90.36 ± 7.20	88.57 ± 7.45	89.28 ± 9.38	89.28 ± 12.07
	NoDM	100.00 ± 13.58	94.75 ± 7.18	91.50 ± 10.76	94.06 ± 10.93	91.56 ± 13.19
Протеинемиа Proteinemia (g/L)	DM	72.28 ± 4.86	71.36 ± 4.14	72.64 ± 3.73	71.86 ± 3.98	69.07 ± 6.08
	NoDM	68.50 ± 7.47	67.87 ± 9.66	67.75 ± 7.26	65.87 ± 10.49	67.50 ± 8.51
Уреа у серуму Uremia (mmol/l)	DM	10.30 ± 2.27	9.37 ± 2.28	9.89 ± 2.84	10.06 ± 3.18	9.41 ± 3.49
	NoDM	12.82 ± 6.63	12.34 ± 6.17	13.90 ± 7.99	14.55 ± 7.96	15.74 ± 9.35
Калцемија Calcemia (mmol/L)	DM	2.29 ± 0.38	2.34 ± 0.22	2.36 ± 0.17	2.31 ± 0.11	2.27 ± 0.07
	NoDM	2.26 ± 0.13	2.31 ± 0.16	2.30 ± 0.11	2.23 ± 0.17	2.24 ± 0.15
Креатининемиа Creatininaemia (mmol/L)	DM	145.57 ± 33.54	136.50 ± 31.71	145.36 ± 41.99	141.36 ± 49.84	135.64 ± 60.66
	NoDM	236.44 ± 143.87	234.75 ± 144.70	262.12 ± 194.53	252.37 ± 191.84	287.25 ± 227.32
Клиренс Clearance Cr	DM	56.46 ± 20.92	63.43 ± 28.11	53.94 ± 21.96	54.02 ± 21.70	51.90 ± 20.39
	NoDM	64.49 ± 43.35	53.80 ± 32.27	57.00 ± 34.75	44.19 ± 36.78	46.50 ± 39.00
Протеинурија Proteinuria (g/24h)	DM	1.42 ± 0.71	1.24 ± 0.31	1.40 ± 0.75	1.25 ± 0.4	1.68 ± 0.54
	NoDM	1.49 ± 0.85	1.92 ± 1.14	1.81 ± 0.78	1.15 ± 0.79	1.65 ± 0.8

Легенда: DM = болесници с дијабетесом мелитусом; NoDM = болесници с нефропатијама других етиологија
Caption: DM = patients with diabetes mellitus; NoDM = patients with nephropathies of other aetiology; □ p < 0.05;

РЕЗУЛТАТИ

Свих 30 болесника укључених у студију остало је до краја испитивања. Током испитивања крвни притисак болесника у обе групе био је добро регулисан. Систолни и дијастолни притисак постепено је снижаван, али до краја испитивања нису достигнути физиолошки нивои. Апсолутне величине биле су готово идентичне у обе групе. Нешто већи пад, али не статистички значајан, забележен је у групи болесника с дијабетесом мелитусом (Табела 2).

Протеинемиије су биле незнатно веће код болесника с дијабетесом нефропатијом. Током прве године испитивања нивои протеина у крви били су стабилни у обе групе испитаника, да би у наредних годину дана постепено опадали код болесника с дијабетесом мелитусом, док су се код болесника с нефропатијама других етиологија у првој половини друге године концентрације смањивале, а затим се у последњих шест месеци вратиле на готово исти ниво као на почетку испитивања. Све забележене протеинемиије у

обе групе испитаника биле су у оквиру физиолошких опсега током целог испитивања (Табела 2).

Концентрација калцијума у серуму није се битно мењала у току испитивања, а разлике између група нису биле ни статистички значајне (Табела 2).

Концентрације уреје у серуму током целог испитивања биле су ниже код болесника с дијабетесом нефропатијом. У групи болесника с нефропатијама недијабетесне етиологије концентрација уреје у серуму постепено је расла током испитивања, док је код болесника с дијабетесом мелитусом забележен благи пад нивоа уреје током

времена, што статистички није било значајно (Табела 2).

Концентрације креатинина у серуму током целог испитивања биле су ниже код болесника с дијабетесом мелитусом. Код тих болесника аритметичка средина креатининемиије постепено се смањивала током испитивања, док је код болесника с нефропатијама недијабетесног порекла постепено расла (Табела 2). Разлике у креатининемиији на почетку и на крају испитивања ни у једној групи болесника нису биле статистички значајне.

Клиренс креатинина је један од најзначајнијих параметара функције бубрега. У почетку испитивања клиренс је био нешто нижи код болесника с дијабетесом мелитусом, али разлика између група није била статистички значајна. Код болесника с дијабетесом нефропатијом после шест месеци надгледања забележен је благ пораст нивоа клиренса, да би се у наредних 18 месеци постепено смањивао. Код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега као последицом нефропатија недијабетесне етиологије клиренс креатинина се током целог испитивања константно смањивао (Табела 2). Иако разлика међу клиренса на почетку и на крају испитивања није била статистички значајна, апсолутна промена клиренса била је мања код болесника с дијабетесом мелитусом, што ипак указује на боље одржавање функције бубрега код ових испитаника.

Протеинурије су током целог испитивања биле нешто ниже код болесника с дијабетесом мелитусом, али разлика није била статистички значајна (Табела 2). Промене нивоа протеинурије у обе групе биле су сличне.

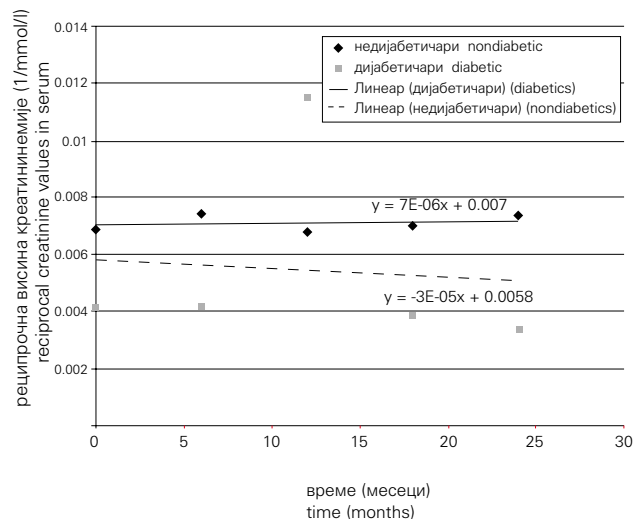
Прогресија инсуфицијенције бубрега изражена променом реципрочне концентрације креатинина у серуму у функцији времена приказана је графиконом 1. Правац регресионих линија указује на опоравак функције бубрега код болесника с дијабетесом мелитусом и благо погоршање функције у другој групи. Овакав правац регресионе линије за групу болесника с дијабетесом мелитусом иде у прилог бољег дејства еналаприла код особа с дијабетесом нефропатијом.

ДИСКУСИЈА

Још увек нема специфичних, општеприхваћених клиничких знакова нити маркера који би јасно указали на хипертензивну нефропатију. Нарочито у почетку болести нема адекватних показатеља пропорционалних с обимом оштећења бубрега [7]. У овој студији испитиване су промене нивоа клиренса креатинина, протеина, уреје, калцијума и креатинина у крви, као и системског артеријског притиска.

Код болесника с дијабетесом нефропатијом биле су нешто веће протеинемие, и ниже концентрације уреје и креатинина у серуму него код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега недијабетесног порекла. Свим болесницима крвни притисак је био задовољавајуће регулисан, са сличним апсолутним нивоима у обе групе, и током испитивања показивао је тенденцију опадања. Клиренс креатинина је у групи болесника с дијабетесом мелитусом постепено растао, док је у другој групи благо опадао током целог испитивања.

На графичком приказу прогресије хроничне инсуфицијенције бубрега, изражене променом реципрочних резултата креатинина у серуму у току времена, правац регресионе линије за групу болесника с дијабетесом нефропатијом указује на благи опоравак функције бубрега у овој групи. Пошто је системски артеријски притисак применом еналаприла био подједнако добро регулисан у обе групе вероватно је да овај инхибитор АСЕ код болесника с дијабетесом ме-



ГРАФИКОН 1: Регресиона линија промене креатининемие
GRAPH 1: Regression line of changed creatininaemia

литусом испољавао нефропротективно дејство које превазилази антихипертензивне ефекте [8].

Насупрот променама на срцу и мозгу, изазваних хронично повишеним крвним притиском, код којих адекватна антихипертензивна терапија знатно смањује морбидитет и морталитет, инциденција и преваленција завршног стадијума инсуфицијенције бубрега, за чији настанак је артеријска хипертензија, осим дијабетеса мелитуса, најчешћи узрок, настављају да расту [9]. Узимајући у обзир високе трошкове лечења ових болесника, као и велике губитке читаве заједнице услед њихове превремене инвалидности и неспособности за рад, јасан је значај утврђивања најадекватнијег лечења ове болести. Ефикасна антихипертензивна терапија успорава прогресију инсуфицијенције код гломерулонефритиса, аутоимунских болести и дијабетеса мелитуса [8, 10]. Смањена функција бубрега код добро лечене умерене артеријске хипертензије готово да се не разликује од физиолошке смањене функције у складу са старошћу [9].

Прогноза дијабетесне нефропатије знатно је побољшана агресивном антихипертензивном терапијом. Време које протекне од појаве завршне протеинурије до увођења дијализе, које је раније износило око 5 година, знатно је продужено применом антихипертензивних лекова. Посебно је значајно да су инхибитори АСЕ ефикаснији на овом пољу од других антихипертензивних лекова, јер узрокују значајније смањење хидростатског притиска у гломерулима, у вези са смањењем системског артеријског притиска, него други лекови за регулисање артеријске хипертензије [11]. Такође, претпоставља се да код ових болесника инхибитори АСЕ и испољавају заштитно дејство које превазилази антихипертензивно.

ЗАКЉУЧАК

Резултати овог испитивања показују да инхибитори АСЕ делују на прогресију хроничне инсуфицијенције бубрега у обе испитиване групе болесника. Двогодишња терапија еналаприлом показала је повољнији утицај на успоравање прогресије хроничне инсуфи-

INFLUENCE OF ENALAPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE IN DIABETIC NEPHROPATHY AND NEPHROPATHIES OF AND OTHER AETHIOLOGY: A TWO-YEAR STUDY

J. TRBOJEVITSH¹, B. STOJIMIROVITSH²

1. University School of Medicine, Belgrade; 2. Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Chronic renal failure (CRF) is almost always associated with high arterial blood pressure. Adequate control of hypertension slows down the progression of the disease. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme (ACE inhibitors) have proved to be very efficacious in decreasing high blood pressure.

The aim of this study was to assess the influence of ACE inhibitor enalapril on the progression of CRF in patients with diabetic nephropathy and nephropathies of other origin. During 1998 and 1999 thirty patients (20 males and 10 females, aged 52.5 ± 1.3) have been followed-up at the Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia.

On regular monthly controls serum creatinine, urea, calcium and protein levels, creatinine clearance, and blood pressure, were measured. All patients were suggested a low protein diet. Progression of the disease was expressed by the slope of the regression line showing reciprocal serum creatinine values.

Proteinuria was significantly higher in diabetic patients

after 12 months ($p < 0.35$), but in the next 12 months the difference between groups disappeared.

The same patients had significantly lower serum urea ($p < 0.05$) after 24 months and creatinine values ($p < 0.05$) during the whole study. Other variables changed in the same manner and with similar progression in both groups. The direction of slope lines suggested recovery of kidney function in both examined groups. However, a smaller slope in patients with diabetic nephropathy together with other results showed that enalapril had better influence on slowing down the progression of CRF in this group of patients.

Key words: ACE inhibitors, chronic renal failure, enalapril, diabetes mellitus.

JASNA TRBOJEVIĆ
11000 Beograd, Kneza Miloša 55
Tel.: 646 904

цијенције бубрега у групи болесника с дијабетесом мелитусом него у групи с гломерулонефритисима друге етиологије.

Пошто су у обе групе системски артеријски притисци слични, може се претпоставити да учинак лека није у вези само с регулацијом артеријског притиска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weir MR, Dworkin LD. Antihypertensive drugs, dietary salt and renal protection: how low should you go and with which therapy? *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):1-22.
2. Jeremić P, Tomanović N, Trbojević J. Uticaj inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima na progresiju hronične bubrežne insuficijencije. *Medicinski podmladak* 1998;40(1-2):19-23.
3. Jenssen TG. Diabetic nephropathy in pathogenic and therapeutic aspects of chronic renal failure. In: Koch KM, Stein G. Marcel Dekker, New York 1997;43-54.

4. Kamper AL, Holstein-Rahlou NH, Levssac PP, Strangard S. The influence of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal tubular function in progressive chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996;28(6):822-31.
5. Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egido J. ACE inhibitors and AT₁ receptor antagonists – beyond the haemodynamic effect. *Nephrol Dialys Transplant* 2000;15(5):561-5.
6. Blankestijn PJ, Ligtgenberg G, Klein IHH, Koomans HA. Sympathetic overactivity in renal failure controlled by ACE inhibition: clinical significance. *Nephrol Dialys Transplant* 2000;15(6):755-8.
7. Saruta T, Kanno Y, Havashi K, Konishi K. Antihypertensive agents and renal protection: calcium channel blockers. *Kidney International* 1996;49(Suppl 55):S2-6.
8. Aurell M, Bengtsson C, Björck S. Enalapril versus metoprolol in primary hypertension – effects on the glomerular filtration rate. *Nephrol Dialys Transplant* 1997;12:2289-94.
9. Sušić D, Frochlich ED. Nephroprotective affect of antihypertensive drugs in essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16:555-6.
10. Jafar HT, Schmid CH, Landa M et al. Angiotensin-Converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. *Annals of Internal Medicine*, 2001; 135: 73-87.
11. Mazouz H, Keso I, Ghazali A et al. Risk factors of renal failure progression two years prior to dialysis. *Clinical Nephrology* 1999;51(6):355-66.

Рукојис је достављен уредништву 3. X 2000. године

ЭПДЕМИЈА ТУЛАРЕМИЈЕ У НИШКОМ ОКРУГУ

Велимир КОСТИЋ, Бранислав ЈОВАНОВИЋ, Милијанка КРСТИЋ,
 Маја ЈОВАНОВИЋ, Снежана ШКОРИЋ, Зоран ВЕЛИЧКОВИЋ, Бранислав ЛАКО
 Клиника за инфективне болести Клиничког центра, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Туларемија је као ретко обољење представљало изненађење када је регистровано током 1999. и 2000. године на 31 болеснику. Прве године су откривене оболеле особе у селима сокобањске општине, а следеће године и у осталим општинама Ниша. Углавном су оболевали људи са села, а најчешће домаћице. Доминирао је гландуларни облик болести. Водећи клинички знаци болести су били: гушобоља, бол у пределу увећане лимфне жлезде и повишена температура тела. У биохуморалном синдрому евидентирана је убрзана седиментација еритроцита и повишене концентрације фибриногена у крви. Код више од половине оболелих особа титар антитела на узročника *Francisella tularensis* је био изразито висок. Код свих болесника је санирана болест: код 27 болесника после прве терапијске куре, код четири болесника после рецидива болести, а код пет болесника примењен је хируршки третман.

Кључне речи: туларемија, *Francisella tularensis*, рецидив болести. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Туларемију је први пут запазио 1910. године у Калифорнији у месту Туларе, код оболелих пољских мишева, амерички бактериолог Ц. Ме Кој. Две године касније, исти бактериолог, заједно с Ц. Чапином, доказао је узročника болести код човека и назвао га *Bacterium tularensis*. Детаљан опис болести код човека дао је Франсис Е. 1921. године и назвао је туларемија [4, 6].

Туларемија је зооноза која се среће широм света у виду анималних или хуманих епидемија. Одликује се токсичним манифестацијама и запаљењем лимфних чворова у околини улазног места узročника *Francisella tularensis*. Болест се среће код дивљих животиња из природних жаришта (мишеви, зечеви, веверице, лисице), као и код домаћих животиња (овца, пас, мачка, краве и др.). Код оболелих животиња болест се манифестује повишеном температуром тела, анорексијом, летаргијом, лимфаденопатијом, улцерацијама слузнице у устима, хепатомегалијом, иктерусом. Од оболелих животиња на човека болест се преноси контактом, алиментарним, аерогеним и трансмисивним путем. Интерхумани пренос није могућ [6, 12, 15].

Клиничко испољавање туларемије код човека је разноврсно и углавном зависи од путева уношења инфекције (улцерогландуларни, гландуларни, окулогландуларни, тонзилогландуларни, плућни и септични). Пре-

ма трајању, инфекција може бити акутна и субакутна. Минимална инфективна доза узročника *Francisella tularensis* за настанак инфекције зависи од пута уласка и креће се од 10 бактерија преко коже до 10 до 50

ТАБЕЛА 2. Клинички налаз код особа оболелих од туларемије (N = 31)

Клинички налаз Clinical finding	Број болесника Number of patients
Оток лимфних жлезди Swelling of lymphatic glands	31
Фебрилност Febrility	24
Промене на кожи Cutaneous changes	5
Промене на слузници Mucous alterations	1
Увећане тонзиле Enlarged tonsils	21
Хепатомегалија Hepatomegaly	1
Спленомегалија Splenomegaly	0

ТАБЕЛА 3. Лабораторијски налази код особа оболелих од туларемије (N = 31)

Лабораторијска анализа Laboratory finding	Резултат (опсер) Values	Број болесника Number of patients
Седиментација еритроцита Erythrocytes sedimentation	1 - 30	9
	31 - 60	9
	61 - 90	7
	91 -	6
Фибриноген Fibrinogen	2 - 4	21
	4 -	10
Леукоцити Leukocytes	4 - 8	23
	8.1 -	8

ТАБЕЛА 1. Тегобе особа оболелих од туларемије (N = 31)

Тегобе Subjective disorders	Број болесника Number of patients
Гушобоља Tonsillitis	21
Главобоља Headache	4
Малаксалост Exhaustion	9
Бол у пределу жлезде Pain in the region of the lymphatic glands	11
Сувоћа у устима Dry mouth	2
Језа-дрхтавица Shivering	9
Бол у грудима Chest pain	2
Бол у зглобовима Joint pain	3
Отежано жвакање Difficult chewing	1

преко ваздуха. Клиничка слика болести је разноврсна. Повишена температура тела је најчешће ремитентног типа, али може бити интермитентна и типа континуе. При постављању дијагнозе узимају се у обзир епидемиолошки, анамнестички и клинички параметри, али се дефинитивна дијагноза поставља серолошким испитивањем. Најчешће се користе тестови аглутинације, мада се може применити и кожни туларин-тест [4-9, 11]. Последњих година у дијагностици туларемије се примењује и метод *Polymerase Chain Reaction* [2, 8, 11, 13, 15]. Туларемија се лечи аминогликозидним и тетрациклинским лековима, хлорамфениколом и хинолонима [1, 3, 7, 9]. Осим конзервативне терапије, код размекшалих бубона могу се применити радикални захвати [2, 7-9].

МЕТОД РАДА

Нашом студијом је обухваћен 31 болесник с туларемијом током 1999. и 2000. године. Болесници су потицали из околних општина, као и из саме нишке општине. Сви болесници су испитивани и лечени у Клиници за инфективне болести у Нишу. Међу испитиваним болесницима доминирале су особе женског пола (23). Узраст болесника је био од 14 до 76 година. Највећи број болесника је потицао из сеоске средине (27), а само четири болесника из градске средине. Истовремено, анализирајући професионалност оболелих особа јасно запажамо да су најчешће оболевале домаћице. Већи број болесника, нарочито током 1999. године, у почетку је лечен као акутни тонзилитис пеницилинском терапијом. Захваљујући искуству из претходне године болесници током 2000. године од почетка су лечени адекватном терапијом. Дијагноза је постављена у Војномедицинској академији и Заводу за заштиту здравља у Нишу, методом микроаглутинације.

ТАБЕЛА 4. Титар антитела на узрочник *Francisella tularensis* (N = 31)

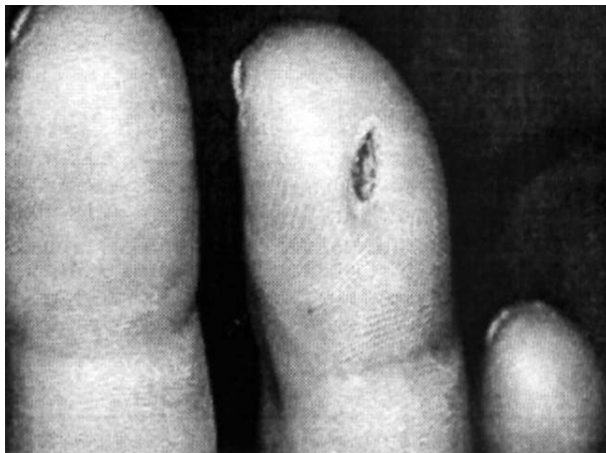
TABLE 4. Antibody titer in *Francisella tularensis* (N = 31)

Титар антитела Antibody titer	Број болесника Number of patients
1:80	1
1:160	4
1:320	7
1:640	5
1:1280	12
1:1280-	2

ТАБЕЛА 5. Етиолошко лечење особа оболелих од туларемије (N = 31)

TABLE 5. Aetiologic treatment of tularaemia patients (N = 31)

Антибиотски лекови Antibiotics	Број болесника Number of patients
Аминогликозидни Aminoglycosides	22
Хинолони Chinolynes	1
Тетрациклини Tetracyclines	8
Удружено	31



СЛИКА 1. Примарни афект.
FIGURE 1. Primary affection.



СЛИКА 2. Егзантем
FIGURE 2. Exanthema.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати су груписани у субјективне, клиничке, лабораторијске и серолошке показатеље болести.

Доминантна тегоба међу особама оболелим од туларемије била је гушобоља, а затим следи бол у пределу увећане лимфне жлезде и осећај жезе и грознице (Табела 1).

Водећи клинички знак је лимфаденопатија и дијагностикована је код свих болесника, затим фебрилност. Остале клиничке манифестације болести су биле ређе испољене (Табела 2).

Анализом табеле 3 запажа се да је седиментација крви била убрзана. Концентрације фибриногена су биле повишене код 10 болесника, док је код 21 болесника број леукоцита био нормалан.

Титар реакције аглутинације на узрочник *Francisella tularensis* је регистрован код свих болесника обухваћених овом студијом, при чему код више од половине је титар износио од 1:640 и више (Табела 4).

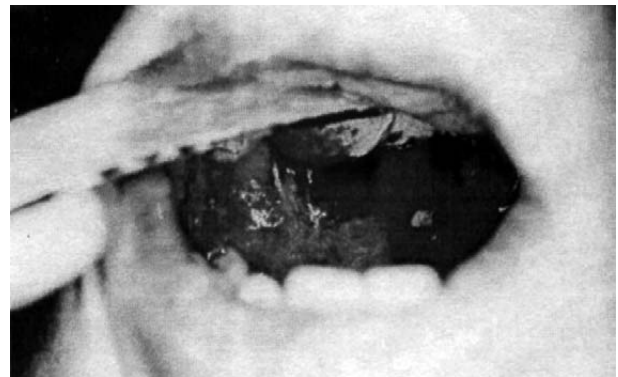
Највећи број оболелих особа је лечен удруженим препаратима из групе лекова аминогликозида, хинолона и тетрациклина.

Ток болести

Рецидив болести је регистрован код четири болесника, а оздрављење код 27 болесника.

ДИСКУСИЈА

Испитиван је 31 болесник, узраста од 14 до 76 година, при чему су чешће боловале особе женског пола



СЛИКА 3. Ексудативне промене на тонзилима
FIGURE 3. Exudative tonsillar changes.



СЛИКА 4. Линфаденопатија врата
FIGURE 4. Neck lymphadenopathy.



СЛИКА 5. Апсцесирајућа проомена на лимфним жлездама врата

FIGURE 5. Abscess in lymphatic glands.

(23). Међу оболелим особама према професијској орјентацији највише су биле заступљене домаћице из сеоских средина. Епидемија која је регистрована 1999. године разликовала се од епидемије почетком 2000. године не само по бројношћу и дисперзији оболелих особа, већ и по препознатљивости епидемије [7].

Наиме, током 1999. године први случајеви оболевања најчешће су схватани као акутни тонзилитиси и специфични лимфаденитиси, па су тако и лечени. Значи, било је дијагностичког и терапијског лутања.

Гледано с епидемиолошког аспекта, предходна епидемија је била локализована у селима око Сокобање, док је овогодишња по читавом нишком региону. Клиничка слика је била углавном у складу са стандардним описима у литератури [4, 5, 7, 8, 10].

Најчешћи клинички облик је тонзило-глангуларни, ређе глангуларни, а код једног болесника је регистрован улцеро-глангуларни облик.

Типичан примарни афект је регистрован само код једног болесника, уз истовремен налаз лимфангитиса и лимфаденгитиса (Слика 1).

Промене по кожи запажене су код пет болесница и то на шакама и подлактицама, а својим изгледом су подсећале на медикаментни егзантем (Слика 2).

Међу симптомима болести водећи знак је била гушобоља, која је код 16 болесника била праћена с више или мање ексудата (Слика 3).

Увећане лимфне жлезде су регистроване код свих болесника, али болну осетљивост је у анамнези навело само 11 болесника (Слика 4).

Резултати лабораторијских анализа не показују подударност убрзане седиментације еритроцита, с једне стране, и броја леукоцита и нивоа фибриногена, с друге стране. Наиме, убрзана седиментација еритроцита је запажена код 22 болесника, нормалан број леукоцита код 23, а нормалне концентрације фибриногена код 21 испитиваног болесника. Анализом позитивних налаза титра антитета на узрочник *Francisella tularensis* запажено је да су били и преко 1280 (код два болесника 5120). Код мањег броја бо-

лесника прегледом првог узорка серума није нађен дијагностички значајан титар, него тек поновљеним прегледом серума, после седам дана.

После постављања дијагнозе болесници су током болничког лечења најчешће лечени комбионацијом препарата из групе аминогликозида и хинолона или тетрациклина, што је довело до оздрављења 27 болесника, док је рецидив болести запажен код четири болесника. Конзервативни начин лечења је био довољан код 26 болесника, док је код пет болесника примењен и радикални захват, јер је због апсцесирања жлезде учињена инцизија (Слика 5).

Током дијагностике је била идеја о примени кожног туларин-теста као специфичног метода, према наводима других аутора о високој осетљивости и раној позитивности [4, 6, 13, 10], али нажалост није могла бити реализована из техничких разлога.

ЗАКЉУЧАК

Особе оболеле од туларемије потицали су из сеоске средине (87 посто), при чему су доминирале особе женског пола (74 посто).

Доминантне клиничке манифестације су биле гушобоља, праћена отоком лимфних жлезда, фебрилношћу и увећаним тонзилима. Код највећег броја оболелих особа титар антитета је био 1:1280. Болесници су лечени аминогликозидним, хинолинимским и тетрациклинским лековима. Рецидив болести је регистрован код четири болесника (13 посто). Код пет болесника (16 посто) је осим медикаментног третмана урађена инцизија и дренажа оболеле жлезде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barton WR. Tularemia. JAMA 1994;193(4):428-32.
2. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: Review of the literature. Clin Infect Dis 1994;19:42-7.
3. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: Treatment failures with outpatient use of Ceftioxone. Clin Infect Dis 1993;17:976-80.
4. Hubalek Z, Sixi W, Halouska J, Mikuliskova M. Prevalence of Francisella Tularensis in Dermacentor Retikulatis Tick Collected in Adjacent Areas of the Czech and Austrian Republics. Eur J Publ Hlth 1997;4:199-201.
5. Hill B, Sandstrom G, Schroder S, Feanzen C, Tamvik A. A case of tularemia meningitis in Sweden. Scand J Infect Dis 1990;22:95-99.
6. Ilijev B, Mitev G. Epidemiology a na infektivne bolesti. Medicina i fizikultura, Sofia 1989;220-3.
7. Kostić V, Jovanović B, Krstić M, Mitrović G, Spasić M, Veličković Z. Tularemia, Naša prva iskustva. Acta Med Mediana, 2000;1:73-9.
8. Markowitz LE, Hynes NA, Dex la Crus P et al. Tick borne tularemia: An outbreak of lymphadenopathy in children. JAMA 1985;254:2922-52.
9. Milosevic N, Trwak Z, Dimitrijević Z, Lako B, Tatić V. Tularemia. Nedoumica povodom jednog slučaja. Acta Infect Jugoslav 1999;57-63.
10. Nordahal SH, Hoel T, Schell O, Olofsson J. Tularemia differential diagnosis in otorhino laryngology. J Laringol Otol 1993;107:127-9.
11. Radev M, Radakov M, Jačev ST. Infektivne bolesti. Med Fizikult, Sofia 1994;389-94.
12. Packer RM, Harrison LR, Matthews CF et al. Tularemia associated with domestic cats - Gorgia, Nev Mexico. MMWR 1982;31:39-41.
13. Sato T, Fujita H, Ohara Y, Hommnax M. Microagglutination test for earle and specific serodiagnosis of tularemia. J Clin Microbiol 1990;28:2372-4.
14. Trnjak Z, Nožić D, Marinković V, Bojić I, Lako B, Begović B i sar. Tonzilofaringealni oblik tularemije. Vojnosan Pregled 1997;54(3):217-21.
15. Woods JP et al. Tularemia in two cats. JAMA 1998;282(1).

EPIDEMIC OF TULARAEMIA IN NISH DISTRICT

V. KOSTITSH, B. JOVANOVIŠH, M. KRŠTITSH, M. JOVANOVIŠH, S. SHKORITSH,
Z. VELICHKOVITSH, B. LAKO

Department of Infectious Diseases, Clinical Centre, Nish

Tularaemia, as a rare disease, surprised medical workers in 1999 and 2000 when it was detected and diagnosed in 31 patients. In 1999 patients were registered in villages of the Sokobanja community, and in 2000 also in other communities in the district of Nish. Patients were peasants, mostly housewives. Glandular form of the disease was dominant. The main clinical symptoms were: tonsillitis, pain in the region of enlarged lymphatic glands and temperature, Bio-humoral syndrome presented accelerated sedimentation of erythrocytes and elevated fibrinogen values. Antibody titer of *Francisella tularensis* was extremely high in the majority

of patients. The disease was cured in all patients: in 27 patients after the first therapy, in 4 subjects after recidivation and 5 patients were surgically treated.

Key words: Tularaemia, *Francisella tularensis*, recidivation.

VELIMIR KOSTIĆ

Klinika za infektivne bolesti

Klinički centar

18000 Niš

ПРИКАЗИ КЊИГА

(Наставак са 86. стране)

Манографија пружа исцрпан преглед систематски изложених и обрађених релевантних етичких проблема у науци, посебно у биомедицини, почев од општег разматрања питања етике и научноистраживачког рада (Павле Миленковић), препорука Међународне комисије за професионо саморегулисање у науци и искуства паневропског приступа у обезбеђивању квалитета у науци (Душанка Милошевић и Љиљана Вучковић-Декић). Разматрање интелектуалног непоштења и његовим облицима и узроцима грешака и злоупотреба у науци нашло је место у трећем поглављу (Јован Савић), а у следећем (Милица Маринковић и Љиљана Вучковић-Декић), наводећи примере превара у медицини, разматрају проблем лошег деловања и узрока фабриковања, фалсификовања резултата и плагијаторства. Три следећа поглавља односе се на етику публикавања (Гордана Богдановић, Љиљана Вучковић-Декић), ауторство и коауторство (Љ. Вучковић-Декић) и вредновање научника (Љ. Вучковић-Декић), којима се обухвата процес публикавања, одговорност уредника, уредништва, разним облицима ауторства и потреби успостављања мерила за признавање ауторства, а властитим истраживањима сциентометријски анализују мерила вредновања научног рада.

Као о важном поступку у достизању степена професионализма несумњиво је едукација, те је једно поглавље посвећено

улози и етичком аспекту менторства (Невенка Станојевић-Бакић). Улога омбудсмана у науци је изнесена у деветом поглављу (Невенка Стојановић). Следећа поглавија посвећена су Кодексу научноистраживачког рада (Ненад Боројевић, Љиљана Декић-Вучковић), доброј клиничкој пракси и етичким и научним стандардима клиничких испитивања (Синиша Радловић и Светислав Јелић), обавезама главног истраживача у клиничкој пракси (Снежана Сушњар), и заштити испитаника у клиничком испитивању - улога етичког комитета (Снежана Бошњак). Свако поглавље цитира савремену страну и домаћу литературу.

Други део монографије садржи пет докумената. Као први, горе споменути Етички кодекс научноистраживачког рада, коме следе документи међународних организација на енглеском језику: *European Science Foundation Statement*, *The Danish Committee on Scientific Dishonesty Statutes*, *The Declaration of Helsinki*. Последњи додаток су дефиниције појмова који се често користе у клиничким испитивањима.

На крају је дат резиме на енглеском језику.

Укратко речено, књига која је недостајала, која треба да постане штиво сваког научног и клиничког истраживача, посебно младих који свој рад почињу у условима и захтевима савремене медицине и биомедицинских истраживања.

Љ. Божиновић

БРУЦЕЛОЗА - ДИЈАГНОСТИЧКЕ ДИЛЕМЕ - ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Биљана БОЈИЋ¹, Милица ВУЈОШЕВИЋ¹, Светлана НИКОЛИЋ¹, Олга ДУЛОВИЋ¹,
Јелица ГРЕБЕНАРЕВИЋ¹, Зоран МИЛИНКОВИЋ², Јасна ГВОЗДЕНОВИЋ¹

1. Институт за инфективне и тропске болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за ортопедију и трауматологију “Бањица”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Приказан је ток и исход болести студенткиње, старе 20 година, из Београда, која је примљена на лечење у Институт за инфективне и тропске болести у Београду, са симптомима продуженог фебрилног стања, праћеног боловима у мишићима, боловима дуж кичменог стуба, отежаним ходом, уз јаку главобољу и изразиту малаксалост. Током клиничких испитивања констатован је обострани сакроилеитис. Серолошким анализама потврђено је да је реч о бруцелози, а према епидемиолошким подацима, сазнало се да је болесница током јесени 1997. године боравила у Урошевцу (Косово и Метохија), конзумирала млечне производе од домаћих животиња, при чему је, највероватније и стекла инфекцију. Примењена антибиотска терапија (аминогликозидни лекови, доксициклин, рифадин), уз одговарајућу симптомску и физикалну терапију, довела је до повољног тока и исхода, без појаве рецидива болести. Указујемо на значај циљаних микробиолошких испитивања код болесника с фебрилним стањима нејасне етиологије, нарочито уколико постоји и клиничка симптоматологија компатибилна с бруцелозом. То је и био случај код наше болеснице код које је сакроилеитис био компликација болести. С обзиром на нашу епидемиолошку ситуацију, постоји могућност да се ови болесници чешће сретну у свакодневној лекарској пракси.

Кључне речи: фебрилно стање нејасне етиологије, сакроилеитис, бруцелоза. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Бруцелоза је инфективна болест из групе антропозооноза, узрокована бактеријама рода бруцела. Човек се инфицира у контакту са животињама или продукцима животиња. У акутној фази се манифестује као фебрилно обољење, праћено мијалгијама и артралгијама, а у хроничној као обољење појединих органа. Код животиња је бруцелоза хронична инфекција, праћена абортусима и стерилитетом [1-4].

Ова инфективна болест била је позната од давнина, а најзначајнија открића у вези с њом настала су у другој половини XIX века, када ју је први пут описао енглески војни лекар Мартсон, 1859. године. Тих година била је позната под разним синонимима, као “медитеранска грозница”, “малтска грозница”, “ундулантна грозница”. Давид Брус је 1887. године изоловао бактерије из слезине умрлих болесника, те према имену овог истраживача добијају назив “бруцеле”.

Бруцеле су мали, грам-негативни кокобацили. Од шест врста ових бацила, четири су значајне за патологију човека: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* и *B. canis*, док две, *B. ovis* и *B. neotome*, немају значај за хуману медицину. Резервоар инфекције су домаће животиње (овце, козе, свиње и пси), а оболевају такође и дивље животиње [1-6].

Најчешћи пут инфекције је алиментаран, потом контактни, ретко аерогени; инфекције у лабораторијама такође се повремено дешавају [4-11].

Бруцеле су факултативно интрацелулни микрорганизми, са способношћу преживљавања и размножавања у фагоцитима и другим ћелијама, укључујући и еритроците. Поседују факторе вируленције који им омогућују да избегну механизме имунолошке одбране домаћина.

После уношења у организам, бактерије се размножавају у регионалним лимфним жлездама, потом на-

стаје хематогена дисеминација и размножавање у фагоцитима. Способност бактерије да преживи у фагоцитима потпомогнута је стварањем аденин-монофосфата и гуанозин-монофосфата, који супримишу систем мијелопрееоксидазе у неутрофилним леукоцитима, фактор који инхибише фузију фагозома-лизозома у макрофагним ћелијама и стварање супероксид-дизмутазе. Ефикасни имунски одговор је условљен ћелијама, одвија се ангажовањем ћелија *T* да лаче цитокине што активирају бактерицидне механизме макрофагних ћелија и привлаче инфламационе ћелије да формирају грануломе [8, 9].

Бруцелоза је распрострањена свуда у свету, али се најчешће среће у земљама Медитерана. Клинички се манифестује као системска инфекција. После инкубације од 2 до 4 недеље или више месеци, почетак болести може бити акутан или постепен и одликује га незнатан физикални налаз, уз бројне субјективне тегобе. Често симптоми могу имитирати друге болести, као туберкулозу, токсоплазмозу, инфективну мононуклеозу, хепатитис, системски лупус еритематодес, трбушни тифус и др. Када доминирају симптоми-знаци једног органа, говори се о локализованим облицима болести. Када болест траје више од 12 месеци, реч је о хроничној бруцелози. Код болесника се могу јавити рецидиви болести или перзистентне фокусне инфекције.

Компликације су честе у бруцелози: у систему гастроинтестинаума код 50-75 посто болесника; остеоартикуларне код 20-40 посто, а према неким ауторима и до 85 посто, зависно од типа бактерије и области из које потиче болесник; спондилитис код 10-15 посто; сакроилеитис код 10-20 посто [10-18].

Сакроилеитис се чешће среће код младих особа и у случајевима када је инфекција изазвана бацилом *B. melitensis*.

Приказ болесника

Болесница, стар 20 година, студент из Београда, примљена је у Институт за инфективне и тропске болести у Београду 13.1.1998. године. Разболела се децембра месеца 1997. године с повишеном температуром тела до 39°C, боловима дуж кичменог стуба, боловима у слабинским и глутеусним пределима, с отежаним ходом.

У личној анамнези, податак да је од раног детињства боловала од идиопатске тромбоцитопеније и повремено лечена кортикостероидним лековима (метилпреднизолоном), као и онковином. Пре почетка ове болести број тромбоцита се кретао око 60×10^9 .

На дан 8.1.1998. године, примљена је у Институт за неурологију клиничког центра Србије у Београду, где је лечена до 13.1.1998. године, када је преведена у нашу установу. При пријему у Институт за неурологију, констатовано је да је болесница свесна, оријентисана, адинамична, брадиписична, назначене слабости обе ноге (отежан ход), тетивни рефлекс на доњим екстремитетима ослабљени, Лазаревићев знак обострано позитиван, до 60-70 степени, церебеларни знаци негативни. Кичмени стуб болно осетљив у вратном и лумбосакралном делу, уз спазме паравертебралне мускулатуре дуж целог кичменог стуба. Извршена је лумбална пункција, добијена бистра цереброспинална течност (протеини 3 g/L, гликоза 2,7 mmol/L, елементарна ћелија 137 mL); цитохемијски налаз је протумачен да одговара трансверзалном мијелитису. У једној хемокултури изолован је стафилокок ауреус и болесница је под сумњом да је у питању бактеријска сепса, преведена у нашу установу.

Клиничко-лабораторијске анализе током лечења у Институту за неурологију: седиментација еритроцита = 110; $Le = 11,1 \times 10^9$; $Hgb = 83$; $Er = 3,02 \times 10^{12}$; $urea = 10,8$ mmol/L; креатинин = 88 mmol/L; билирубин (укуп.) = 36,1 mmol/L; билрубин (дир.) = 14,5 mmol/L; протеини = 55 g/L; $Na = 136$; $K = 3,9$; $Cl = 94$; $Ca = 1,95$; LDH и CPK у границама нормалних опсега; $PT = 36$; $PTT = 15,3$. Болесница фебрилна, са скоковима температуре тела до 39,5°C; констатована уринарна инфекција, нативан рендгенограм урокта: налаз нормалан. Због промена у крвној слици консултован хематолог који је констатовао да је реч о секундарној анемији, с реактивном тромбоцитозом и леукоцитозом на рачун неутрофилних леукоцита, као последице акутне инфекције. Тих дана болесница под антибиотском терапијом (цефотаксим $2 \times 2,0$ g, i. v., амикацин 1,0 g, i. v.). Под сумњом да је у питању бактеријска сепса преводи се у нашу установу.



СЛИКА 1. Рендгенограм сакроилијачних зглобова 4.02.1998. год. На начињеним снимцима, обострано, више лево, скоро у потпуности збрисан простор сакроилијачних зглобова, ирегуларних контура, са склеротичном реакцијом околних структура кости. Промене одговарају сакроилеитису.

FIGURE 1. Radiograph of the sacroiliac joints 4 February 1998. Bilateral, more in the left, almost in completely erased joint space with irregular sclerotic reaction of surrounding bone structures. This findings corresponding to sacroileitis.

На инсистирању да се сазнају што тачнији подаци о кретању болеснице, добили смо накнадно податак да је болесница боравила код рођака у Урошевцу (Косово и Метохија) током јесени 1997. године, при чему је била у контакту с домаћим животињама и притом је конзумирала млечне производе.

На дан пријема у одељење, 13.1.1998. године, болесница је упадљиво бледа, адинамична, интоксичирана, дехидрирана, не може да стоји и ходи, с напором се покреће у постељи, фебрилна. Кожа чиста, бледа, доступне лимфне жлезде нису увећане. На плућима физикални налаз нормалан, на срцу благ систолни шум над Ербом, уз ритмичну акцију срца, $TA 110/60$ mmHg, пулс око 100/min. Слезина и јетра се палпирају за око 2 cm под ребарним луком. Екстремитети су без отока и видљивих деформитета. У неуролошком налазу констатује се назанчен Кернигов знак, Лазаревићев знак, обострано позитиван.

Резултати лабораторијских анализа: седиментација еритроцита и даље убрзана, око 100; леукоцитоза као тромбоцитоза (тромбоцити око 700×10^9). Остале анализе: $urea$, гликемија, K , Na , трансаминазе, све у границама нормалних опсега. Повишени су нивои фибриногена (5,8) и имуноглобулина G. Рендгенограм плућа = налаз нормалан; ултрасонографија срца = налаз нормалан; ултрасонографија трбуха = јетра увећана до 13,7 cm, слезина до 11,6 cm, без фокусних промена. Рендгенограм тораксног и лумбо-сакралног дела кичмог стуба = налаз нормалан. Нуклеарна магнетска резонанција тораксног и лумбо-сакралног дела кичменог стуба = налаз нормалан. Рендгенограм сакроилијачних зглобова = на начињеним снимцима, обострано, више лево, скоро у потпуности збрисан простор сакроилијачних зглобова, ирегуларних контура, са склеротичном реакцијом околних структура кости (4.2.1998. године). Рендгенолог је саветовао сцинтиграфију, као допунско испитивање, што, нажалост, у то време није могло бити обављено из техничких разлога. Електронеуромиографским испитивањима констатована је блага хронична лезија корена L5, лево и хронична лезија корена S1, десно, као и јака хронична лезија S1, лево. Нису нађени знаци полинеуропатије (др Трикић). Хемокултуре стерилне. Налаз консултанга ортопеда (9.2.1998. године): Постоје клинички и рендгенски знаци сакроилеитиса лево и супектни десно. Неопходно је да се настави с применом антибиотских лекова, уз имобилизацију мидером за растеређење, типа "ломбакс", или гипсаним лумбостатом. Ограничити оптерећење и ход; мировање у постељи. Контролни преглед за три недеље; у случају одржавања тегоба или егзацербације, размотриће се и операционо лечење. Контролни преглед после три недеље: запажају се клинички и лабораторијски знаци смиривања; неопходна је даља имобилизација лумбостатом, уз антибиотску терапију. Следећи контролни преглед ортопеда обављен је 3.4.1998. године: констатује се даље клиничко смиривање. Потребно је наставити антибиотску терапију, уз одговарајућу физикалну терапију (јачање мускулатуре трбуха, екстензора трупа), вежбе респирационе мускулатуре, јачање мишића квадрицепса, обострано.

Спровели смо серолошко испитивање на бруцелу (тест аглутинације) и добили позитивне налазе у растућем титру: I 1/20, II 1/40 и III 1/80. Узорци су узимани на 2-3 недеље, почев од 14.2.1998. године.

После добијања позитивних епидемиолошких података и позитивних резултата серолошких тестова на бруцелу, антибиотска терапија је прилагођена (доксикалин плус рифадин, гарамисин плус рифадин, бактрим плус рифадин), потом рифадин 600 mg, као монотерапија. Антибиотска терапија је спроведена укупно шест месеци, односно до клиничког и рендгенолошког смиривања процеса у пределу сакроилијачних зглобова болеснице.

Исход болести је био добар, рецидива није било. Крајем хоспитализације, априла 1998. године, настаје нормализо-

вање свих лабораторијских налаза, сем тромбоцитопеније, с којом је болесница од детињства. На контролном рендгенском снимку сакроилијачних зглобова (октобар 1998. године) дошло је до санације процеса на раније захваћеним зглобовима.

ДИСКУСИЈА

Бруцелоза може имитирати велики број обољења с повишеном температуром тела, мијалгијама, артралгијама, компликацијама у пределу коштаног зглобног система. Лабораторијска испитивања, уколико нису циљана, неће бити од велике помоћи. Седиментација еритроцита је обично убрзана; затим, леукоцитоза или леукопенија, хипохромна анемија, трансаминазе могу бити повишених нивоа, повећане су концентрације алкалне фосфатазе, гама-глутамил-трансферазе (GGT), фибриногена, док број тромбоцита може бити смањен [1-7].

Од помоћи су детаљне епидемиолошке анкете и циљана микробиолошка испитивања: покушај изолације бактерије из узорак крви, као и другог материјала болесника (пус зглоба). Покушај изолације бруцела је дуг процес и повезан с опасношћу од лабораторијских инфекција ако се не обавља у добро опремљеним лабораторијама. Примена нових бактериолошких техника (*Bactek*) омогућава брзо добијање позитивних налаза, за око 7 дана [4-7].

За брзу дијагностику су од највећег значаја резултати серолошких реакција, класичне реакције аглутинације, као и тест *ELISA* (IgM, IgG). Резултати серолошких реакција могу бити негативни код болесника с позитивним бактериолошким налазима [19]. Код наше болеснице нивои титрова у тесту аглутинације били су ниски, али су били растући (1/20, 1/40, 1/80).

Компликације у бруцелози су честе и могу се односити на било који орган: тако могу настати остеомијелитис, лимфоцитни менингитис, пнеумонија, апсцес плућа. Уколико настане ендокардитис могућ је смртни исход [1, 4].

Код наше болеснице је била у питању остеоартикуларна болест, као компликација бруцелозе, која је једна од најчешћих компликација у току ове инфекције и може чинити велике диференцијално-дијагностичке тешкоће у односу према другим узročницима остео-артикуларних обољења. С обзиром на промене у ликвору, које су констатоване почетком болести, лимфоцитни менингитис долази у обзир као могућа компликација бруцелозе.

Сакроилеитис, као једна од најчешћих остеоартикуларних компликација у бруцелози, среће се у процентима од 10 до 85, зависно од типа бруцеле и региона из којег потиче болесник. Остале остеоартикуларне компликације обухватају бурзитис, остеомијелитис, спондилитис. Спондилитис је чешћи код одраслих особа и може бити праћен знатним неуролошким поремећајима [10].

Муса (*Mousa*) и сарадници [11] су међу 452 болесника констатовали сакроилеитис код 20 посто, а Катиб (*Katheeб*) и сарадници [12] код 26 посто. Колмеро (*Colmnero*) и сарадници [13], међу 263 болесника констатују сакроилеитис код 45 посто. Према дру-

гим ауторима сакроилеитис може бити и чешћи, и до код 85 посто болесника, што је одлика код деце и млађих особа [14-18].

Код наше болеснице био је билатерални сакроилеитис, мада се напомиње да је чешћи унилатерални облик. Сакроилеитис се манифестује акутно, уз јаке болове, који се тешко локализују, јављају се у пределу доњег дела леђа, као и у пределима глутеуса, а при томе болесник отежано стоји усправно и отежано ходи. На основу оваквих налаза тачна дијагноза се теже поставља, што је и био случај код наше болеснице.

Најчешћи радиолошки налаз у сакроилеитису су нејасне ивице површина зглобова и проширеност сакроилијачног простора. Рендгенолошки налаз може бити негативан и поред тога што је реч о сакроилеитису. Примена прецизнијих метода, као што су нуклерна магнетска резонанција и сцинтиграфија, омогућује добијање позитивних налаза код 90 посто болесника [14-18].

Избор антибиотских лекова за лечење бруцелозе није једноставан, као ни одређивање трајања лечења. Неопходна је примена антибиотских лекова, који су ниских минималних инхибиционих концентрација према бруцелама и који добро прелазе у ћелије, с обзиром да је речи о узročницима који су у ћелијама. Примена тетрациклина и аминогликозидних лекова у асоцијацији фаворизују бољи прелазак лекова у ћелије.

Од 1986. године, Светска здравствена организација је препоручила за лечење бруцелозе некомплицованих облика примену доксициклина и рифампицина у трајању од шест недеља. Ефикасна је такође и примена стрептомицина и доксициклина. Ако се користи антибиотски лек као монотерапија, могући су рецидиви болести код 5-40 посто болесника [3, 4, 20, 21].

Рифампицин показује добру антибактеријску активност према бруцелама (*in vitro* је MIC 2,5 mcg/mL за 90 посто бактерија), добро прелази у ћелије без модификације његовог ефекта. Може се применити и као монотерапија с добрим успехом, али при томе могу настати рецидиви болести. Примењује се најчешће у асоцијацији с доксициклином. Препоручује се примена у дневној дози 600-900 mg, за одрасле особе, уз 200 mg доксициклина дневно [20, 21].

Комбинација доксициклин-стрептомицин (200 mg доксициклина дневно, у току шест недеља, стрептомицин 1,0 g дневно, у току две недеље), примењивана је као лек избора за бруцелозу више година, али су се и током ове терапије дешавали рецидиви болести и до код пет посто болесника. У новије време стрептомицин замењују аминогликозидни лекови других врста (гентамицин, тобрамицин), који такође испољавају добар антибактеријски ефекат према бруцелама и с мање нежељених дејстава, као и могућност примењивања једном дневно. Аминогликозидни лекови се примењују обично у току две недеље и почетком лечења, испољавају добар бактерицидни ефекат [1, 3, 4, 21].

За лечење деце испод 10 година старости, као и трудница, примењује се комбинација триметоприм-

BRUCELLOSIS - DIAGNOSTIC DILEMMA (CASE REPORT)

B. BOJITSH, M. VUJOSHEVITSH, S. NIKOLITSH, O. DULOVITSH, J. GREBENAREVITSH,
Z. MILINKOVITSH, J. GVOZDENOVITSH

1. Institute of Infectious and Tropical Diseases, Belgrade;
2. Banjica Institute of Orthopaedic and Traumatic Surgery, Belgrade

The authors present a case of a 20-year old student from Belgrade, who was admitted to the Institute of Infectious Diseases with fever, muscle and spine pains, strong headache and malice. During the clinical examination bilateral sacroileitis was found. Serological analyses confirmed brucellosis. Epidemiological data showed that she lived in Kosovo and Metohia in 1997, where she consumed dairy products from domestic animals; this might be the reason of the acquired infection. With appropriate antibiotic therapy (aminoglycoside, doxycycline, rifampicin), symptomatic therapy and rehabilitation the disease had favourable outcome; there was no relapse. The authors point out the importance of specific microbiological examinations of patients with fever of unknown origin, especially if the patient has the

symptoms that are compatible with brucellosis. In our case it was sacroileitis, as a characteristic complication. As brucellosis is endemic in some parts of our country, there is always a possibility of brucellosis in general medical practice.

Key words: Brucellosis, sacroileitis. (SRP ASRH CELOK LEK).

BILJANA BOJIĆ

Institut za infektivne i tropske bolesti
11 000 Beograd

сулфаметоксазол, у дози 10-20 mg/kg, рифампицин, у дози 15-20 mg/kg, у току 3-4 недеље. Уколико се код деце примени и гентамицин током првих дана лечења, трајање лечења се скраћује, а број рецидива болести је знатно мањи.

Примена азитромицина и нових генерација хинолона показала је добар успех *in vitro*. Међутим, за резултате примене *in vivo* нема још дефинитивних мишљења. За лечење трудница се најчешће користи рифампицин, а интерфероном је постигнут добар успех у лечењу хроничних облика бруцелозе [3, 4, 22, 23].

Наша болесница је током првих 10 дана у Институту за неурологију лечена цефотаксимом, 2 × 2 g, *i. v.*, као и амикацином, 1,0 g, *i. v.* Током примене ових лекова стање болеснице је и даље било тешко, температуре тела су биле високе. Прве две недеље хоспитализације у нашој установи лечење је настављено ванкогалом, 2 × 1 g, *i. v.*, због сумње да је реч о стафилококној сепси (до добијања негативних резултата хемокултура). Када се посумњало да је у питању сакроилеитис у току бруцелозе, лечење је настављено гирамицином, у дози 160 mg, једном дневно, *i. v.*, уз доксициклин, 2 × 100 mg, *p. o.*, у току три недеље, а потом доксициклином, у истој дози, уз рифадин, 600 mg, дневно, још 45 дана.

Касније је терапија настављена рифадином, као монотерапијом, уз контролно испитивање функције јетре, све време лечења (6 месеци). Исход болести је био добар: настала је потпуна санација промена на зглобовима, рецидиви болести се нису јавили.

Профилактика бруцелозе спроводи се применом одговарајућих хигијенских мера приликом гајења домаћих животиња, избегавањем директних контаката с оболелим животињама, пастеризовањем млечних продуката пре употребе за исхрану.

Најефикаснија заштита је примена одговарајуће вакцине. Жива, атенуисана вакцина се примењује код животиња, као и људи који су изложени инфекцији, у земљама у којима је бруцелоза честа инфекција.

Код болесника са симптомима-знацима фебрилних стања нејасне етиологије, ваља имати на уму могућу инфекцију бруцелама и спроводити одговарајућа микробиолошка истраживања, да би се на време почела одговарајућа антибиотска терапија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Katanić R. Kliničko-epidemiološka studija bruceloze. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd 1993.
2. Ariza J. Brucellosis. Current Opin Infect Dis 1996;9:126-31.
3. Young EJ. An overview of human brucellosis. Clin Infect Dis 1995;21:283-90.
4. Grand Rounds-Hammersmith Hospital: A case of laboratory acquired brucellosis. Education and debate. BMJ 1996;313:1330-2.
5. Corbel MJ. Brucellosis: an overview. Emerg Infect Dis 1997;3:213-21.
6. Black TF. Brucellosis. In: Armstrong, Cohen et al (Eds). Infectious Diseases, vol. 2. Mosby 1999;8(20):8-35.
7. Gruner E, Bernasconi E, Galeazzi RR, Bui D et al. Brucellosis: An occupational hazard for medical laboratory personnel. Report of Five cases. J Infect Dis 1994;22:33-6.
8. Smith LD, Ficht TA. Pathogenesis of Brucella. Crit Rev Microb 1990;17:209-30.
9. Jiang X, Baldwin L. Effect of cytokines on intracellular growth of Brucella abortus. Infect Imm 1993;61:124-34.
10. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinoza A et al. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. Clin Infect Dis 1999;29:1440-9.
11. Mousa AR, Muhtaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. Rev Infect Dis 1987;9:531-43.
12. Khateeb MI, Araj GF, Majeed SA, Lulu AR. Brucella arthritis: a study of 96 cases in Kuwait. Ann Rheum Dis 1990;49:994-8.
13. Colmenero JD, Reguera JM, Fernandez-Nebro A, Cabrera-Franquelo F. (NAZIV ČLANKA!!!). Ann Rheum Dis 1991;50:23-6.
14. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sanches-De Mora D, Delgado M et al. Complication associated with brucella melitensis infection: A study of 530 cases published erratum appears in Medicine (Baltimore), 1997, March; 76 121:139. Medicine, Baltimore 1996;75(141):195-211.

15. Miron D, Garty I, Tal I, Horovitz Y, Kedar A. Sacroileitis as a sole manifestation of brucella melitensis infection in a child. Clin Nucl Med 1987;12(6):466-7.
16. Rajapakse CM. Bacterial infections: osteoarticular brucellosis. Baillieres Clin Rheumat 1995;9(1):161-77.
17. Ariza J, Pujol M, Velverde J, Nolla JM, Rufi J et al. Brucellar sacroileitis: findings in 63 episodes and current relevance. Clin Infect Dis 1993;16:761-5.
18. Ozgul A, Vaziciogly K, Gunduz S, Kalyon TA, Arpacioğlu O. Acute brucella sacroileitis: clinical feature. Clin Rheum 1998;17:521-3.
19. Potasman J, Even L, Benaim, Angel D, Jaffe M. Brucellosis: an unusual diagnosis for a seronegative patient abscesses, osteomyelitis and ulcerative colitis. Rev Infect Dis 1991;13:1039-42.
20. Solera J, Paulino J, Rodriguez- Zapala M, Medrano F et al. Brucellar sacroileitis. A detailed review with analysis of treatment efficacy. Rev Clin Esp 1992;191:13-8.
21. Malik GM. Early clinical response to different therapeutic regimes for human brucellosis. Aam J Trop Med Hyg 1998;58:190-1.
22. Agalar C, Usubutin S, Tukyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. Eur J Clin Microb Infect Dis 1990;18:535-8.
23. Printizis S, Raptopoulou-Gigi M, Orphanou-Koumerkidou H, Large F, Goulis G. Immunotherapy in chronic brucellosis. Effect of levamisole and interferon; mechanism of action and clinical value. Immunopharmacol Immunotoxicol 1994;16:679-93.

Рукопис је достављен уредништву 27. XI 2000. године

СА СТРАНИЦА АРХИВА

ГЛАВНИ ГОДИШЊИ СКУПОВИ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Од оснивања Српског лекараког друштва одржан је сваке године "Главни годишњи скуп" као најзначајнија манифестација. Тога дана, као што је то одувек било и у лекарским друштвима на годишњим скуповима који се и данас одржавају у Европи, разматрани су резултати рада у протеклој години и одређиване смернице за будући рад.

Сачувани су записници ових скупова, који представљају праву ризницу података о свему што се у протеклих сто тридесет година дешавало, не само када је реч о збивањима у Друштву. Права је прилика да се окренемо овим "изворима" наше прошлости и да их у погодном облику прикажемо и данашњој нашој јавности. Било их је више од стотину, с тим што су касније означавани као "годишња скупштина". Набројао сам их све до одржавања "стоте скупштине", после чега су биле замењене "свесчаним академијама", сваке године 22. априла, на којима су додељивана тек уведена признања и "годишње награде" Српског лекарског друштва.

О суштини и значају ових скупова до сада се није ни писало ни говорило, и о њима се мало зна. Да се о томе више знало не би се догодило да се у публикацијама, као што је то с историјом здравствене службе Ниша (Енциклопедија Ниша, 1993), у којој нема спомена о чувеном "скупу" одржаном 1906. године у Нишу, на десету годишњицу оснивања "још једног удружења лекара у Србији", када је у Нишу основана прва "подружница" Српског лекарског друштва, после Београда, 1895. године. Све је то забележено у часопису СРПСКИ АРХИВ, свеска 7. и 8, за 1895. годину, на страници 179. Да се о томе водило рачуна, не би се превидео опис дифтерије, онако како је то описао нишки лекар Младен Грујић, који излечење болести види "као када се лед на замрзнутој реци топи, па на појединим местима показује отворе, кроз које се види вода; тако се и на мембранама дифтерије појављују поједина језерца крајника, која остају чиста и на којима се више не појављују наслаге..."

У часопису који издају Медицински факултет и подружница Српског лекараког друштва у Нишу, годинама нема написа о прошлости, што не приличи једном таквом часопису. Било би лепо да се сете једног од најистакнутијих лекара Ниша, доктора Николе Борића (1859-1913) и његовог чувеног реферата на Годишњем скупу Српског лекарског друштва 1906. године, првог таквог скупа који је одржан изван Београда. Под насловом "О јевтином лечењу народа на селу и јевтиној лекарској помоћи", изнео је своја схватања која ни данас нису изгубила у актуелности за све оне који се баве организацијом здравствене заштите. У реферату залаже се за оснивање медицинског факултета и каже: "Ону крпарију, да не речем лагу и срамоту нашу, да се наша Велика школа назове Универзитетом без факултета, који то име условљавају, а пре свега, без лекарског факултета, треба одмах уклонити и лекарски факултет основати. Тај факултет ће донети веће користи непосредно народу, него ма који други и Универзитет ће тек тада с поносом носити то име

и на дику нашој отаџбини и свем српском просперитету: када на њему буде установљен и лекарски факултет."

Ни крагујевачки лекари не спомину више XXXVII главни годишњи скуп, на којем су изнета и таква очекивања да ће са скупа "у Крагујевцу Српског лекарског друштва, полетети светлост која би се изједначила оној моћној лучи, која је 1804. године полетела из овог округа и ослободила Србију".

Нема разлога да не очекујемо да ће се овим догађајима у будуће посветити већа пажња и да би у Нишу и у Крагујевцу, поводом стогодишњице ових догађаја, што и није више тако далеко, лекари у овим градовима на одговарајући начин могли да обележе успомену на ове догађаје, који спадају међу најзначајније у историји Српског лекарског друштва!

ПУШКА И ТОП НИСУ НАША БУДУЋНОСТ

Између стотину и више Годишњих скупова Српског лекарског друштва, издава се скуп одржан у септембру 1909. године. Била је то расправа о важећем закону о здравственој заштити, донетом 1881. године, који је још увек означаван као "Владанов закон". Критике су стизале са свих страна на рачун закона, који је "писан за прилике које нису ни постојале, да би се затим замишљало да ће настати после 10-15 година, а које нису ни онда настале". Овим се оценама не мора ништа додавати и оне су утицале на то да у овој књизи није било више места за овај закон, иако је својевремено сматран за "најнапреднији документ свог времена". Са законима је тако и данас, јер, уверили смо се, закони нису ни данас гаранција за наша очекивања! "Владановом закону" је тада било речено и то да "све што је било предложено, ни у једном случају није могло да се оствари, а то значи да ни најлепше написан закон остаје празно слово на хартији, ако нема могућности да се примени и изврши."

Али зато расправа, која је вођена 8. септембра 1909. године на овом скупу, садржи детаље који имају нешто од судбинског значаја и не могу бити изостављени. А све је почело и било везано за речи доктора Мите Николића, инспектора санитета у Министарству унутрашњих дела: "Господе, ја сам тврдо уверен да ми сви, као лекари и као Срби, који смо уверени да будућност српског народа не лежи у топу и пушци, него у продуктивности нашој и да ми сви лекари и Срби треба да тежимо и тражимо да се створе најповољнији услови за чување народног здравља." Сутрадан, као у неким догађајима наше, не тако давне историје, на наставак седнице долази начелник санитета Српске војске, пуковник доктор Лазар Генчић, с припремљеном "репликом", јер изјава доктора Мите Николића није могла тек тако да прође. За доктора Генчића, супротно свему што је рекао доктор Николић, најважније што српска влада треба да изведе, било је "преуређење наше војне снаге". Том приликом, он дословно каже: "Јуче сам имао прилике да чујем од г. др Мите Николића, инспектора Санитета, да будућност нашег народа не лежи у топу и пушци. Ја сам обрнутог мишљења и уверен сам да ми сви исто осећамо, да наша будућност лежи у топу и пушци. У овом приликом ми морамо нашу војску што боље да наоружамо..."

Наставак на 120. страници

ГИГАНТСКИ ЦИСТАДЕНОФИБРОМ ОВАРИЈУМА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Јелена БАНДОВИЋ, Наташа ЧОЛОВИЋ, Никица ГРУБОР

Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Цистаденофиброми оваријума су сразмерно чести бенигни тумори. Они чине око четвртину свих бенигних неоплазми оваријума и 50-70 посто свих серозних тумора оваријума. Најчешће се јављају у петој деценији живота. Тумор је билатералан у 12-20 посто случајева, чешће код старијих особа. Тумор се јавља у цистичном, папиларном и аденофиброматозном облику, а постоји и мешовит облик. Цистични тумори су обично унилокусни, али су неретко и мутилокусни. Величина варира до 30 cm, просечно око 10 cm. Приказана је 62 године стара жена којој је одстрањен гигантски мутилокусни цистаденофибром оваријума, тежак 29 kg и 55 × 35 × 35 cm у промерима. Постоперациони опоравак је био без компликација. Колико нам је познато, ово је највећи тумор ове врсте икада одстрањен.

Кључне речи: оваријум, цистаденофибром. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД:

Серозни бенигни тумори оваријума су чести, чине четвртину свих тумора оваријума и 50-70 посто свих серозних тумора оваријума. Јављају се у свим узрастима, најчешће у петој деценији живота. Могу бити билатерални, код 12-20 посто болесника, чешће код старијих особа.



СЛИКА 1. Приказује огромну масу у трбуху
FIGURE 1. A huge mass in the abdomen.

Јављају се у цистичном, папиларном, аденофиброматозном и мешовитом облику. Цистични облик се јавља као унилокусни (чешће) и као мутилокусни облик (ређе). Цисте су испуњене бистром серозном течношћу. Ређе, садржај може бити мукоидан, а ретко муцинозан. Величина описаних тумора износи до 30 cm, просечно око 10 cm [1].



СЛИКА 2. Приказује масу тумора на NMR.
FIGURE 2. NMR presentation of partly multicystic, partly solid mass of the abdomen.



СЛИКА 3. Приказује тумор тежине 29 kg, 55 × 35 × 35 cm у промеру.
FIGURE 3. A tumor, 29 kg of weight and 55 × 35 × 35 cm in diameters.

Приказ болеснице

Жена, стара 62 године, јавила се у локалну болницу због растуће масе тумора у трбуху, муке, повремених повраћања, бола у лумбалном пределу и губитка у тежини тела. Болесница је лапаротомисана и нађена је велика маса тумора, која је схваћена као иноперабилна. После мирног постоперационог опоравка отпуштена је из болнице кући. Тумор је даље растао током наредних пет година. При пријему у на-



СЛИКА 4. Приказан је тумор на пресеку: тумор је делом солидан, делом цистичан. Цисте су различите величине, од неколико милиметара до 15 cm
Figure 4. A cross section of the mass, partly solid, partly multicystic. Cysts were of various sizes, from a few millimeters to 15 cm

шу установу 1990. године нађена је огромна маса тумора у изузетно увећаном абдомену (Слика 1) Сви лабораторијски налази били су у границама нормалних опсега. Ултрасонографијом абдена показан је огромни, делимично солидни, делимично цистични, тумор. Прегледом доплерским ултразвуком, крвни судови у трбуху били су без знакова тромбозе. На рендгенографији грудног коша дијафрагма је била знатно подигнута. Прегледом желуца баријумом нађена је велика хијатусна хернија и дислоциран и компримован желудац, а иригографијом нађен је дислоциран и компримован колон. Нуклеарном магнетском резонанцијом приказао се велики, делом цистични делом солидни тумор абдомена (Слика 2).

Хируршком операцијом (10.VII 1990), кроз средњу лапаротомију, одстрањен је огроман, инкапсулисани тумор левог оваријума, тежине 29 kg и промера 55 × 35 × 35 cm. (Слике 3 и 4.) У трбуху је било и око 2000 mL бистре, жућкасте течности.

На пресеку, тумор је био мешовите, цистичне и солидне грађе. Цисте су биле многобројне и у промеру од неколико милиметара до 15 cm. Нађено је и мноштво чврстих, округлих папиларних структура које су полазиле од зида цисте. Хистолошким прегледом доказан је мешовити цистаденофибром (Слике 5 и 6). Опоравак је био брз и без компликација. На наредним контролним прегледима болесница се осећала добро, с нормалним клиничким, лабораторијским и ултрасонографским налазом.

ДИСКУСИЈА:

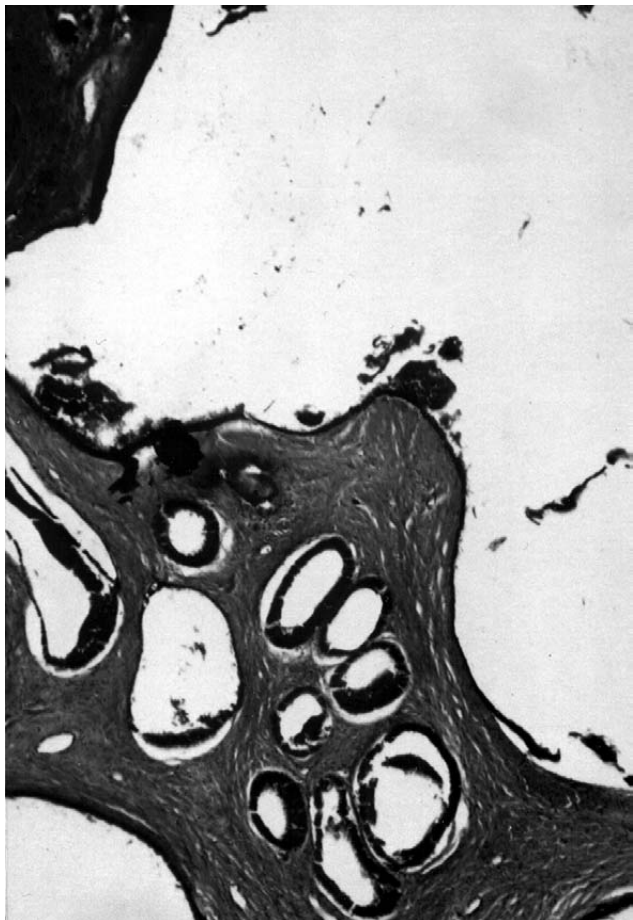
Цистаденофибром је мешовит бенигни тумор оваријума. Цисте су обложене серозним епителом [2],

али се могу наћи и друге врсте епитела [3, 4]. Овакви тумори су описани у свим узрастима, од 15 година [5] до 82 године [6]. Већина болесница су средовечне жене.

Етиологија је непозната. Шмит (*Schmidt*) и Фоулер (*Fowler*) [7] су описали цистаденофибром код три жене које су антенатусно биле изложене диетилстилбестролу. Величина тумора варира од 1 до 30 cm [1]. Колико нам је познато, тумор код наше болеснице био је највећи до сада описан тумор. Тумор расте споро, чак кад показује и очигледно атипичне морфолошке особине [8]. Евентуалне атипичне ћелије се никад не шире изван оваријума [9].

Малигни потенцијал овог тумора није испитан [9, 10]. Генг (*Gaing*) и сарадници [11] су описали врло суспектну малигну алтерацију. Аденокарциноми могу настати из цистаденофиброма [12].

Симптоми и знаци цистаденофиброма нису типични: увећан трбух, палпабилан тумор, бол у трбуху и карлици и осећај притиска су најчешћи [2, 13]. Наша болесница се жалила на бол у лумбалном пределу, вероватно услед положаја и оптерећења кичме условљених величином и тежином тумора. Асцитес је вероватно био последица компресије на лимфне и венске судове [8]. Излив у плеурни простор (Мејгсов синдром) (*Meigs*) такође је описан [8, 14]. Неки од ових тумора су зависни од хормона и реагују на гонадотропин [15-19].



СЛИКЕ 5 и 6. (HE, 40 ×; и HE, 100 ×) Хистолошки налаз цистаденофиброма.

FIGURE 5 and 6. (HE, 40 × and HE, 100 ×) Histologic presentation of the cystadenofibroma.

GIGANTIC CYSTADENOFIBROMA OF THE OVARY

R. CHOLOVITCH, J. BANDOVIĆ, N. CHOLOVITCH, N. GRUBOR

1. Institute of Gastrointestinal Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Cystadenofibromas of the ovary are rather frequent benign tumours of the ovary. They take one fourth of all benign neoplasms of the ovary and 50-70% of all serous ovarian tumours. The peak incidence is in the fifth decade. The tumour is bilateral in 12-20% of cases, more frequently in elder women. The tumor appears in cystic, papillary, adenofibromatous and mixed forms. Cystic tumours are usually unilocular but may be multilocular. The size of the mass varies up to 30 cm, average size is 10 cm. We report on a 62 year old woman in whom a gigantic cystadenofibroma of the ovary, 29 kg of weight, 55 × 35 × 35 cm. in diameter, was removed. The recovery was uneventful and the patient

stayed symptom-free. To our best knowledge this was the largest tumour of this kind ever reported.

Key words: Ovary, cystadenofibroma, gigantic. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOJE ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema,

Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Koste Todorovića 6.

Tel.: 011/361-0-715, lok. 133.

ЛИТЕРАТУРА

1. Russel P. Surface Epithelial-Stromal Tumors of the Ovary. In: Kurman RJ (ed). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth ed. Springer, New York 1994;705-82.
2. Czernobilsky B, Borenstein R, Lancet M. Cystadenofibroma of the ovary. Cancer 1974;34:1971-81.
3. Kao GF, Norris HJ. Unusual cystadenofibromas: endometrioid, mucinous and clear cell types. Obstetr Gynecol 1979;54:729-36.
4. Serov SF, Scully RE, Sobin RH. Histological typing of ovarian tumors, In: International Histologic Classification of Tumors. No 9, World Health Organization, Geneva 1973.
5. Campbell BF, Julian TM. Bilateral retroperitoneal ovaries. A case report. J Reprod Med 1988;33:839-42.
6. Mazur MT, Talbot WH Jr, Talerman A. Endodermal sinus tumor and mucinous cystadenofibroma of the ovary. Occurrence in a 82-year-old woman. Cancer 1988;62:2011-5.
7. Schmidt G, Fowler WC Jr. Ovarian cystadenofibromas in three women with antenatal exposure to diethylstilbestrol. Gynecol Oncol 1982;14:175-84.
8. Carson SA, Mazur MT. Atypical endometrioid cystadenofibroma with Meigs' syndrome. Ultrastructure and S-phase fraction. Cancer 1982;49:472-9.
9. Katzenstein ALA, Mazur MT, Morgan TE, Kao MS. Proliferating serous tumors of the ovary. Histologic features and prognosis. Am J Surg Pathol 1978;2:339-55.
10. Nasca D. Proliferating endometrioid cystadenofibroma of the ovary. Report of a case in a teenager. Diagn Surg Obsteter 1982;4:317-24.
11. Gaing AA, Kimble CC, Bilmonte AH, et al. Invasive ovarian endometrioid adenofibroma with omental implants and collision with endometrioid adenocarcinoma. Obstetr Gynecol 1988;71:440-4.
12. Czernobilsky B, Gillespie JJ, Roth LM. Adenosarcoma of the ovary. A light and electronmicroscopic study with review of the literature. Diagn Gynecol Obstetr 1982;4:25-36.
13. Compton HL, Finch FM. Serous adenofibroma and cystadenofibroma of the ovary. Obstet Gynecol 1970;36:636-45.
14. Jaffin AE. Fibroadenoma of the ovary with ascites and hydrothorax (Meigs' syndrome) J Mt Sinai Hosp 1976;17:596-604.
15. Engel T, Jewelewicz R, Dyrenfueth I, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: report of one case with notes on pathogenesis and treatment. Am J Obstet Gynecol 1972;112:1052-60.
16. Neuwirth RW, Tucksoy RW, Van de Wiele RL. Acute Meigs'syndrome secondary to ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin. Am J Obstetr Gynecol 1965;91:977-81.
17. Herman G. Cystadenofibroma of the ovary. Comments on hormonal aspects. Am J Obstetr Gynecol 1967; 99:117-20.
18. Me Nulty JR. The ovarian serous cystadenofibroma. A report of 25 cases. Am J Obstetr Gynecol 1959;77:1338-44.
19. Scott RB. Serous adenofibromas and cystadenofibromas of the ovary. Am J Obstetr Gynecol 1942;43:733-51.

Рукопис је достављен уредништву 25. XII 2000. године

ХИСТОЛОШКА ВАРИЈАНТА АУТОИМУНСКОГ ХЕПАТИТИСА СА ЗОНСКОМ НЕКРОЗОМ

Ивица СТАНКОВИЋ¹, Марија ЗЛАТКОВИЋ², Драган ПРОКИЋ¹,
Павле ПЛАМЕНАЦ²

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

КРАТАК САДРЖАЈ: Приказујемо осмогодишњу девојчицу с аутоимунским хепатитисом, тип један. Дијагноза је постављена на основу препоруке Међународне групе за аутоимунски хепатитис. Осим хистоморфолошког налаза типичног за аутоимунски хепатитис (перипортни хепатитис, писмил-некроза и розете) уочена је и *изразита* центрилобулска некроза. У литератури је описано свега пет болесника од аутоимунског хепатитиса с изолованим налазом центрилобулске некрозе. У нашем јединственом случају центрилобулска некроза је важан паралелан налаз, претходно неописан у аутоимунском хепатитису. Неке експерименталне студије сугеришу да цитокини у запаљењском инфилтрату играју важну улогу у аутоимунском оштећењу хепатоцита.

Кључне речи: дете, биопсија јетре, аутоимунски хепатитис, хистолошке варијанте. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Аутоимунски хепатитис је хронична, прогресивна и флукутирајућа болест, непознатог узрока, с високом смртношћу, еволуцијом ка цирози јетре, с позитивним налазом аутоантитела у серуму и повољном реакцијом на кортикостероидну и имunosупресивну терапију [1-3]. Данас се спроводе препоруке Међународне групе за аутоимунски хепатитис у вези са званичном терминологијом, дијагностичким поступком, протоколом лечења и протоколом надгледања лечења [4, 5]. Дијагноза аутоимунског хепатитиса се поставља на основу низа поступака, чији је циљ искључивање вирусних и токсичних хепатитиса, Вилсонове болести и дефицита анти трипсина алфа-један.

Међународна група за аутоимунски хепатитис је класификовала ову болест у три типа у зависности од врсте аутоантитела. Ако се открију анти нуклеусна антитела (ANA) и/или анти глаткомшићна антитела (ASMA) реч је о првом типу, а ако се докажу антими-кросомна антитела на ткиво јетре и бубрега (LKM-1) реч је о другом типу аутоимунског хепатитиса. Други тип има две подгрупе: *Па* - с негативним анти-телима на вирус С хепатитиса; и *Пб* - с позитивним анти-телима на вирус С хепатитиса. Ако нема наведених антитела (ANA, ASMA и LKM-1) реч је о трећем типу аутоимунског хепатитиса. У трећем типу налазе се различита аутоантитела: растворљиви антиген јетре, липопротеин мембране специфичан за јетру, антиген цитосола јетре, антиген јетре и панкреаса, хепатоцитни плазма-мембрански антиген, за хепатоцит специфичан асјајалогликопротеински рецептор или гли-косфинголипидна фракција (сулфатиди). Наводе се и друге класификације аутоимунског хепатитиса у којима се предлажу само два типа [6-8].

Аутоимунски хепатитис нема патогномоничну морфолошку слику, али је биопсија јетре пункционом обавезна при постављању дефинитивне дијагнозе.

Хистолошки налаз перипортног хепатитиса с тзв. писмил-некрозом главна је одлика аутоимунског хепатитиса. Међутим, она се региструје само код једног броја болесника, док код других постоји спектрум некроинфламацијских промена које се манифестују од појаве лобулског хепатитиса до цирозе јетре.

Описујемо болесника с морфолошким налазом хроничног активног хепатитиса, са стварањем розета и с лимфоплазмоцитном писмил-некрозом, код кога је постојала и јасна центрилобулска некроза (зоне три) што личи на некрозу насталу при токсичном оштећењу јетре. Према нашем сазнању недавно је описано само неколико донекле сличних болесника [9, 10].

У две од споменутих публикација реч је о опису пет болесника (већином средњовечних особа, женског пола). Наш болесник је прво запажање у вези с дечјим узрастом.

Приказ болесника

Девојчица, примљена 27.09.1993. године у Институт за здравствену заштиту мајке и детета у Београду, у узрасту осам година, због увећање јетре и слезине. Две године пре пријема у болницу испитивана је због болног отока левог скочног зглоба. Лечена је пеницилином и имобилизацијом. У току наредне две године повремено се јавља спонтана епистакса, субиктерус, бол у трбуху, губитак апетита, маласалост и мучнина. Уз иктерус уочене су ахоличне столице и тамно пребојен урин. Прво је дете здравих родитеља. Родитељи негирају злоупотребу алкохола и примену хепатотоксичних лекова.

Доња ивица јетре се палпира на четири центиметра испод десног ребарног лука, а слезина на три центиметра испод левог ребарног лука. Уочен је иктерус, палмарни еритем и кушингоидни изглед. Ниво хемоглобина, при пријему у болницу, износио је 112 g/L, еритроцита $4,4 \times 10^{12}$, леукоцита $8,2 \times 10^9$, тромбоцита 180×10^9 . Седиментација крви била је убрзана (55/h). Активност трансаминаза у серуму била је повишена (SGOT - 570 U/L; SGPT - 1340

U/L), алкама фосфатаза 89 U/L, укупни билирубин 57 $\mu\text{mol/L}$, конјуговани билирубин 40 $\mu\text{mol/L}$, албумини 41 g/L, глобулини 41 g/L, гамаглобулини 0,24, имуноглобулини класе G 31 g/L. Нису нађене ћелије "LE", антинуклеусна антитела, нити антимитохондријска антитела. Налаз антиглаткомишићних антитела (ASMA) био је позитиван у разблажењу 1:160. Испитивани су и антитрипсин алфа-један (2,44 mg/L), церулоплазмин (3,0 mg/L), бакар у серуму (14,82 $\mu\text{mol/L}$) и бакар у двадесетчетворосатном урину (1,23 $\mu\text{mol/L}$). Налази о маркерима за хепатитис вируса B (HBsAg, HBeAg, antiHBcAt), за хепатитис вируса C и за вирус инфективне мононуклеозе (антитела на капсидни антиген EB-вируса) били су негативни. На основу интерпретације збира бодова ($S = 17$) за основне параметре пре хистолошког прегледа ткива јетре и пре примене имunosупресивних лекова закључено је да је код девојчице свакако реч о аутоимунском хепатитису.

Урађена је перкутана биопсија јетре пункцијом (5.10.1993. године). После обраде цилиндра ткива јетре добијеног пункцијом препарати су бојени конвенционим методима (HE, PAS, PAS-D, Малори-трихромно, ретикулин, тест на гвожђе и бакар). При микроскопском прегледу, уочава се да су четири (од уочених седам) портна простора прожета лимфоцитима који разарају граничне плоче хепатоцита и шире се перипортно. Постоји и умерена портна и перипортна фиброза. Окружени новоформираним влакнима хепатоцити формирају и розете (Слика 1). Уочљива је опсежна центрилобулска некроза. Других хистолошких промена нема.



СЛИКА 1. Перкутана биопсија јетре нашег болесника. Под малим увећањем микроскопа види се некроза хепатоцита око централне вене (подручје некрозе је ограничено стрелицама). Лева и десна страна слике показују јасно формиране розете. (HE, 80X).

FIGURE 1. Percutaneous liver biopsy specimen of our patient. Low-microscopic view showing necrosis of hepatocytes around central vein (area of necrosis surrounded by arrowheads). Left and right side of the picture show intensive rosetting. (HE, 80X).

После учињене биопсије јетре и на основу интерпретације збира бодова ($S = 22$) за додатне хистолошке параметре, није измењен закључак о коначној дијагнози аутоимунског хепатитиса. Лечење је спроведено преднизолоном (30 mg, дневно) и азатиоприном (25-30 mg, дневно). Потпуна ремисија болести је потврђена већ у трећем месецу лечења, када је почето лечење дозом за одржавање ремисије болести. У току смањивања дозе преднизолона болест се реактивисала, при чему је реактивацији претходио артритис. При интерпретацији збира бодова за додатне параметре после доказане ремисије болести ($S = 24$), али и брзог рецидива ($S = 27$), и даље није измењен иницијални закључак о коначној дијагнози аутоимунског хепатитиса (први тип). Примена наведених лекова је обустављена 1995. године. (Резултати лабораторијских анализа: SE 6, хемоглобин 130 g/L, еритроцити $4,3 \times 10^{12}$, глобулини 37 g/L, SGOT 10 U/L, SGPT 8 IU/L, IgG 6,9 g/L). Последња реактивација болести је верификована 2000. године, када је лечење обновљено.

ДИСКУСИЈА

Као што је наведено у уводном делу, аутоимунски хепатитис нема патогномоничну морфолошку слику, али је резултат биопсије ткива јетре добијеног пункцијом круцијалан у доношењу коначне дијагнозе и процени стадијума болести. Хистолошки гледано, аутоимунски хепатитис се одликује инфилтратима мононуклеарних ћелија око портних тријада (зона један), ширећи се на околинину (перипортни инфилтрат) и на граничну плочу хепатоцита. Понекад је инфилтрација плазмоцитима доминантан налаз, а перипортне лезије, тј. писмил-некрозе, штеде билијарне путеве, али могу захватити добре делове лобулуса (лобулски хепатитис). У свим, па и најлакшим облицима аутоимунског хепатитиса постоји и фиброза, а код поодмакле болести, посебно ако је изостала одговарајућа терапија, фиброза повезује портне и централне делове (тзв. брицинг), разарајући на тај начин лобулусе јетре и на крају доводећи до цирозе јетре. Код болесника код којих је спонтано (ретко) или под лековима настала ремисија болести, хистолошки налаз се може свести на инфламацију, ограничену само на портне просторе. Хистолошка слика аутоимунског хепатитиса је, дакле, трипична али не и специфична за ову болест. Бројни морфолошки налази, типични за аутоимунски хепатитис, чести су и код хроничних вирусних хепатитиса, хепатитиса узрокованих токсинима и лековима, као и код бројних других поремећаја. Када је реч о диференцијалној дијагнози према хроничном хепатитису B, осим ћелија тзв. граунд-глас, неопходна је и потврда налазом специфичних антигена у ткиву јетре. Неки аутори истичу значајност налаза хипоцелулних фокуса с колапсом и формирањем микроацинуса (розете).

Предоминација плазмоцита у портним просторима је, такође, типична за аутоимунски хепатитис, на основу које се може препознати у односу на хронични хепатитис C (код кога је морфолошки налаз с преминацијом лимфоцита). Налаз плазма-ћелија није редак ни код хроничног хепатитиса B, ни у случајевима хепатитиса изазваних токсичним агенсима [13]. Интраацинусне некрозе и запаљењски инфилтрати, писмил-некрозе, вишеједарни хепатоцити, широка подручја колапса паренхиме јетре и розете чешћи су налаз код аутоимунског хепатитиса него код хроничног хепатитиса C (код кога су оштећења жучних канала, стеатоза и лимфоидни агрегати много чешћи). Вишеједарни циновски хепатоцити, који нису редак налаз код аутоимунског хепатитиса, често се виде и код бројних хепатотропних вирусних инфекција. До данас нису описане морфолошке разлике међу појединим типовима аутоимунског хепатитиса.

Промене на жучним каналићима, као што су фибрози холангитис, фиброзни холангитис с облитерацијом, дуктопенија, портни едем или застој жучи, инкопатибилне су с дијагнозом типичног аутоимунског хепатитиса [14]. Понекад се, ипак, могу наћи и код болесника с аутоимунским хепатитисом и конкурентном инфламационом болешћу дебелог црева (хронични улцерозни колитис). Описана су и два синдрома код којих се преклапају налази типични и

за аутоимунски хепатитис и за друге болести, а морфолошки налаз указује на лезију жучних каналића. Код тзв. оверлап-синдрома описане су различите варијанте “преклапања”: с билијарном цирозом, са склерозирајућим холангитисом и с хроничним вирусним инфекцијама. Код тзв. оутлиер-синдрома описане су две болести: аутоимунски холангитис и криптогени хронични хепатитис. Све што је наведено отежава клиничку дијагностику аутоимунског хепатитиса, нарочито ако постоји лезија жучних каналића.

Постоје још неке тешкоће у вези с дијагностиком аутоимунског хепатитиса, настале услед варијација морфолошког налаза. Клинички ентитет, познат као неалкохолни стеатохепатитис (често удружен с гојазношћу и дијабетесом мелитусом), у једној опсервацији је колосално имитирао аутоимунски хепатитис с позитивним антинуклеусним антителима и генском предиспозицијом (*HLA-DR*, *DR2*, *DR4*). Морфолошки налаз типичног стеатохепатитиса с макровезикулозним вакуолама у хепатоцитима (као и један липогранулом) у узорку јетре код једног болесника с аутоимунским хепатитисом, као и морфолошки налаз стеатозе јетре (с микровезикулозним и макровезикулозним вакуолама у хепатоцитима), уз појединачне писмил-некрозе и фокусне некрозе код другог болесника, тешко је објаснити. Чини се да генска предиспозиција за аутоимунске болести може играти улогу у патогенези неалкохолног стеатохепатитиса [15].

Трансплантација јетре је каткада једини могући третман болесника с аутоимунским хепатитисом и то у случајевима с већ развијеном цирозом јетре. Повратак ове болести после трансплантације јетре спомиње се веома ретко, највероватније настале услед примене имunosупресивних лекова. У случају рецидива болести, морфолошки налаз је типичан за аутоимунски хепатитис. Недавно је објављен опис болесника (мушкарац, стар 43 године) с морфолошким налазом акутног лобулског хепатитиса тринаест дана после престанка лечења стероидним средствима, а 126 дана после трансплантације јетре. При ребиопсији јетре у 355. дану после трансплантације јетре, морфолошки налаз је био типичан за аутоимунски хепатитис. Познато је да се може наћи акутни лобулски хепатитис у случају рецидива аутоимунског хепатитиса, али није било познато да наведена болест може на исти начин и почети [16].

Као што смо и навели у уводном делу, нашли смо свега пет претходно публикованих описа болесника с аутоимунским хепатитисом код којих је периферална некроза (зона три) била једина или је, можда боље рећи, прва морфолошка манифестација болести [9, 10].

Опште је позната чињеница да су периферална некроза (зона три) и запаљење најчешће последица хипоксидозе: срчане грешке, болести јетре код алкохоличара, хепатотоксичних лекова и хемикалија (халотан, парацетамол, тиоацетамид, тетраклориди, нитрозамини), венооклузивне болести јетре и тромбозе хепатичних вена [17]. Та специфична локализација одговара месту највеће концентрације ензима, који

метаболишу разне супстанције до њихових хепатотоксичних метаболита.

Код наше осмогодишње девојчице није постојала експозиција хепатотоксичним лековима и хемијским средствима, нити је било података о клинички примећеној васкуларној хипоперфузији. Није доказан ниједан етиолошки агенс одговоран за акутну дисфункцију јетре. Код нашег болесника, за разлику од претходно публикованих, постојала је изражена морфолошка слика аутоимунског хепатитиса праћена описаном зонском некрозом. Очигледно је да је код пет описаних болесника предилекционо место за настанак аутоимунског хепатитиса била зона три из необјашњивих разлога или је то била иницијална лезија. После адекватног лечења учињена је ребиопсија јетре код четири од пет наведених болесника, при чему је морфолошки налаз одговарао нормалној грађи органа, без знакова некрозе и хепатитиса.

У експерименталном моделу аутоимунског хепатитиса пацови су имунизовани интраперитонеумском инјекцијом сингенетског хомогенизата јетре, а запаљењски инфилтрати су нађени и центрилобулно и перипортно. Њихов интензитет се временом повећавао управо око централних вена [18]. Наведени резултати нису у сагласности с искуствима на хуманом материјалу (осим код ових неколико описаних случајева).

Постоје и неки други експериментални радови који могу донекле помоћи у расветљавању патогенезе ових ретких лезија у јетри. Доказано је, наиме, да фактор некрозе тумора алфа (*TNF-alpha*) и интерферон гама (*INF-gamma*) изазивају цитолизу хепатоцита у култури ћелија [19], а такође је доказано да се споменути моћни медијатори (цитокини), већином произведени од макрофагних ћелија, налазе у запаљењским инфилтратима у јетри код деце оболеле од аутоимунског хепатитиса, те да играју важну улогу у аутоимунском оштећењу хепатоцита [20]. Ћелије које стварају цитокине инволвисане су и код других аутоимунских болести. Цитокини изазивају лезију ћелија ендокриног панкреаса и запаљење синовија (аутоимунски дијабетес мелитус и реуматоидни артритис). Можда ће се једног дана у лечењу аутоимунског хепатитиса користити антагонисти цитокина [20].

На крају, можемо рећи да етиологија, патогенеза, па и сама морфологија аутоимунског хепатитиса, још нису сасвим разјашњене. Видели смо да морфолошка слика у неким случајевима може бити бизарна: стеатохепатитис, акутни лобулски хепатитис или центрилобулска некроза. Наш болесник је посебно интересантан, јер је први такве, донекле сличне природе описан у дечјем узрасту, где је зонска некроза била конкоминантан али и врло проминентан налаз.

ЗАКЉУЧАК

Приказали смо аутоимунски хепатитис првог типа код осмогодишње девојчице. Према мерилима Међународне групе за аутоимунски хепатитис постављена је коначна дијагноза болести системом бодовања. Варијација у хистоморфолошкој слици је била веома импресивна, јер је поред знакова типичних за споменућу болест (перипортни хепатитис, тзв. писмил-не-

HISTOLOGIC VARIANT FORM OF AUTOIMMUNE HEPATITIS WITH PROMINENT ZONAL NECROSIS

I. STANKOVITSH¹, M. ZLATKOVITSH², D. PROKITSH¹, P. PLAMENATZ²

1. Department of Digestive Diseases, Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Intitute, Belgrade; 2. Department of Pathology, Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Intitute, Belgrade

Autoimmune hepatitis type 1 in a 8-year old girl is described. The diagnosis was established using International Autoimmune hepatitis group scoring system. In addition to characteristic histologic features of autoimmune hepatitis (periportal hepatitis, piecemeal necrosis and rozettes) prominent centrilobular necrosis was discovered. As an isolate finding in autoimmune hepatitis, this type was described only in five cases. In our unique case centrilobular necrosis is a very important parallel finding previously not detected in autoimmune hepatitis. Some experimental studies suggest that cytokins present in inflammatory cell infiltrate in the liver

play a pathologic role in autoimmune liver cell damage.

Key words: Child, liver biopsy diagnosis, autoimmune hepatitis, histologic variants. (SRP ARH CELOK LEK).

IVICA STANKOVIĆ

Služba za ispitivanje i lečenje
bolesti digestivnog sistema
Institut za zdravstvenu zaštitu
majke i deteta "Dr Vukan Čupić"
11070 Beograd, Pohorska 6-8

кроза, формирање розета), нађена опсежна центрилобулска некроза, што је као изолована манифестација описана до сада код свега пет болесника. У нашем приказу болесника, центрилобулска некроза је значајан конкомитантан налаз који претходно није наведен у литератури. У недостатку клиничких и морфолошких студија, нека експериментална запажања уносе мало више светла у могући настанак описане лезије (некроза зоне три) под директним утицајем цитокина у запаљењском инфилтрату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18(4):998-1005.
2. Mowat AP. Chronic hepatitis and cirrhosis. In: Lebenthal (ed). *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. New York, Raven Press 1989.
3. Perman JA, Schwartz BK. Hepatitis. In: Hoekelman (ed). *Primary Pediatric Care*. St Louis, Mosby 1997;1338-43.
4. Stanković I. Autoimuni hepatitis dečjeg uzrasta. Magistarski rad. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 1998.
5. Stanković I, Zlatković M, Prokić D, Plamenac P. Autoimuni hepatitis kod dece. *Srp Arh Celok Lek* 2000;128(1-2):10-6.
6. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;334(14):897-903.
7. Bazzera JA, Balisteri WF. Progress in pediatric hepatology. *Cur Opin Gastroenter* 1996;12(2):237-45.

8. Hadžić N, Mieli-Vergani G. Chronic Liver Disease in Childhood. *Intern Semin Paediatr Gastroenter Nutr* 1998;7(4):1-9.
9. Pratt DS, Fawaz KA, Rabson A, Dellelis R, Kaplan MM. A novel histologic lesion in glucocorticoid-responsive chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1997;113(2):664-8.
10. Te HS, Koukoulis G, Ganger DR. Autoimmune hepatitis: a histological variant associated with prominent centrilobular necrosis. *Gut* 1997;41(2):269-71.
11. Dienes HP. Viral and autoimmune hepatitis. *Morphologic and Pathogenetic Aspects of Cell Damage in Hepatitis with Potential Chronicity*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1989;1-107.
12. Dienes HP, Popper H, Manns M et al. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z Gastroenterology* 1987;27(4):325-30.
13. Ishak KG. Chronic hepatitis: Morphology and nomenclature. *Mod Pathol* 1994;7(6):690-713.
14. Czaja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996;125(5):588-98.
15. Tajiri K, Takenawa H, Yamaoka K et al. Nonalcoholic steatohepatitis masquerading as autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(3):538-40.
16. Sempoux C, Horsmans Y, Lerut J, Rahier J, Guebel A. Acute lobular hepatitis as the first manifestation of recurrent autoimmune hepatitis after orthotopic liver transplantation. *Liver* 1997;13(2):311-5.
17. Alison MR, Saraff CE. Liver cell death: patterns and mechanisms. *Gut* 1994;23(6):577-81.
18. Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Mayer Zum Buchenfelde KH, Cohen IR. Experimental autoimmune hepatitis: disease induction, time course and T-cell reactivity. *Hepatology* 1990;11(1):24-30.
19. Shinagawa T, Yoshioka K, Kakumu S, et al. The effects of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma. *J Pathol* 1991;165(2):247-53.
20. Hussain MJ, Mustafa A, Gallati H, Mowat PA, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cellular expression of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma in the liver biopsies of children with chronic liver disease. *J Hepatol* 1994;21(7):816-21.

Рукопис је достављен уредништву 18. III 2001. године

МИКРОЦИСТИЧНИ АДЕНОМ ПАНКРЕАСА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Никица ГРУБОР, Марјан МИЦЕВ, Наташа ЧОЛОВИЋ,
Томица МИЛОСАВЉЕВИЋ

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

КРАТАК САДРЖАЈ: Микроцистични аденом је веома редак бенигни тумор панкреаса без малигног потенцијала, који се најчешће јавља код старијих жена. Бол, губитак у тежини тела, палпабилан тумор и жутица (када је тумор локализован у глави панкреаса) водећи су симптоми и знаци. Захваљујући савременој дијагностици (*US, CT, FNB*) тумор се све чешће открива и пре хируршке операције тачно се дијагностикује. Лечи се комплетном ексцизијом. С обзиром да нема малигног потенцијала, и када нема тежих симптома, код ризичних болесника хируршко лечење није неопходно, али болесника треба контролисати. Аутори приказују 70 година стару жену код које је испитивањем због скоро сталних болова у епигастријуму откривен мултицистичан тумор тела панкреаса, промера 58 × 40 *mm*, који је одстрањен дисталном панкреатектомијом. Хистолошким прегледом дијагностикован је микроцистични аденом. Три године после хируршке операције болесница је без тегоба и с нормалним клиничким налазима.

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

УВОД

Цистаденоми панкреаса су ретки тумори. Компањо (*Compaño*) и Ортел [1, 2] поделили су их 1978. године на микроцистичне (серозне) и макроцистичне (муцинозне) цистаденоме. Макроцистични аденоми се јављају код млађих жена и знатног су малигног потенцијала, а микроцистични се јављају код старијих жена и нису малигног потенцијала. Захваљујући бољој дијагностици, цистаденоми се све чешће откривају и тачно дијагностикују и пре хируршке интервенције.

Приказ болеснице

Жена, стара 70 година, пензионер, примљена је у болницу 16.09.1997. године због благих али скоро сталних болова у епигастријуму. Иначе, пре 12 година лечена је због улкуса желуца. Код болеснице се повремено јављају суправентрикуларне екстрасистоле. Осим тога, болује од блажег облика Паркинсонове болести. Сем благе осетљивости у епигастријуму, клинички налаз на абдомену био је нормалан. Сви лабораторијски налази су били у границама нормал-



СЛИКА 1. Приказан је *ERCP* на коме је део панкреасног вода у телу ирегуларан и скоро невидљив. Остали део панкреасног вода је нормалног изгледа.

FIGURE 1. ERCP where the part of the duct in the body of the pancreas is irregular and almost invisible. The rest of the duct is normal.

них опсега; седиментација крви 28/*h*. Ултрасонографијом у жучној кеси виђен је конкремент, промера 21 *mm*. Панкреас је у целини био нехомоген, с калцификацијама у пределу репа, који је иначе био нешто волуминознији (око 26 *mm*, а у телу панкреаса уочена је солидно-цистична промена, промера 58 × 40 *mm*. У околини није било увећаних лимфних жлезда. На ендоскопској ретроградној холангиопанкреатографији постојао је прекид панкреасног вода у пределу тела, који се затим приказивао све до репа панкреаса (Слика 1). На компјутеризованом томограму виђена је туморска промена у телу панкреаса, без увећаних жлезда у околини и без знакова секундарних депозита у јетри (Слика 2).

Болесница је хируршки оперисана 09.10.1997. године кроз медијалну лапаротомију. У телу панкреаса нађен је добро ограничен тумор који није пробијао капсулу нити инфилтровао околне структуре. Није било увећаних жлезда у околини. Јетра и други органи су били без промена. Учињена је типична дистална панкреатектомија са спленектомијом, а због калкулозе и холецистектомија. Постоперациони ток је протекао без компликација. Три године после хируршке операције болесница је без икаквих тегоба и с нормалним ултрасонографским налазом.

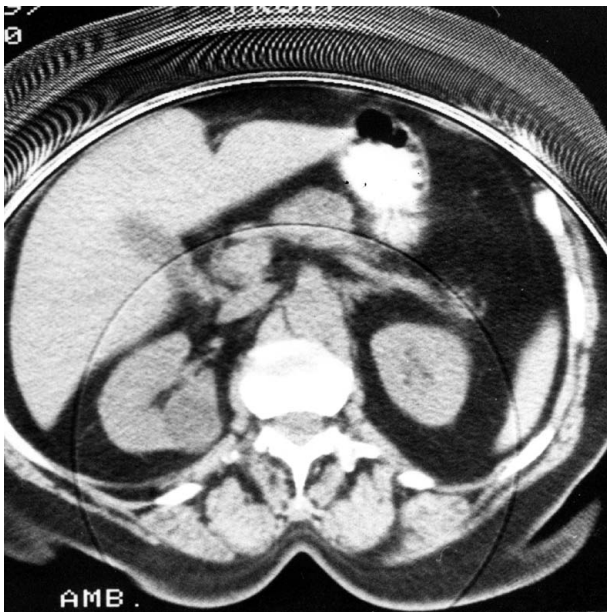
Патолошки налаз: Ресецирани део панкреаса, промера 120 × 25 × 20 *mm*, масе 55 грама. У пределу тела, 10 *mm* од ресекционе линије, нађен је релативно јасно ограничен нодуларни тумор, промера 35 × 25 × 20 *mm*, сунђерастог шупљикаве грађе на пресеку, сивобеличасте боје, с бистрим местимично сукривавим течним садржајем у шупљинама. Околини паренхим је био типичне лобуларности и светлосмеђе боје. Микроскопски налаз: јасно ограничени али неинкапсулисани тумор, састављен од великог броја комуникантних, микроцистичних формација, промера 0,1-3 *mm*, највише до 7 *mm*. Цисте су обложене једноредним нискокубичастим или спљоштеним до заравњеним епителом, који услед десквамације често недостаје или је непрепознатљив, односно тешко се разликује од ендотела у појединим подручјима (Слика 3). Епител је несекретори, а сасвим ретко показује минималну ПАС-позитивност интрацитоплазматског материјала (Слика 4). Лумен је празан или је садржавао дискретну и фино мрежицу протеинског ексудата, а ретко и елементе екстравазације из крвних судова. Околна строма цистичног тумора је везивна и хипоцелу-

на, фокусно складиштена, с минималним инфламационим дифузним мононуклеарним инфилтратом, ретко показујући мање остатке инзуларних резидуа, као и дуктусних и васкуларних елемената панкреаса. Око панкреаса је зона склероатрофије. Жлезде из околине су без патохистолошких промена.

Закључна патохистолошка дијагноза: *Adenoma microcysticum pancreatis. Scleroatrophia pancreatis peritumoris secundaria.*

ДИСКУСИЈА

Микроцистични аденом је веома редак тумор који се, захваљујући савременим дијагностичким методама, све чешће открива [3]. Ови тумори чине мање од један посто тумора панкреаса [4]. Тумори потичу из



СЛИКА 2. Туморска промена у телу панкреаса приказана помоћу СТ.

FIGURE 2. A mass within the body of the pancreas.



СЛИКА 3. Тумор је мултилокуларне, цистичне грађе с обложним простим једноредним епителом (HE, 64x).

FIGURE 3. Histological examination showed multilocular microcystic organization. Cysts have single layer of cuboidal epithelium. (HE, 64x).

егзокриног панкреаса [5], највероватније од дуктусних [6] или центроацинусних ћелија [6-8]. Типично се јављају код старијих жена [9, 10], што је био случај и с нашом болесницом. Обично су средње величине, али могу бити и знатно већи. Чешће расту спорије, али могу расти и брзо [6, 11, 12]. Тумор је добро ограничен и састоји се од безбројних малих цисти које на пресеку дају изглед саћа [11, 12]. Цисте су обложене кубоидним ћелијама богатим гликогеном, не садрже муцин и нису малигног потенцијала [7, 8]. Веома ретко садрже и миоепителне ћелије [13]. Тумори могу бити локализовани у целом панкреасу, али су чешћи у телу и репу [9]. Калцификације у тумору се јављају код око трећине болесника [14].

Бол у трбуху, обично сталан, губитак у тежини тела, жутица (при локализацији тумора у глави панкреаса) и палпабилан тумор најчешћи су симптоми и знаци. Није редак случај да је тумор асимптомски и да се открива случајно [9, 12]. Тачна преоперациона дијагноза поставља се с растућом учесталошћу [11], иако понекад може бити веома тешка и непоуздана [6]. На ултрасонографији обично се види мешовити, претежно мултицистичан изохогени тумор [11, 12], с централним калцификованим ожиљком. Код 10-20 посто болесника [14, 12], компјутеризовани томограм показује типичну слику хиперваскуларизованог тумора, с ниском атенуацијом (скоро као вода), а кад се примени контраст јавља се типично појачање [12]. Компјутеризоване томографије денситометријске вредности одражавају мешавину везивног ткива и течности [11]. Ендоскопском ретроградном холангиопанкреатографијом могу се открити мултипле цисте које комуницирају с панкреасним водом, дајући алвеолни изглед [15]. Биопсија фином иглом (FNB) често је, али не и увек, корисна у постављању преоперационе дијагнозе [6]. Захваљујући споменутих методама тачна преоперациона дијагноза могућа је у већини случајева [11].



СЛИКА 4. Микроцисте и макроцисте показују кубични и несекреторни епител серозног типа (HE, 100x).

FIGURE 4. Macrocystic and microcystic cavities are lined by non-secretory cuboidal epithelium. (HE, 100x).

MICROCYSTIC ADENOMA OF THE PANCREAS

R. CHOLOVITSH, N. GRUBOR, M. MICEV, N. CHOLOVITSH, T. MILOSAVLJEVITSH

1. Institute of Gastrointestinal Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Microcystic adenoma of the pancreas is a rare benign tumour of the pancreas without malignant potential which usually appears in older women. Pain, weight loss, palpable mass and jaundice (if the tumour is localized in the head of the pancreas) are the main symptoms. Thanks to the modern imaging techniques (US, CT, FNB) the tumour is discovered and with rising frequency exactly preoperatively diagnosed. Surgical excision is the treatment of choice. In risk patients without symptoms surgery is not necessary but patients have to be regularly followed-up. The authors present a 70-year old woman in whom, because of constant epigastric pain, a multicystic mass of the pancreatic body, 58 × 40 mm in diameter, was discovered and removed by distal pancreatectomy. The spleen could not be saved. Histologic

examination showed a microcystic adenoma. Three years after surgery the patient is symptom-free with normal ultrasonographic findings.

Key words: Pancreas, microcystic adenoma. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOJE ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema,

Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Koste Todorovića 6.

Tel.: 011/361-0-715, lok. 133.

Терапија је хируршка. Да би се спречио локални рецидив тумора неопходна је комплетна ексцизија тумора [6]. При локализацији у телу панкреаса неопходна је дистална панкреатектомија, коју смо и ми учинили код нашег болесника, а при локализацији у глави панкреаса цефалична дуоденопанкреатектомија [16]. Приликом операције неопходан је преглед целог панкреаса да би се искључио коегзистентан карцином панкреаса [17]. Пошто нема малигни потенцијал, када је болесник ризичан и асимптомски хируршка операција није неопходна, али је потребно болесника редовно контролисати ултразвуком и компјутеризованом томографијом [4, 9, 12, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Compagno J, Oertel AE. Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of the 34 cases. *Am J Clin Pathol* 1978;69:289-98.
2. Compagno J, Oertel AE. Mucinous cystic neoplasms at the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases. *Am J Clin Pathol* 1978;69:573-80.
3. Schmidt U, Donhuijsen K, Lohr H, Kort J. Cystic pancreas adenoma. On the clinical relevance of histologic typing. *Z Gastroenterol* 1989;27:140-4.
4. Torres-Barrera G, Fernandez-Del Castillo C, Reyes E, Robles-Diaz G, Campuzano M. Microcystic adenoma at the pancreas. *Dig Dis Sci* 1987;32:454-8.

5. Eabenz J, Borsch G, Rotzsch V, Breining H. Serous (microcystic) pancreatic adenoma. *Fortschr Med* 1989;107:473-6.
6. Raviolo C, Porta E, Berta V, Schiaffino E, Guarneri A. Microcystic serous cystadenoma of the pancreas. Enucleation or regulated pancreatic resection? *Minerva Chir* 1993;48:1269-74.
7. Stamm B. Cystic neoplasms of the pancreas. Pathologico-anatomic study of 15 pancreatic tumors. *Schweiz Med Wochenschr* 1984;114:660-6.
8. Vilgrain V, Menu Z, Lorphelin JM, Nahum H. Pancreatic cystadenomas. Pitfalls and limitations of radiologic diagnosis. *J Radiol* 1987;68:455-63.
9. Algard M, Ponsot P, Hautefeuille M et al. Pancreatic cystadenoma: diagnostic value of ultrasonics and x-ray computed tomography. *Gastroenterol Clin Biol* 1986;10:23-8.
10. Pike J, Ehsani MT. Microcystic adenoma of the pancreas-an incidental finding. *Australas Radiol* 1989;33:404-5.
11. Rossi A, Ferrozzi F, Maccarini PA et al. Pancreatic cystic neoplasms. Echographic, CT aspects and differential diagnosis. *Radiol Med (Torino)* 1988;76:425-33.
12. Buck JL, Hayes WS. From the archives to the AFIP. Microcystic adenoma of the pancreas. *Radiographies* 1990;10:313-22.
13. Nyongo A, Huntrakoon M. Microcystic adenoma of the pancreas with myoepithelial cells. A hitherto undescribed morphologic feature. *Am J Clin Pathol* 1985;84:114-20.
14. Johnson CD, Stephens DH, Charboneau JW, Carpenter HA, Welch TJ. Cystic pancreatic tumors: CT and sonographic assessment. *Am J Roentgenol* 1988;151:1133-8.
15. Samel S, Horst F, Decker H et al. Serous adenoma of the pancreas with multiple microcysts communicating with the pancreatic duct. *HPB Surg* 1998;11:43-9.
16. Freitag M, Schonlebe J, Pollack T, Ludwig K. Microcystic adenoma of the pancreas-a case report. *Zentralbl Chir* 1998;123:89-91.
17. Montag AG, Fossati N, Michelassi F. Pancreatic microcystic adenoma coexistent with pancreatic ductal carcinoma. A report of the two cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:352-5.
18. Healy JC, Davies SE, Reznick RH. CT at microcystic (serous) pancreatic adenoma. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:146-8.

Рукопис је достављен уредништву 16. I 2001. године

ПРЕНОС ГЕНЕТСКОГ МАТЕРИЈАЛА БАКТЕРИЈЕ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ПРОЦЕСОМ ТРАНСФОРМАЦИЈЕ

Наташа ОПАВСКИ, Слободанка ЂУКИЋ, Вера МИЈАЧ, Лазар РАНИН
Институт за микробиологију и имунологију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: *Streptococcus pneumoniae* је једна од главних патогених бактерија респирационог система, која најчешће изазива пнеумонију, запаљење средњег ува, бактеријемiju и менингитис. Такође, пнеумоккок је једна од највише проучаваних бактерија. Нека врло значајна научна открића учињена су на експериментном моделу пнеумокока: трансформација; *DNK* као носилац генетских инфорамција; улога капсуле бактерије у резистенцији на фагоцитозу; имуногеност полисахарида капсуле; терапијско деловање пеницилина, као и механизам резистенције на бета-лактамске антибиотске лекове. *S. pneumoniae* је једна од ретких врста бактерија које су природно трансформабилне и код којих је трансформација основни начин размене генетског материјала. Трансформација гена је процес у коме ћелије преузимају слободну *DNK* из околног медијума и инкорпоришу је, при чему настаје измена генотипа, која се преноси наслеђем. Потпун процес се може поделити у неколико фаза: а) развој компетенције (способност преузимања *DNK*); б) везивање *DNK*; в) транспорт *DNK*; и д) интеграција *DNK* у хромозом ћелије примаоца. Детерминанте кодирани у хромозому су ограничене на пренос у исте бактерије или у сродне врсте бактерија. Као последица рекомбинације између врста настају мозаички гени, који се састоје од наизменичних блокова нуклеотида, пореклом од донора и примаоца. Ако селекција делује на овом нивоу, корисни "мозаици" постају фиксирани у популацији бактерија, а могу се и хоризонтално ширити из једне у другу врсту бактерија. Хоризонтални пренос гена и хомолога рекомбинација доводи до стварања разноликости гена. Код пнеумокока, резистенција на бета-лактамске антибиотске лекове настала је услед стицања детерминанти резистенције, попут ниско-афинитетних пеницилин-везујућих протеина процесом хоризонталног преноса гена од вириданских стрептокока. Гени који кодирају детерминанте вируленције могу се преносити између пнеумокока и сродних врста бактерија. Ова појава утиче на настанак врло резистентних и вирулентних изолата *S. pneumoniae*. Такође, измене гена који кодирају синтезу аутолизина и доводе до промене серотипа могу ометати идентификацију пнеумокока и бити узрок неуспеха деловања вакцине.

Кључне речи: *Streptococcus pneumoniae*, процес трансформације, генетски материјал. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Streptococcus pneumoniae је врста бактерија која је позната још од краја 19. века као изазивач пнеумоније. Све до увођења пеницилина у терапију 1941. године проценат морталитета од пнеумококне пнеумоније био је изузетно висок. У новије време, пнеумоккок се чешће спомиње као узрочник запаљења средњег ува, синуситиса, менингитиса, посебно код деце. Ова обољења данас обично нису фатална, али носе ризик од појаве секвела.

Streptococcus pneumoniae колонизује горње респирационе путеве, не изазивајући патолошке промене. Да ли ће колонизација прерасти у обољење, зависи од бројних фактора, првенствено вируленције бактерија и стања имунитета домаћина.

Најзначајнији фактори вируленције пнеумокока су: 1) капсула, с антифагоцитним својствима и помаже у адхеренцији бактерија; 2) површни протеин пнеумокока, који успорава елиминацију пнеумокока из крви; 3) протеаза IgA_1 , која деградира IgA_1 ; 4) пнеумолизин, који је тиол-активни цитотоксин; 5) аутолизин, који лизира ћелије бактерија и на тај начин ослобађа пнеумолизин; и 6) делови зида ћелија.

У заштити организма од инфекција пнеумококама значајно је функционисање епителних ћелија респирационог тракта, муцин, учешће фагоцита и система комплемента, као и хуморалног имунитета. Од међусобне интеракције наведених одбрамбених механизма и фактора вируленције зависи да ли ће пнеумоккок с места примарне колонизације извршити инва-

зију околних ткива домаћина. Обољења која изазива ова врста бактерија већином су ендемог порекла. У случају пада природног имунитета, ризик оболевања знатно се повећава.

1. Значај бактерије *Streptococcus pneumoniae* у оледима

Осим клиничког, *Streptococcus pneumoniae* показује и изузетно велики значај у огледима. Коришћен је као добар модел у огледу на коме су учињена важна научна открића. Авери (Avery) [1] је, 1917. године, у профилтрисаној течној култури пнеумокока издвојио "специфичну солубилну супстанцију", за коју је открио да се налази у капсули ове бактерије. Неколико година касније је утврђено да је капсула према хемијском саставу полисахарид, као и да су разлике у њеном хемијском саставу код различитих типова пнеумокока одговорне за разлике у вируленцији, као и специфичности антитела која реагују с њом. На тај начин је доказано да осим протеина и полисахарида имају имуногена својства. Потом је уследио чувени оглед Ф. Грифита (Griffith) [2], у коме је мишу убризгао мешавину живих, инкапсулисаних и мртвих, инкапсулисаних пнеумокока, који су припадали различитим серотиповима. Неочекивано, животиња је оболела и уинула, а из њене крви је изолован исти тип пнеумокока коме је припадао мртви инкапсулирани сој. Грифит је ову измену имунолошке специфичности описао као трансформацију пнеумокока.

Настављајући огледе трансформације пнеумокока, Авери и сарадници [1] су, 1944. године, открили да је медијатор трансформације генетски материјал, који је по хемијском саставу дезоксирибонуклеинска киселина (*DNK*). Ово је било врло значајно и изненађујуће откриће, јер су се у то време све значајне функције придавале протеинима.

2. Трансформација

Трансфер гена се код бактерија дешава у току трансформације, трансдукције и конјугације. Трансформација представља преузимање слободних фрагмената *DNK* ћелија из спољне средине, који потом ступају у рекомбинацију с хромозомом реципијентне ћелије бактерије. Разликује се природна и вештачка (артефицијална) трансформација. Бактерије су једини микроорганизми (с могућим изузетком гљива) које могу природно да трансформишу [2], док се код ћелија виших организама и сисара трансформација може једино изазвати вештачки, *in vitro*. За сада се зна да постоји 15 родова микроорганизма који природно трансформишу [3]. Код родова *Bacillus*, *Streptococcus* и *Haemophilus*, трансформација је истовремено и основни начин размене генетског материјала. То је једини облик трансфера гена бактерија у коме су фазе преноса материјала гена кодиране у хромозому [4]. Процес трансформације се, условно, може поделити на неколико фаза: 1) развој компетенције, 2) везивање *DNK*, 3) транспорт *DNK* у цитоплазму и 4) рекомбинација *DNK* даваоца у хромозом ћелија примаоца. И код грам-позитивних и грам-негативних бактерија процес трансформације се одвија кроз ове четири фазе, мада помоћу различитих механизма.

Развој компетенције

Компетенција представља стање у коме су бактерије способне да везују и апсорбују *DNK*, везану за протеине и резистентну на екзогене и ендогене нуклеазе. Већина бактерија које природно могу да трансформишу постају компетентне под одређеним условима у току раста и размножавања. Испитивања су показала да: (а) компетенција за трансформацију код пнеумокока није конститутивна особина, већ је регулисана сигнаlima феромона - фактора компетенције [5]; (б) сви пнеумокоци носе гене компетенције; (с) постоје два алела који кодирају различите факторе [6] - феромоне компетенције у природној трансформацији; (д) оба феромона су активна у изазивању компетенције; и (е) код сојева пнеумокока трансформација може бити изазвана синтетским феромонским пептидима.

Ћелије бактерија, у току раста и размножавања (пнеумокок у експоненцијалној фази) почињу да луче фактор компетенције [4]. Компетенција је изазвана од тренутка када густина бактерија у култури износи 10^8 cfu/mL, односно када је постигнута оптимална концентрација акумулисаног фактора компетенције. Тачан механизам деловања фактора компетенције није познат. У току развоја компетенције дешавају се бројне промене у ћелији бактерије: акти-

више се нова муреин-хидролаза, која на ограниченој површини бактерија разграђује пептидогликански матрикс, на којој би се везала и преузела слободна *DNK* [7]; настају нагле и значајне промене у синтези протеина - појављују се нови протеини, који се не налазе код некомпетентних ћелија; успорава се брзина раста и размножавања. Вероватно да фактор компетенције, после везивања за специфичне рецепторе на површини грам-позитивних бактерија, доводи до описаних измена. Огледи су показали да *S. pneumoniae* синтетише 14 компетенцијом изазваних протеина [8]. Неки од њих су смештени у цитоплазми, неки у мембрани цитоплазме пнеумокока. Значајна је њихова улога у везивању, преузимању и интегрисању *DNK* даваоца.

У условима *in vitro* развој компетенције пнеумокока зависи од: а) температуре; б) јона магнезијума и калцијума; и с) ацидности (*pH*) средине.

Везивање *DNK*

После успостављања стања компетенције, слободна *DNK* се везује за *DNK*-везујуће протеине (*DNK*-VP) који се налазе на површини ћелија бактерија [9]. Током већег дела циклуса ћелије, *DNK*-везујући протеини у ћелији су скривени и само под дејством аутолизина, после успостављања компетенције, настаје њихово демаскирање. На површини компетентних ћелија пнеумокока нађено је 60-80 рецепторских места за везивање *DNK* [4].

Експериментално је утврђено да се сама реакција везивања одвија брзо, у првих 5-10 минута, на 30°C, а затим се наставља постепено до 30 минута. Уочено је да се за површинске рецепторе везује само дволанчана *DNK*, с формирањем граничних маркера, у интервалима од 6 Kb [2]. После оствареног контакта између *DNK* и *DNK*-VP фрагментишу се везане дволанчане *DNK* у интервалима од 6 Kb, под дејством ендонуклеаза. Потом, следи комплетна фрагментација једног од ланаца *DNK*.

Транспорт *DNK* у цитоплазму

У току транспорта, дволанчана *DNK*, везана за *DNK*-VP, под дејством ендонуклеаза преводи се у једноланчану (облик резистентан на дезоксирибонуклеазу), у којој се преноси са спољашње мембране у цитоплазму ћелије [10]. Заштита донорске *DNK* од неспецифичне деградације нуклеазама код грам-позитивних бактерија остварује се формирањем комплекса протеина *DNK*. Овај комплекс је стабилан и отпоран на дигестију ензима. Претпоставља се да комплекс *DNK* -протеин убрзава трансфер *DNK* у ћелију, штити *DNK* од интрацелулних нуклеаза и олакшава интеграцију *DNK* донора у геном реципијента [11].

Рекомбинација *DNK* даваоца у хромозом ћелије примаоца

Интеграција трансформишуће *DNK* у хромозом ћелије примаоца представља последњи корак у процесу природне трансформације. Код испитаних бактерија је утврђено да настаје рекомбинација - замена

дела једнога ланца *DNK*, у хромозому ћелије примаоца, фрагментима трансформишућих хомолога *DNK* даваоца. Сматра се да је за успешан процес рекомбинације неопходно нормално функционисање гена за рекомбинацију (*rec*), чији продукти катализују стварање формације *DNK* донора - *DNK* хромозома [4]. Такође, продукти ових гена показују и активност ендонуклеаза, те чине прекид на једном ланцу *DNK* примаоца, где ће се обавити рекомбинација. Код мутаната, с лезијама у генима *recA*, *recB*, *recD* и *recE*, настају нормална везивања и транспорт *DNK*, али не и интеграције у хромозом примаоца.

Пошто се донорски и реципијентни ланац *DNK*, и поред одређеног степена хомологије, разликују у секвенцијама база *DNK*, у току њиховог сједињавања настају грешке као последица погрешног “упаривања” база. Ово некомплементарно спаривање база коригује се под дејством тзв. система исправљача (*repair*), система с различитим успехом. Донорска *DNK* се уграђује уколико систем исправљача одстрани неодговарајућу базу у реципијентној *DNK*.

Код пнеумокока систем “*repair*” (назван хекс - *Hex*) исправља грешке у спаривању база *DNK*, које су настале као последица трансформације или погрешне репликације хромозома бактерија [12]. Уколико је систем хекс ефикасан, фреквенција трансформације односно вероватноћа појаве мутације је мања. С друге стране, хекс-мутанти (с изменама у генима *hexA* и *hexB*) показују знатно већу учесталост спонтаних мутација [13].

Порекло слободне трансформишуће *DNK*

Дуго се веровало да слободна *DNK* настаје искључиво лизирањем дела популације бактерија. У том случају, она би највероватније била комплетно деградисана под дејством екстрацелуларних нуклеаза. Стога је прихватљива хипотеза да бактерије активно “секретују” фрагменте *DNK*, који остају везани на површини ћелије даваоца и на тај начин бивају заштићени од нуклеаза и боље презентовани ћелији примаоца [14]. Претпоставља се да у популацији бактерија постоји координисана регулација развоја компетенције и секретовања *DNK*.

Уколико су медијатори трансформације кодирани гени у хромозомима, они се могу успешно преносити само у исте врсте бактерија или између сродних врста бактерија. Ово је разумљиво, јер је за интеграцију *DNK* донора неопходна хомолога рекомбинација с резидентним алелом. Максимум разлике између нуклеотида који улазе у рекомбинацију је 20-30 посто. Као последица рекомбинације између врста настају “мозаички” гени, састављени од наизменичних блокова нуклеотида, пореклом од соја примаоца и даваоца. Ови блокови могу бити последица рекомбинације малих фрагмената у гену или замене комплетних гена новим генетским материјалом. У сваком случају, овај “мозаички” ген кодира протеин с другачијом каталитичком и антигенском активношћу у односу на реципијента и донора. Селективна преса утиче да “мозаик”, који доноси неку особину корисну за бактеријску врсту, остаје фиксиран у попула-

цији. Такође, фаворизовани “мозаички” ген се може и хоризонтално ширити од једне до друге природно трансформабилне врсте бактерија [15].

3. Значај трансформације бактерије *Streptococcus pneumoniae*

Гени који су највише подложни трансформацији код *S. pneumoniae* су они који кодирају синтезу (а) протеина који везују пеницилин и (б) фактора вируленције. Очигледно је да су ови гени код пнеумокока под најснажнијим утицајем селективне пресе [15].

Резистенција на пеницилин и групе бета-лактамске антибиотске лекове

Од почетка увођења пеницилина у терапију инфекција изазваних пнеумококом, морталитет ових обољења је знатно опао. Резистенција на пеницилин *S. pneumoniae* је у то време изазвана само код мутаната *in vitro*. Међутим, 1967. године су регистровани први изолати од болесника у Аустралији са смањеном осетљивошћу на пеницилин [16], а ова појава је уочена и код болесника у другим деловима света. Сојеви с врло високом резистенцијом на пеницилин (MIC од 4-8 mg/mL) први пут су изоловани у епидемији у Јужној Африци [17].

Утврђено је да клинички изолати пнеумокока резистентни на пеницилин не стварају бета-лактамазе. За смањену осетљивост *S. pneumoniae* на бета-лактаминске антибиотске лекове одговоран је механизам “унутрашње” резистенције - измене протеина који везују пеницилин (PVP), односно циљних места деловања ових лекова. [18].

S. pneumoniae поседује пет протеина који везују пеницилин, велике масе молекула (1A, 1B, 2A, 2B и 2X) који су укључени у финалне фазе синтезе пептидогликана [19]. Промене протеина који везују пеницилин, посебно аминокиселина у близини активног места, смањују њихов афинитет за антибиотске лекове. Утврђено је да резистенција на бета-лактамазе настаје примарно услед измена у три протеина који везују пеницилин - 1A, 2X и 2B [20]. С обзиром да је сваки протеин који везује пеницилин различитог афинитета за различите бета-лактаминске антибиотске лекове, резистенција на пеницилин настаје услед промена у протеинима који везују пеницилин 1A, 2X и 2B, док је смањена осетљивост на цефалоспорине последица измена протеина који везују пеницилин 1A и 2X [21].

Иако је улога наведена три протеина који везују пеницилин у појави резистенције на бета-лактамазе јасно доказана, није искључено да и друга два протеина који везују пеницилин, 2A и 1B, такође учествују у овом процесу.

Анализе гена што кодирају синтезу протеина који везују пеницилин показале су да су они врло униформни код пнеумокока осетљивих на пеницилин (са само 1 посто варијације секвенција), док изолати резистенти на пеницилин поседују веома варијабилне гене за протеин који везују пеницилин. Они су “мозаички” грађени и састоје се од блокова нуклеотида, који су идентични или слични изолатима резис-

сентним на пеницилин и блокова у којима нуклеоти-ди варирају до 20 посто у односу на сојеве осетљиве на пеницилин. Сматра се да су ови “мозаички” гени последица рекомбинација између *S. pneumoniae* и хомологих гена из сродних врста - за ген протеина који везују пеницилин 2B доказано је да је донор *S. mitis*, док ген протеина који везују пеницилин 2X да-је *S. oralis* [20, 22]. Хакенбек (*Hakenbeck*) и сарадници [23] су, у огледима трансформације у којима су коришћени изолати *S. mitis*, резистентни на велики број бета-лактаминских антибиотских лекова, као донори, а пнеумококе осетљиве на пеницилин, као реципијенте, добили низ трансформаната пнеумоко-ка код којих су свих пет протеина који везују пеници-лин били измењени. Код наведених сојева је ниво ре-зистенције не пеницилине и цефалоспорине био ви-сок и одговарао је соју *S. mitis* донора. Иако су ове промене настале у лабораторијским условима, прет-поставља се да се оне догађају и у природи. Запању-јућа је била лакоћа којом су гени за синтезу есенци-јалних ензима (протеина који везују пеницилин) би-ли пренети између две бактеријске врсте. Стога, све раширенију резистенцију *S. pneumoniae* на бета-лак-таминске антибиотске лекове аутори [24] тумаче по-следицом три различита процеса: 1) хоризонталног трансфера гена из сродних врста у бар један клон пнеумокока; 2) преноса “мозаичког” гена резистен-ције из резистентног клона у остале; и 3) ширења ре-зистентног клона. Уколико је то тачно, може се прет-поставити да ће се неуспех терапије бета-лактаминск-им антибиотским лековима инфекција, узрокованих пнеумококама, ускоро појавити и у регионима света у којима је проценат резистенције пнеумокока на пе-ницилин још низак.

Еволуција детерминанти вируленције

а) Измена серотипова

Гени за стварање капсуле пнеумокока састоје се од конзервисаних региона, укључених у полимеризаци-ју, и варијабилних гена, одговорних за специфичност капсула.

Према разликама у хемијској и антигенској грађи капсуле, *S. pneumoniae* се дели на 90 серотипова [25]. Ипак, највећи број (90 посто) инвазивних боле-сти изазивају само 16 серотипова, док свега шест до-минира међу изолатима резистентним на пеницилин [26]. Могуће је да, у популацији пнеумокока за поје-дине серотипове који успешно колонизују домаћина или ефикасно “беже” имунском систему, постоји се-лективна предност. Ти серотипови су на тај начин фа-воризовани.

Барнес [27] је код детета претходно колонизова-ног мултирезистентним сојем 23F *S. pneumoniae* изо-ловао мултирезистентни сој серотипа 14. Анализе ге-на су показале да је реч о истом соју пнеумокока, ко-ји је трансформацијом изменио серотип. Упознавање с механизмом и учесталошћу измене материјала кап-суле код пнеумокока је од значаја, јер би ова појава могла битно да угрози успех вакцине која у себи са-држи полисахарид капсуле [15].

б) Аутолизин пнеумокока

У овојници пнеумокока налази се ензим аутолизин, чија је активност регулисана холином из липотеихо-инске киселине. Овај ензим прекида амидне везе у пептидогликану и тако доводи до лизе пнеумокока [28]. Активан је у деоби ћелија, стационарној фази раста културе и лизи индукованој жучним солима (дезоксихолатом) и бета-лактаминским антибиотск-им лековима. Приликом лизе пнеумокока под утица-јем аутолизина, ослобађа се пнеумолизин (цитоток-син) и делови зида ћелија, који су изразито инфлама-ционог потенцијала. Код сојева пнеумокока који су отпорни на лизу дезоксихолатом установљено је да су гени који кодирају синтезу аутолизина *lyt A* изме-њени [30]. Они су “мозаички” грађени и састоје се од делова, који се разликују до 20 посто од гена који кодирају аутолизин *lyt A*, типичних дезоксихолат-осетљивих пнеумокока. Измењени гени за *lyt A* што кодирају синтезу аутолизина кога инактивише дезок-сихолат, те изостаје лиза ћелије бактерије. Интере-сантно је да блокови нуклеотида из ових “мозаика” показују знатну сродност у секвенцијама с генима за *lyt A* за синтезу аутолизина, нађеним код стрептоко-ка вириданс који доводе до инвазивних болести [29]. Такође, код изолата *S. mitis* су нађени алели гена за *lyt A*, типични за пнеумококе растворљиве у дезокси-холату. Ова открића указују да је настао трансфер гена *lyt A* из *S. pneumoniae* у стрептококе вириданс [15].

Могућност преноса гена за аутолизин из пнеумо-кока у стрептококе вириданс, као и стварање атипич-ног “мозаичког” гена за синтезу аутолизина код пне-умокока нерастворљивих дезоксихолатом, огранича-ва употребу граничника PCR за ген за синтезу ауто-лизина у циљу идентификације *S. pneumoniae* [15].

с) Неураминидаза

Неураминидаза се сматра фактором вируленције, јер сече терминалне остатке сијалинске киселине из раз-личитих једињења, смештених у телесним течности-ма и на површини тела, те на тај начин огољује ре-цепторе за адхезине пнеумокока, чиме му олакшава колонизацију [30].

Анализа гена који кодирају синтезу неураминида-зе пнеумокока *nan A* показала је висок степен сродно-сти с регионом за протеазу IgA₁ *S. sanguis*. Разлике у броју и структури нуклеотидних секвенција у гену за синтезу неураминидазе пнеумокока *nan A*, код разли-читих изолата пнеумокока, вероватно су последица хоризонталног трансфера гена, те се рекомбинантни молекули разликује од реципијента и до 35 посто на нивоу нуклеотида [15].

ЗАКЉУЧАК

Очигледно је да код природно трансформабилних бактерија, као што је *S. pneumoniae*, у настанку и ширењу резистенције на бета-лактамазе, као и еволу-цији детерминанти вируленције, трансформација је од изузетног значаја. Захваљујући релативно лакој размени материјала гена са сродним врстама, првен-ствено стрептококама које су део физиолошке флоре

усне дупље, пнеумокок је у кратком временском периоду стекао широку разноврсност гена, с могућношћу фаворизовања “пожељних” гена. Као последица наведених збивања селекционисани су клонови пнеумокока с израженим факторима вируленције и високим степеном резистенције на антибиотске лекове.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Avery OT, MacLeod CM, McCarty. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. J Exp Med.1944;79:137-58.
2. Smith HO, Danner DB, Deich RA. Genetic transformation. Ann Rev Biochem 1981;50:41-68.
3. Mercenier A, Chassy BM. Strategies for the development of bacterial transformation systems. Biochem 1988;7:503-17.
4. Stewart GJ, Carlson CA. The biology of natural transformation. Ann Rev Microb. 1986;40:211-35.
5. Tomasz A, Hotchkiss RD. Regulation of the transformability of pneumococcal cultures by macromolecular cell products. Proc Natl Acad Sci 1964;51:480.
6. Pozzi G, Masala L, Ianelli F, Manganelli R et al. Competence for genetic transformation in encapsulated strains of *Streptococcus pneumoniae*: two allelic variants of the peptide pheromone. J Bacter 1986;178:6087-90.
7. Horne D, Tomasz A. Competence specific autolysis in *S.sanguis*. J Gen Microb 1985;131:533-41.
8. Vijayakumar MN, Morrison DA. Localization of competence induced proteins in *S.pneumoniae*. J Bacter 1986;165:689-95.
9. Ceglowski P, Kawczynski M, Dobrzanski WT. Purification and properties of deoxyribonucleic acid binding factor isolated from the surface of *Streptomyces sanguis* cells. J Bacter 1980;141:1005-14.
10. Morrison DA, Lacks SA, Guild WR, Hageman JM. Isolation and characterization of three new classes of transformation deficient mutants of *S.pneumoniae* that are defective in DNA transport and genetic recombination. J Bacter 1983;156:281-90.
11. Lacks S. Uptake of circular deoxyribonucleic acid and mechanism of deoxyribonucleic acid transport in genetic transformation in *S.pneumoniae*. J Bacter 1979;138:404-9.
12. Claverys JR, Lacks SA. Heteroduplex deoxyribonucleic acid base mismatch repair in bacteria. Microb Rev 1986;50:133-65.
13. Prudhomme M, Mejean V, Martin B, Claverys JR. Mismatch repair genes in *S.pneumoniae*: Hex A confers a mutator phenotype in *E.coli* by negative complementation. J Bacter 1991;173:7196-203.
14. Catlin BW. Cell to cell transmission of chromosomal loci in *N.gonorrhoeae*. Genetic Exchange: A celebration and a new generation. Dekker, New York 1982;369.
15. Dowson CG, Barcus V, King S, Pickerill P et al. Horizontal gene transfer and the evolution of resistance and virulence determinants in *Streptococcus*. J Appl Microb 1997;63(Suppl):42-51.
16. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967;2:264-5.
17. Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg JN et al. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. Lancet 1977;2:995-7.
18. Tomasz A, Jabes D, Markiewicz Z, Garcia Butos J, Nachman S. Multiple binding proteins in penicillin resistant pneumococci: evidence for the clonal nature of resistance among clinical isolates. In: Jackson GG, Schlumberg HD, Zeiler HJ (ed). Proc Inter Symp Friedr. Vieweg, Braunschweig/Weisbaden 1988;11-20.
19. Hakenbeck R, Briesse T, Chalkley L, Ellebrok H et al. Variability of penicillin binding proteins from penicillin sensitive *S. pneumoniae*. J Inf Dis 1991;164:307-12.
20. Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whiley RA. Evolution of penicillin resistance in *S. pneumoniae*; the role of *S. mitis* in the formation of a low affinity PBP 2B in *S. pneumoniae*. Mol Microb 1993;9:635-43.
21. Barcus VA, Ghanekar K, Yeo M, Coffey TJ, Dowson CG. Genetics of high level penicillin resistance in clinical isolates of *S. pneumoniae*. FEMS Microb Lett 1995;126:299-304.
22. Sibold C, Henrichsen J, Konig A, Martin C et al. PBP X genes of major clones of penicillin resistant *S. pneumoniae* have evolved from PBPX genes of a penicillin sensitive *S. oralis*. Mol Microb 1994;12:1013-23.
23. Hakenbeck R, Konig A, Kern I, Linden M et al. Acquisition of five high-M penicillin binding protein variants during transfer of high level beta lactam resistance from *S. mitis* to *S. pneumoniae*. J Bacter 1998;180:1831-40.
24. Sibold C, Wang J, Henrichsen J, hakenbeck R. Genetic relationships of penicillin susceptible and resistant *S. pneumoniae* strains isolated on different continents. Inf Immun 1992;60:4119-26.
25. Henrichen J. Six newly recognised types of *S.pneumoniae*. J Clin Microb 1995;33:2759-62.
26. Hakenbeck R, Balmelle N, Weber B, Gardes C et al. Mosaic genes and mosaic chromosomes: intra- and interspecies genomic variation of *S. pneumoniae*. Inf Immun 2001;69:2477-86.
27. Barnes DM, Whittier S, Gilligan PH, Soares S et al. Transmission of multidrug resistant serotype 23F *S. pneumoniae* in group day care: evidence suggesting capsular transformation of the resistant strain *in vivo*. J Inf Dis 1994;171:890-6.
28. Briesse T, Hakenbeck R. Interaction of the pneumococcal amidase with lipoteichoic acids and choline. Eur J Bacter 1985;146:417-27.
29. Diaz E, Lopez R, Garcia JL. Role of the major pneumococcal autolysin in the atypical response of a clinical isolate of *S. pneumoniae*. J Bacter 1992;174:5508-15.
30. Krivan HC, Roberts DD, Ginsberg V. Many pulmonary pathogenic bacteria bind specifically to the carbohydrate sequence GalNAc61-4Gal found in some glycolipids. Proc Natl Acad Sci 1988;85:6157-61.

NATAŠA OPAVSKI

Institut za mikrobiologiju i imunologiju

Medicinski fakultet

11 000 Beograd, Dr Subotića 1

Tel.: 685-961

РИЗИК РУПТУРЕ И ПРИРОДНИ ИСХОД НЕРУПТУРИСАНИХ ИНТРАКРАНИЈУМСКИХ АНЕУРИЗМИ

Душко РАЧИЋ¹, Мирослав С. КОВАЧЕВИЋ², Слободан МАРИНКОВИЋ³,
Владо ЂАЈИЋ¹, Игор М. КОВАЧЕВИЋ², Зоран ВУЈКОВИЋ¹, Зоран ВРУЋИНИЋ¹

1. Клиника за неурологију Клиничког центра "Бањалука", Бањалука; 2. Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Катедра за анатомију Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Тешке последице руптуре интракранијумских анеуризми добро су познате, с високим mortalitetом и морбидитетом. Међутим, ризик од руптуре и даље није потпуно познат и ту непознаницу додатно компликују различита мишљења о факторима ризика помоћу којих би се могле да одреди потенцијал руптуре интракранијумске анеуризме (величина, облик, симптоми-знаци који не потићу од руптуре, локализација, број анеуризми, артеријска хипертензија старост и пол болесника). Број дијагностикованих неруптурисаних интракранијумских анеуризми расте као последица веће доступности неурорадиолошких метода испитивања, што чини познавање природног исхода и стварног ризика руптуре неопходним за одлуку о третману ових болесника.

Кључне речи: анеуризме интракранијумске, неруптурисане, ток и исход. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Цереброваскуларне болести представљају трећи водећи узрок смрти у свијету. Инциденција исхемијског možданог удара и интрацеребралне хеморагије последњих деценија смањила се у развијеним земљама [1, 2], док је код нас, нажалост, у порасту [3]. Инциденција субарахноидне хеморагије, међутим, није се промијенила и износи од 7 до 20/100 000 годишње, у зависности од испитиване популације.

У више од 3/4 случајева субарахноидне хеморагије узрок крвавења је руптура анеуризме [4,5,6]. Упркос напретку у хируршком и конзервативном лијечењу субарахноидне хеморагије, ови болесници су и даље с укупним лошим исходом. Стопа mortalитета је даље висока (40-60 посто) [6] и углавном се приписује оштећењу мозга приликом иницијалног крвавења, затим раном поновном крвавењу и продуженој исхемији мозга услед вазоспазма великих артерија мозга [7, 8]. Од болесника који преживе, 15 посто остаје онеспособљено знатно, док је свега 20-35 посто са задовољавајућим или добрим опоравком [9]. Болеснике који преживе примарно крвавење оперишу отвореним или ендоваскуларним методом, у циљу превенције фаталног поновног крвавења из интракранијумске анеуризме.

Код неселективне популације болесника с руптурисаном интракранијумском анеуризмом и морбидитет и mortalitet после хируршке операције приближно су 20 посто [1, 9]. Резултати хируршких интервенција знатно су различити ако се интракранијумске анеуризме оперишу прије руптуре, с mortalitetом од 0 до 2 посто и морбидитетом до 4 посто [10-12]. Успјешан третман, тј. хируршка операција неруптурисаних интракранијумских анеуризми, једини је начин превенције скоро свих смртних исхода узрокованих хеморагијом субарахноидне анеуризми [13, 14].

Идентификација свих особа које су с неруптурисаном интракранијумском анеуризмом још увијек је

неријешен проблем, а такве особе могу бити идентификоване у три основне клиничке ситуације [15, 16]:

1. Потпуно случајно, током неурорадиолошког испитивања због обољења мозга које није субарахноидна хеморагија, при чему су неруптурисане интракранијумске анеуризме потпуно асимптомске;

2. Интракранијумске анеуризме узрокују неуролошке знаке-симптоме који не указују на субарахноидне хеморагије, тзв. симптомске анеуризме;

3. Током ангиографије због субарахноидне хеморагије, тј. неруптурисане интракранијумске анеуризме удружене с руптурисаним анеуризмама (тзв. мултипле анеуризме), које су такође асимптомске.

Природни исход неруптурисаних интракранијумских анеуризми

За болесника с дијагностикованом неруптурисаном интракранијумском анеуризмом могућа су четири исхода: 1) живот без руптуре; 2) смрт због неког другог узрока (неспецифична смрт); 3) руптура без смртог исхода; 4) смрт због руптуре (специфична смрт).

Теже последице руптуре интракранијумске анеуризме добро су познате, с високим mortalitetом. Међутим, ризик руптуре интракранијумске анеуризме и даље није у потпуности познат и ту непознаницу додатно компликују различита мишљења о факторима ризика, који би могли да одреде потенцијал руптуре интракранијумске анеуризме. Број дијагностикованих неруптурисаних интракранијумских анеуризми расте као последица технолошког напретка и веће доступности неурорадиолошких испитивања, што чини познавање природног исхода и стварног ризика руптуре неопходним за одлуку о оптималном третману ових болесника [17, 18].

Постоје два могућа приступа у налажењу годишњег ризика руптуре интракранијумске анеуризме: 1) епидемиолошки метод, који се заснива на преваленцији неруптурисаних интракранијумских анеури-

зми у општој популацији, и годишњој инциденцији хеморагије субарахноидне анеуризме (субарахноидне хеморагије); 2) подаци из клиничких студија о неруптурисаним интракранијумским анеуризмама.

1) Годишњи ризик руптуре од неруптурисане интракранијумске анеуризме (еидемиолошки метод)

Користећи преваленцију интракранијумске анеуризме од 5 посто и инциденцију субарахноидне хеморагије из руптурисаних интракранијалних анеуризми од 10/100 000 становника, годишњи ризик руптуре је око два посто и сматра се релативно константним за различите старосне групе и полове [17, 19].

2) Годишњи ризик руптуре неруптурисане интракранијумске анеуризме (клиничке студије)

Годишњи ризик руптуре интракранијумске анеуризме, израчунат на основу клиничких студија, износи око два посто и у сагласности је с еидемиолошки израчунатим (Табела 1).

Јувела и сарадници [7] су израчунали кумулативну стопу крвавења (на основу годишњег ризика руптуре од 1,4 посто) и она износи 10 посто за 10 година, 25,6 посто за 20 година и 32,4 посто за 30 година од постављања дијагнозе неруптурисане интракранијумске анеуризме, док Ђућуми (Tsutsumi) и сарадници [27] наводе кумулативну стопу крвавења од 7,5 посто за 5 година и 22,1 посто за 10 година после дијагностике неруптурисане интракранијумске анеуризме. Дел (Dell) и сарадници [30] су израчунали ризик за живот услед руптуре неруптурисане интракранијумске анеуризме у различитим старосним групама и он износи од 16,6 посто, за болеснике старости 20 година, до 4,68 посто, за болеснике старе 60 година.

ТАБЕЛА 1. Годишњи ризик руптуре анеуризме (клиничке студије)

Аутори, година	Број болесника	Број NIA	Средње вријеме (месеци) надгледања болесника	Број SAH	Годишња стопа руптуре
Graf [20], 1971	52	52	60	2	1
Zacks и сар. [21], 1980	10	12	36	0	0
Heiskanen и сар. [22], 1981	61	61	120	7	1,15
Wiebers и сар. [23], 1981	65	81	99	8	2
Winn и сар. [55], 1983	38	40	120	3	1
Rosenorn и сар. [24], 1986	40	54	96	9	3
Wiebers и сар. [25], 1987	130	161	100	15	1,1
Eskesen и сар. [15], 1987	48	53	25	4	2,3
Asari и Ohmoto [26], 1993	54	72	55	11	1,92
Juvella и сар. [27], 1993	142	181	168	27	1,4
Juvella и сар. [28], 2000	42	181	236	33	1,3

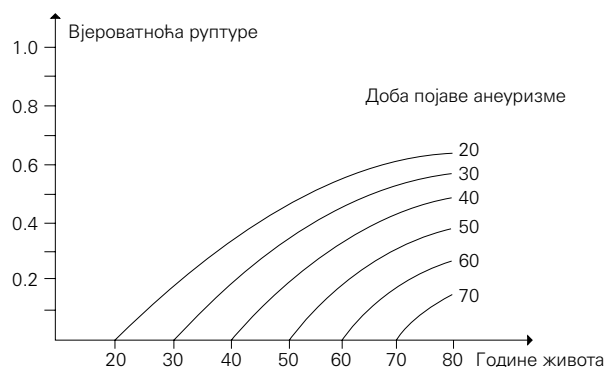
NIA = неруптурисана интракранијумска анеуризма;
SAH = субарахноидна хеморагија

Ескенсен и сарадници [31] су израчунали животни ризик руптуре за мушкарце с налазом неруптурисане интракранијумске анеуризме у 20, 30, 40, 50, 60. и 70-тој години живота (Графикон 1) (стопе за жене су од 0 до 0,04 пута више). За мушкарца с неруптурисаном интракранијумском анеуризмом у 20-тој години живота, животни ризик руптуре би био 0,60 до његове 70-те године живота, и нижи је за болеснике с каснијом појавом анеуризме.

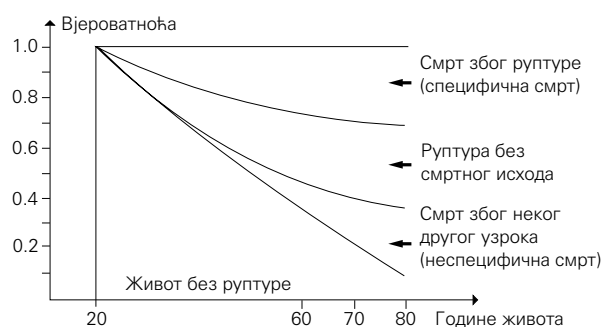
Наравно, за болесника је најважнија вјероватноћа преживљавања без руптуре. У овој студији дате су вјероватноће за различите периоде појаве неруптурисане интракранијумске анеуризме, а овдје дајемо примјер мушкарца старог 20 година, чија је вјероватноћа да доживи 70-ту годину 0,64, ако нема неруптурисане интракранијумске анеуризме (према животним табелама у Данској [32]), док неруптурисана интракранијумска анеуризма смањује његову вјероватноћу преживљавања без руптуре на 0,23, ако је годишњи ризик руптуре два посто.

На графикону 2 је приказана вјероватноћа различитих животних исхода за мушкарца с налазом неруптурисане интракранијумске анеуризме у 20-тој години живота. Годишњи ризик руптуре је два посто, а морталитет после руптуре 50 посто. У овом случају, већа је вјероватноћа смрти услед руптуре (тзв. специфична смрт), него услед неког другог узрока (тзв. неспецифична смрт).

Резултати ове студије су показали знатно смањену вјероватноћу преживљавања после постављања дијагнозе неруптурисане интракранијумске анеуризме. Прогноза је неповољнија за млађе особе, јер је код



ГРАФИКОН 1. Ризик за живот руптуре UIA за мушкарце у различитим годинама појаве NIA и годишњим ризиком руптуре од 2 посто



СЛИКА 2. Вјероватноћа различитих животних исхода за мушкарца с појавом NIA у 20-тој години живота

њих већа вјероватноћа смрти услед руптуре интракранијумске анеуризме.

ФАКТОРИ РИЗИКА КОЈИ ОДРЕЂУЈУ ПОТЕНЦИЈАЛ РУПТУРЕ ИНТРАКРАНИЈУМСКИХ АНЕУРИЗМИ

Још увијек не постоји јасно дефинисан став о факторима ризика који одређују потенцијал руптуре неруптурисане интракранијумске анеуризме, као ни о важности појединих фактора ризика. У до сада објављеним студијама најчешће се спомињу: величина, облик, симптоми-знаци који нису руптура, локализација, број анеуризми, артеријска хипертензија прије, приликом и после идентификације неруптурисане интракранијумске анеуризме, те године живота и пол болесника.

Величина анеуризме

Величина неруптурисане интракранијумске анеуризме, односно њен највећи дијаметар, као варијабла на основу које може да се одреди потенцијал руптуре интракранијумске анеуризме, била је предмет интересовања бројних аутора, а највећег су значаја проспективне студије.

Виберс (*Wiebers*) и сарадници [23] су објавили студију са 65 болесника с 81 неруптурисаном интракранијумском анеуризмом у којој ни једна од 44 неруптурисане интракранијумске анеуризме, мање од 10 mm у пречнику, није руптурисала у периоду надгледања болесника, док је 8 руптурисало од 29 анеуризми већих од 10 mm. Иста група аутора је објавила и другу студију [25], са 130 болесника и 161 неруптурисаном интракранијумском анеуризмом, с идентичним резултатом и закључила да су анеуризме мање од 10 mm веома малог ризика за руптуру и да се не препоручује њихов хируршки третман. Локсби (*Locksbey*) и сарадници [33], у кооперативној студији са 6368 болесника, дошли су до закључка да неруптурисане интракранијумске анеуризме, мање од 7 mm, нису руптурисале у периоду надгледања болесника. Јувела и сарадници [7] су показали да је од 27 анеуризми које су руптурисале 18 било мање од 6 mm. Нису могли да одреде критичну величину изнад које ризик руптуре расте, али су указали на линеарну повезаност између величине анеуризме и ризика руптуре. Такође, израчунали су да су болесници, чија је највећа анеуризма 7 mm, с релативним ризиком руптуре 2,24 пута већим у поређењу с онима код болесника с мањом анеуризмом. Исти аутори [28] у другој студији показују да је величина неруптурисане интракранијумске анеуризме независан фактор ризика на основу кога се предвиђа руптура анеуризме. Расенорн и Ескенсен [31] су процијењивали везу између величине неруптурисане интракранијумске анеуризме и ризика руптуре, али нису могли да одреде критичну величину која ће одлучити измеру добре и лоше прогнозе.

Јасуи (*Yasui*) и сарадници [34] су у својој студији закључили да анеуризме мање од 5 mm такође носе ризик од руптуре. Шивиник (*Schievinik*) и сарадници [57] су објавили три болесника с руптуром дијагностикованих неруптурисане интракранијумске анеу-

ризме мањих од 5 mm. Кесел (*Kessel*) и сарадници [35] у својој студији показују да је 71 посто руптурисаних интракранијумских анеуризми било мање од 10 mm, од којих је 13 посто било мање од 5 mm. Асари и Омото (*Ohmoto*) [26] су у студији која је обухватила 54 болесника с укупно 72 неруптурисане интракранијумске анеуризме, приказали и 4 болесника с руптурама анеуризми од 4 mm и 5 mm. У литератури најмања приказана анеуризма која је руптурисала била је пречника 3 mm [36]!

Такође, бројни аутори су настојали да одреде критичну величину анеуризме која ће руптурисати на основу проучавања великог броја болесника са субарахноидним хеморагијама. Тако су Хашимото (*Hashimoto*) и сарадници [37] одредили величину од 8 mm, Ојеман (*Ojemann*) [38] 7 mm, Роџерс (*Rogers*) [36], Сунд (*Sundt*) и сарадници [39] 6 mm, Касел (*Kassell*) и Торнер [40], Кромптон (*Crompton*) [41], Розенорн (*Rosenorn*) и сарадници [15] 5 mm.

У данској студији Анеуризма [42], којом је обухваћено 1076 болесника са субарахноидном хеморагијом, 50 посто руптурисаних интракранијумских анеуризми било је величине између 5 и 10 mm, док је 18 посто било мање од 5 mm.

У двије важне студије упоређиване су величине неруптурисаних интракранијумских анеуризми с хистопатолошким промјенама у зиду анеуризме: 1) Кромптон (*Crompton*) [41] указује да инфилтрације зида анеуризме ћелијама и фибрином која достиже величину од 4 mm узрокују слабење зида, што може бити повод за руптуру; 2) Сузуки и сарадници [43] су запазили да код неруптурисане интракранијумске анеуризме, величине 4 или 5 mm, постоји изразито танак дио на зиду куполе анеуризме, што може бити потенцијална тачка руптуре; 3) Асари и Омото [44] закључују да анеуризме, које достижу 4 mm, показују већ локалне патолошке промјене зида (танак врат и танак зид, глатка површина с порозним дијеловима) и да су критичне за руптуру; 4) Мизои и сарадници [45] да око 70 посто неруптурисаних интракранијумских анеуризми дјелимично или потпуно су истањених зидова сакулара и да је већина малих анеуризми (мање од 4 mm) потпуно истањених зидова сакулара.

Све побројане студије указују да је величина (највећи дијаметар) неруптурисане интракранијумских анеуризме варијабла од значајне прагностичке вриједности и сматра се најважнијим фактором ризика на основу кога се предвиђа пријетеча руптура. Међутим, "критична" величина неруптурисане интракранијумске анеуризме није са сигурношћу утврђена, мада је разумно вјеровати да она почиње од 4 или 5 mm и да је превише опасно неруптурисану интракранијумску анеуризму мању од 10 mm оставити без третмана. Веће анеуризме су удружене с већим ризиком руптуре [7, 34] и још увијек није у потпуности јасно да ли "сигурна" величина анеуризме уопште постоји [15, 23, 46]. Подаци из литературе указују да су и мале неруптурисане интракранијумске анеуризме такође суспектне на руптуру, а из перспективе операционог ризика оне могу бити хируршки опери-

сане безбедније од великих и гигантских анеуризми [11, 12], указујући да су болесници с малим неруптурисаним интракранијумским анеуризмама добри кандидати за хируршку интервенцију. Осим тога, засад је немогуће предвидјети код које ће од малих анеуризми настати већа вјероватноћа руптуре услед свог раста, што је добро документована чињеница, без обзира што константну стопу раста није било могуће одредити [47, 48]. Јувела и сарадници [49] су, у студији која је обухватила 87 болесника с 111 неруптурисаних интракранијумских анеуризми и средњим периодом надгледања болесника од 19 година (од 1,2 до 38,9 година), показали да се 45 посто анеуризми увећало за један милиметар или више и 36 посто за три милиметара или више, и да је ризик руптуре статистички високо значајно у вези с растом анеуризме. Сматра се да није паметно чекати да се види шта ће се десити с било којом, па и нањом анеуризмом.

Облик анеуризме

Све до сада објављене студије указују да су мултилобусне анеуризме са статистички значајно већим ризиком за руптуру него унилобусне [25, 26, 48].

Симптомске анеуризме

Појава симптома-знакова анеуризме (који нису порекла субараноидног крвавења) носи већи ризик руптуре, што се објашњава углавном величином анеуризме [7, 20, 26]. Веће анеуризме чешће изазивају симптоме-знаке: критична величина почиње од 8 mm [23]. Ако се симптоми појаве после постављања иницијалне дијагнозе (или да представљају прву манифестацију интракранијумске анеуризме) вјероватно је да се неруптурисаном интракранијумска анеуризма увећала и да носи већи ризик руптуре.

Локализација

Студије су показале да су интракранијумске анеуризме најчешће локализоване на артерији каротис интерни код око 65 посто болесника, али да ријетко руптуришу [48]. Насупрот томе, неруптурисане интракранијумске анеуризме су рјеђе локализоване на артерији комуниканс антериор (у око 30 посто сличајева), али је руптура одговорна за око једне трећине свих случајева субарахноидне хеморагије, што наводи на закључак да чешће руптуришу [15, 22, 26, 33, 49, 50].

Зашто постоји велика разлика у инциденцији између неруптурисаних и руптурисаних интракранијумских анеуризми на *A. carotis interna* и *A. communicans anterior*? На шта та разлика указује? Сматра се да анеуризме артерије каротис интерне показују више симптоме-знаке прије руптуре и да спорије расту, док је процес од настанка до руптуре анеуризме на артерији комуниканс антериор веома брз [26, 50]. Ипак, претпоставка да анеуризме *A. communicans anterior* чешће руптуришу мора бити потврђена додатним студијама.

Број анеуризми

Анеуризме су мултипле код око 20 посто болесника [47], али не постоји статистички значајна разлика у

ризиком руптуре између појединачних и мултиплих анеуризми [23, 26, 50], односно увијек руптурише највећа анеуризма.

Артеријска хипертензија

Утицај артеријске хипертензије на настанак, раст, руптуру анеуризме, као и на прогнозу после руптуре, био је предмет бројних студија. Виберс (Wiebers) и сарадници [23] сматрају да артеријска хипертензија није важан фактор који води до руптуре анеуризме и да не постоји значајан тренд пораста величине анеуризме с повећањем крвног притиска. Исти аутори у другој студији [25] су закључили да артеријска хипертензија није једини фактор на основу кога се предвиђа руптура, али да је комбинација артеријске хипертензије и величине анеуризме високо значајан податак за предвиђање морталитета после руптуре анеуризме.

Аткинсон и сарадници [51] сматрају да артеријска хипертензија није удружена с ризиком руптуре анеуризме, али да нагли пораст притиска крви може провоцирати руптуру, у складу с Лапласовим законом. С друге стране, артеријска хипертензија у значајној је вези с морталитетом после руптуре анеуризме.

Мак Кормик (McCormick) и Шмалстих (Schmalstieg) [52] су после пажљиве статистичке анализе закључили да сакулусне анеуризме могу настати и руптурисати без артеријске хипертензије.

Филипс (Phillips) и сарадници [19] су у популационој студији закључили да је претходна артеријска хипертензија неважан фактор ризика за руптуру анеуризме.

Ујие и сарадници [50] закључују да артеријска хипертензија не утиче на стварање анеуризми, али да је релевантан фактор у прогнози после руптуре, јер узрокује поновно крвавење, што је у сагласности с налазом Вина (Winn) и сарадника [55] да су болесници с касним поновним крвавењем из анеуризме значајно вишег систолног притиска крви при пријему у болницу него болесници без касног рекрвавења.

Асари и Омото [26] нису уочили статистички значајну разлику у ризику настанка руптуре анеуризме између болесника с артеријском хипертензијом и без ње, али наводе да су комбинација фактора, као што су величина, облик и локализација анеуризме и артеријска хипертензија, вриједни као фактори на основу којих се предвиђа руптура анеуризме, а сматрају да постојећа артеријска хипертензија може увећати анеуризму.

Из свега побројаног извлачи се закључак да су различита мишљења о томе да артеријска хипертензија није важан фактор за настанак и за руптуру анеуризме, за раст анеуризме, док артеријска хипертензија знатно утиче на лош исход болести после руптуре анеуризме.

Године живота

Инциденција неруптурисаних интракранијумских анеуризми показује дистрибуцију зависну од година живота, која је 1,1 посто до 39 година, 3,5 посто од 40 до 49 година, 5,7 посто од 50 до 59 година, 7,4

посто од 60 до 68 година, 6,1 посто од 70 до 79 година и 9,3 посто од 80 до 89 година, односно ризик настанка анеуризме расте с годинама живота [50]. С друге стране, неки извјештаји указују да је врх инциденције за руптуру анеуризме у петој деценији живота [56], и то око 35. године, посто од 50 до 59 година и око 31. посто између 60 и 69 година, односно ризик руптуре је статистички значајно већи за болеснике млађе од 59 година, а већи за болеснике између 60 и 69 година него код болесника старијих од 70 година [1, 26]. Међутим, неки извјештаји показују да не постоји разлика у старосној дистрибуцији између неруптурисаних и руптурисаних интракранијумских анеуризми [51], као и да је већа инциденција руптуре код старијих особа (студија Хисајама-чо и Фрамингхамска студија) [53, 54].

Важно је разјаснити да ли постоји разлика у старосној дистрибуцији између неруптурисаних и руптурисаних интракранијумских анеуризми. Само епидемиолошке студије на дефинисаном подручју могу разријешити ту дилему, што до сада није био случај. За сада можемо рећи да се ризик за формирање и руптуру анеуризми повећава с годинама живота и да ризик настаје у средњем животном добу, за разлику од осталих цереброваскуларних болести.

Пол

Све досадашње студије показују да су и неруптурисане и руптурисане интракранијумске анеуризме веће инциденције код жена него код мушкараца, односно да су жене у нешто већем ризику за руптуру анеуризми него мушкарци, али број болесника у досадашњим студијама је премален за статистичку анализу и процену значаја разлика у том погледу међу половима.

Мало се зна о повезаности пола и патогенезе анеуризми. Ефекти поновљених трудноћа на везивно ткиво и брз развој атеросклеротских промјена после менопаузе може имати неку улогу у чешћем стварању анеуризми код жена [50].

ЛИТЕРАТУРА

- Rankainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M et al. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998;29:359-62.
- Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995;23:1392-400.
- Arbutina M, Žikić M, Kovačević M, Miljković S, Račić D, Đajić V. Akutna cerebrovaskularna bolest u ratnim uslovima. *Halo* 94 1999;5:23-31.
- Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Czochra M. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:2315-28.
- Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Amat D, Mottlese C. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625-629.
- VanGijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid hemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-78.
- Juvela S, Parras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J Neurosurg* 1993;79:174-82.
- Juvela S. Aspirin and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995;82:945-52.
- Saveland H, Sanesson B, Brandt L, Deurty R, Guyotat PI. Outcome evaluation following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1986;64:191-6.
- King JT, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994;81:837-42.
- Raaymakers T, Rinkel G, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998;29:1531-8.
- Qureshi AI, Suri MF, Khan J, Kim SH, Fessler RD, Riger AJ et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms using Guglielmi detachable coils in awake patients: safety and feasibility. *J Neurosurg* 2001;94:880-5.
- Brennan JW, Schwartz ML. Unruptured intracranial aneurysms: appraisal of the literature and suggested recommendations for surgery, using evidence-based medicine criteria. *Neurosurgery* 2000;47:1359-71.
- Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Brott T et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2000;31:2742-50.
- Eskens V, Rosenorn J, Schmidt K, Espersen OJ, Haase J, Harmsen A et al. Clinical features and outcome in 48 Patients with unruptured intracranial saccular Aneurysms: a prospective consecutive study. *Br J Neurosurg* 1987;1:47-52.
- Ohno K, Suyuki R, Masaoka H et al. Unruptured aneurysms in patients with transient ischemic attack on reversible ischemic neurologic deficit. *Clin Neurol Neurosurg* 1989;3:229-33.
- Van Crevel H, Habbema JDF, Braalman R. Decision analysis of the management of incidental intracranial saccular aneurysms. *Neurology* 1986;36:1335-9.
- Deruty R, Pelisson I, Mottolese C, Amat D. Management of unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Res* 1996;39-44.
- Phillips LH, Whisnant JP, O'Fallon WM, Espersen EJ. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 1980;30:1034-40.
- Graf CJ. Prognosis for patients with nonsurgically treated aneurysms. Analysis of the Co-operative Study. *J Neurosurg* 1971;35:438-43.
- Zacks DJ, Russell DB, Miller JDR. Fortuitously discovered intracranial aneurysms. *Arch Neurol* 1980;37:39-41.
- Heiskanen O. Risk of bleeding from unruptured aneurysms in cases with multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1981;55:524-6.
- Wiebers OD, Whisnant PJ, O'Fallon MW. The natural history of unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1981;19:696-8.
- Rosenorn J, Astrup J, Duel P et al. The risk of hemorrhage from non-ruptured sacculate intracranial aneurysms. *J Danish Med Ass* 1986;148:3363-5.
- Wiebers OD, Whisnant PJ, O'Fallon MW et al. The significance of unruptured intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 1987;1:47-52.
- Asari S, Ohmoto T. Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:205-14.
- Juvela S, Porras M, Heiskanen O. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *J Neurosurg* 1993;79:174-82.
- Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2000;93:379-87.
- Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Kirino T. Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2000;93:550-3.
- Dell S. Asymptomatic cerebral aneurysm: assessment of its risk of rupture. *Neurosurgery* 1982;10:162-6.
- Eskens V, Rosenorn J, Schmidt K. The influence of unruptured intracranial aneurysms on life expectancy in relation to their site at the time of detection and to age. *Br J Neurosurg* 1988;2:379-84.
- Statistical Yearbook of Denmark. Denmark Statistic, Copenhagen 1985.
- Locksley HB. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section V, Part II. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg* 1966;25:321-68.
- Yasui N, Magarisawa S, Suzuki A, Nishimura H, Okudera T, Abe T. Subarachnoid hemorrhage caused by previously diagnosed, previously unruptured intracranial aneurysms: A retrospective analysis of 25 cases. *Neurosurg* 1996;39:1096-100.
- Kassell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurg* 1983;12:291-7.
- Rogers LA. Intracranial aneurysms size and potential for rupture. *J Neurosurg* 1987;67:475-6.
- Hashimoto N, Handa H. The fate of untreated symptomatic cerebral aneurysms: Analysis of 26 patients with clinical course of more than five years. *Surg Neurol* 1982;18:21-6.
- Ojemann RG. Management of the unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1981;304:725-6.
- Sundt TM, Kobayashi S, Fode NC, Whisnant JP. Results and complications of surgical management of 809 intracranial aneurysms in 722 cases. *J Neurosurg* 1982;56:753-65.
- Kassell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1983; 2:291-7.

41. Crompton MR. Mechanism of growth and rupture in cerebral berry aneurysms. Br Med J 1966;1:1138-42.
42. Norrsgard O, Angquist KA, Fodstad H et al. Intracranial aneurysms and heredity. Neurosurgery 1987;20:236-9.
43. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair and growth. J Neurosurg 1978;48: 505-14.
44. Asari S, Ohmoto T. Growth and rupture of unruptured cerebral aneurysms based on the intraoperative appearance. Acta Med Okayama 1994;48(5):257-62.
45. Mizoi K, Yoshimoto T, Nagamine Y. Types of unruptured cerebral aneurysms reviewed from operation video-recordings. Acta neurochir Wien 1996;138(8):956-9.
46. Rosenorn J, Eskesen V. Does a safe size-limit exist for unruptured intracranial aneurysms? Acta Neuroch 1993;121:113-8.
47. Allock JM, Canham PB. Angiographic study of the growth of intracranial aneurysms. J Neurosurg 1976;45:616-21.
48. Sampei T, Mizuno M, Nakajima S, Okudera T. Clinical study of growing up aneurysms: report of 25 cases. Neurol Surg 1991;19:825-30.
49. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. Stroke 2001;32:485-91.
50. Ujiic H, Sato K, Onda H, Oikawa A, Kagawa M, Takakura K et al. Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms. Stroke 1993;24:1850-6.
51. Atkinson JLD, Sundt TM, Houser OW, Hinton R, Dittmore M. Angiographic frequency of anterior circulation intracranial aneurysms. J Neurosurg 1989;70:551-5.
52. McCormick WF, Schmalstieg EJ. The relationship of arterial hypertension to intracranial aneurysms. Arch Neurol 1977;34:285-7.
53. Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, Tako A. Incidence and prognosis of subarachnoid hemorrhage in a Japanese rural community. Stroke 1989;20:1150-5.
54. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, Salazar JL, Wikeby P, Brown H et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. Neurology 1984;34:847-54.
55. Winn HR, Almaani WS, Berga SL et al. The long term outcome in patients with multiple aneurysms. J Neurosurg 1983;59:642-51.
56. Kamitani H, Masuzawa H, Kanazawa I, Kubo T. Saccular cerebral aneurysms in young adults. Surg Neurol 2000;54:59-66.
57. Schievink WI, Piepgras DG, Writh FP. Rupture of previously documented small asymptomatic saccular intracranial aneurysms: Report of three cases. J Neurosurg 1992;76:1019-24.

DUŠKO V. RAČIĆ
 Klinika za neurologiju
 Klinički centar "Banjaluka"
 78 000 Banjaluka, Ulica 12 beba b.b.
 Tel.: 051/308-111, lok. 2532
 e-mail: algadur@blic.net

СА СТРАНИЦА АРХИВА

(Наставак са 99. стране)

Било је то у време после "анексионе кризе", настале после анексије Босне и Херцеговине 1908. године, када се отворено позивао народ у рат против Аустрије, о чему су писали сви дневни листови. Није било то време за решавање тешких здравствених прилика у земљи, "које су се погоршавале, да су забринуле све мислеће људе и нарочито лекаре...", како је прилике тада описивао доктор М. П. Јевремовић у свом "програму рада српске лекарске струке". Он сва та погоршања доводи у везу с "ранијим честим и оправданим и неоправданим ратовима, честим политичким потресима, неуредним начином живота, болестима, психозама, самоубиствима и злочинима", који, како он каже, "систематски слојно раде на истребљењу српског народа". (Као да ови редови нису писани пре сто година! Ж. В.).

Како је почело тих далеких година, тако је потрајало и завршило се - у знаку "пушке и топа" и свега онога што је чинило "сложно радећи на истребљењу српског народа!".

ПРВИ КОНГРЕС СРПСКИХ ЛЕКАРА И ПРИРОДЊАКА

У последњој деценији деветнаестог века, у круговима београдских лекара, покренуте су значајне иницијативе у решавању појединих питања здравствене заштите, што је било нешто потпуно ново у то време, јер до тада није било чак ни настојања да се нешто значајније учини. Тако је било с покретањем иницијативе за оснивањем завода за дезинфекцију, који је и основан на иницијативу београдских лекара, и то у време када одборници општине београдске нису имали слуха ни разумевање за здравствену заштиту. Тако је било с иницијативом за дејчу заразну болницу, у време када је "дифтерија харала међу бео-

градском децом", чије је оснивање годинама одлагано и поновно покретано, напоредо са ширењем епидемије.

Једна од значајних иницијатива била је и она за одржавање "збора лекара", коју су поједини лекари покретали и који је био предвиђен за 1900. годину, за почетак новог века.

Међутим, до одлагања је морало доћи. Из записника Главног годишњег скупа Српског лекарског друштва, одржаног 30. јануара 1900. године, на основу извештаја председника Друштва, доктора Јована Данића, сазнајемо да је до тога дошло због немих догађаја, који су се догодили 7. јула 1899. године, Реч је о неуспелом покушају атентата на краља Милана (Ж. В.).

До нових иницијатива дошло је 1901. године, после конгреса чешких лекара и природњака, на којем је учествовао доктор Данић. Обраћајући се Трећем конгресу чешких природњака и лекара, у име Српског лекарског друштва, моли "да и нас примите у ваше коло, те да са својим, још нејаким ногама, и ми начинимо бар слободније корачати" и постављајући питање "да ли би се и код нас могло предузети штогод за држање једног конгреса природњака и лекара", доктор Данић добија подршку од стране одбора Конгреса. После тога, на седници Одбора Српског лекарског друштва 5. маја 1901. године, доктор Данић проширује дотадашњи програм "збора лекара", зашто добија подршку и доноси се одлука да се "за тај циљ позову природњаци и професори Велике школе, те да се са њима о томе разговара". Тиме су припреме постале сложеније, због чега је дошло до нових одлагања. После свега и што се догодило 1903. године (!), Конгрес је одржан у септембру 1904. године.

(Наставак на 130. страници)

РЕКОМБИНАНТНИ ХУМАНИ ХОРМОН РАСТА У ЛЕЧЕЊУ ЗАОСТАЈАЊА У РАСТУ ДЕЦЕ СА СМАЊЕНОМ ФУНКЦИЈОМ БУБРЕГА

Олга ЈОВАНОВИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Узрок заостајања у расту деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега између осталог лежи у резистенцији периферних ткива на дејство хормона раста. Примена рекомбинантног хуманог хормона раста у супрафизиолошким дозама превазилази овај проблем и доводи до значајног убрзања раста тих болесника. У бројним радовима у литератури описани су позитивни, статистички високо значајни ефекти овог хормона ка убрзавању растења деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега. У овом раду дат је преглед вишегодишњег искуства мултицентричних и контролисаних студија у примени фармаколошких доза хормона раста код деце са свим степенима ослабљене функције бубрега, од почетног, преко дијализе до трансплантисаног бубрега. Поред ефеката на раст, описана су и друга метаболичка дејства хормона раста и дат преглед описаних нежељених ефеката. У закључку је дата широм света општеприхваћена и примењивана препорука о што ранијој примени хормона раста код све деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега код којих је испољен проблем заостајања у расту.

Кључне речи: хормон раста рекомбинантни, инсуфицијенција бубрега. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Заостајање у расту код деце готово је редовна последица хроничне инсуфицијенције бубрега. Према регистру Европског друштва за дијализу и трансплантацију (EDTA), 62 посто дечака и 41 посто девојчица, код којих је хемодијализа почела пре петнаесте године живота, остају у адултном добу мали растом, тј. нижи за две до три стандардне девијације за хронолошки узраст [1]. Код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега на рођењу, заостатак у расту настаје већ у утерусу и у прве две године живота [2]. Деца у прве две године живота остваре 50 посто потенцијала растења. Убрзање раста у пубертету код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега касни и смањено је амплитуде, доводећи до још знатнијег заостајања у расту [3]. Потер (Potter) и сарадници [4] и Ван Димен Стинвурд (van Diemen-Steenvoorde) и сарадници [5] у својим радовима реферишу да и болесници с трансплантисаним бубрегом својом висином раста остају нижи за 2,3 стандардне девијације висине.

Патогенетски механизми заостајања у расту су бројни и условљени ослабљеном функцијом бубрега. Ту спадају анемија, ацидоза, малнутриција, поремећаји метаболизма воде и електролита, ренална остеодистрофија и неефикасност самог хормона раста, тј. резистенција на његово дејство. Кларис-Апијани (Clariss-Appiani) и сарадници [6] су испитивали однос између заостајања у расту и функције бубрега, концентрације уреје у крви, паратхормона и уноса калорија. Константовали су да постоји повезаност између ових параметара. Наиме, заостајање у расту је веће уколико је функција бубрега слабија, нижи калоријски унос, веће концентрације уреје и паратхормона у крви. Међутим, побољшање свих ових параметара у лечењу не води само по себи до великог побољшања у расту, тако да ови болесници не достижу

својом висином одговарајући хронолошки узраст. Као узрочници успореног растења код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега резистенција на дејство ендогеног хормона раста је међу последњим параметрима заостајања у расту који су током година препознати. Први експериментални рад на пацовима потиче из 1983. године. Тада је констатовано да супрафизиолошке дозе хормона раста доводе до знатног убрзања раста [7].

Патофизиологија хормона раста у хроничној инсуфицијенцији бубрега

Хормон раста је једноструки полипептид од 191 аминокиселине с два интрамолекуларна дисулфидна моста. Секреција хормона раста из предње жлезде хипофизе регулисана је стимулишућим дејством рилизинг-фактора и инхибиционим дејством соматостатина. Излучени хормон раста стимулише стварање соматомедина C, (тј. *insulin-like growth factor 1* или *IGF-1*), који се ствара у јетри. Јетра је главни извор циркулишућег *IGF-1*, мада се он ствара и у другим ткивима. Бубрег је главни орган метаболичке разградње и једног и другог, те се у терминалној фази могу да нађу лако повишени нивоји [8]. Било је потребно десет година интензивних истраживања узрока резистенције на дејство хормона раста односно *IGF-1*. Основни узрок резистенције на дејство нормално излученог хормона раста код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега лежи у високом афинитету везивања носача протеина за *IGF-1* [9, 10]. Биолошко дејство *IGF-1* остварује се путем рецептора *IGF-1*. Протеински носачи за *IGF-1* високог су афинитета за везивање управо за то исто место. Својим везивањем носачи протеина блокирају дејство *IGF-1* и тако настаје резистенција ткива на дејство хормона раста.

Описано је укупно шест носача протеина, од којих су најбоље проучена три: *IGFBP-1*, *IGFBP-2* и *IGFBP-3*. Носач протеина *IGFBP-3* главни је носач протеина који циркулише у комплексу од 150-kDa. Тансхоф (*Tanshoff*) и сарадници [11] су мерили концентрацију *IGF-1* и *IGFBP* у групи од 54 болесника. Нашли су да су концентрације *IGFBP-1* лако повишене, док су концентрације *IGFBP-2* и *IGFBP-3* повишене јасно, а при томе су концентрације *IGF-1* биле нормалне. Тако је биоактивност *IGF-1* у серуму снижена упркос његовој нормалној или лако повишеној концентрацији. Повишене концентрације *IGFBP-3* објашњавају се његовим сниженим клиренсом у хроничној инсуфицијенцији бубрега: код болесника с трансплантисаним бубрегом настаје пад и нормализација концентрације.

Хормон раста показује директно дејство или путем *IGF-1* бројна физиолошка дејства и ефекте на бубреге [12]. Од посебног значаја су дејство на метаболизам угљених хидрата и масти, воде и електролита, фосфата и калцијума, на метаболизам кости, као и анаболичка дејства на укупну масу тела. Хормон раста изазива ретенцију воде и натријума посредством интеракције са системом ренин-ангиотензин-алдостерон. На метаболизам калцијума и фосфора утиче изазивајући њихову ретенцију повећањем ресорпције у бубрезима и дигестивном тракту. Хормон раста изазива стварање 1,25-дихидроксивитамина *D*, стимулишући активност алфа-хидроксилазе у бубрегу, а на метаболизам кости утиче још и стимулацијом синтезе колагенских и неколагенских протеина и стимулацијом минерализације. У клиничком раду, на групи од 18 болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега, ван дер Слуис и сарадници [13] су испитивали утицај хормона раста на садржај минерала у костима, раст и укупну масу тела током две године. У том периоду настало је повећање густине костију у пределу лумбалне кичме, тј. у аксијалном скелету, како је утврђено методом апсорпциометрије. Антропометријским мерењима констатовано је повећање укупне масе тела. Испитивање могућих нежељених ефеката хормона раста ишла су трагом акромегалије, код које постоји ексцесивно патолошко лучење хормона раста. Иако су терапијске дозе примењене касније у лечењу деце, стотинама пута мањих од оних у акромегалији, она је послужила као путоказ у изучавању могућих нежељених ефеката хормона раста [14]. Ту спадају: метаболизам угљених хидрата, тј. склоност ка дијабетесу мелитусу, метаболизам липида, тј. склоност ка хиперлипидемији, функција тиреоидне жлезде, тј. склоност ка хипертиреози, метаболизам калцијума и фосфора, притисак крви, интракранијумски притисак, функција бубрега и малигнитети. У експериментима на псима, високе дозе хормона раста доводе до хипергликемије и хиперинсулинемије [15]. Хормон раста показује липолитичко дејство на масно ткиво, те се код болесника с акромегалијом често описује хиперлипидемија. Посебно место заузима утицај хормона раста на јачину, односно величину (обим) филтрације у гломерулима и протока крви кроз бубреге. Постоје бројни експери-

ментални радови у којима је проучаван ефекат високих доза хормона раста на ова два параметра [16, 17]. Један од последњих је рад Кавагучија (*Kawaguchia*) и сарадника [16]. Продужено дејство хормона раста испитивано је код четири групе пацова с хроничном инсуфицијенцијом бубрега. Групе су састављане према величини ординираних дозе хормона раста. Констатовано је да је код пацова под највећим дозама најнижи клиренс креатинина, најнижи и највећи индекс склерозе гломерула. Претпоставља се да је кроз фазу хиперфилтрације постепено настала гломерулосклероза и пад клиренса креатинина. Све време су мерене концентрације *IGF-1* и није констатована разлика међу групама. Зато се претпоставља директно дејство хормона раста на детериоризацију грађе и функције бубрега. Код болесника с акромегалијом постоји појачана филтрација у гломерулима и повећан проток кроз бубреге, док је код питуитаризма смањено и једно и друго [17].

Клиничка примена хормона раста у лечењу заостајања у расту деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега

Први клинички рад о примени супрафизиолошких доза хуманог рекомбинантног хормона раста на децу с хроничном инсуфицијенцијом бубрега објављен је 1988. године, и то после шестомесечног искуства. Иста група аутора, из тима Ричарда Фајна (*Riccard Fine*), објавила је следеће, 1989. године, резултате на истој групи болесника после годину дана надгледања [18]. Група је бројала само пет болесника препубертетског узраста и са значајним заостајањем у расту. Мерила за почетак терапије били су: заостајање у расту изражено путем две стандардне девијације или већим, старост кости мања од 12,5 година за дечаке односно 11 година за девојчице, инсуфицијенција бубрега с клиренсом између 5 и 75 mL/min/1,73 m², стадијум пубертета према Танеру мањи од два, и без других клиничких разлога заостајања у расту. Забележен је статистички значајан убрзани раст код свих болесника, без промена у сазревању кости. Рекомбинантни хормон раста је примењиван у дозама од 30 IU/m²/недељно, у супкутаном ординирању, свакодневно. После овога, следи низ клиничких радова с већим бројем болесника, мултицентричне студије, контролне студије и испитивања с посебним освртом на нежељена дејства. Тако, Рес (*Rees*) и сарадници [19] реферишу 1990. године о 18 болесника, од којих шест с трансплантисаним бубрегом, и шест у пубертетском добу. Следе радови с дужим надгледањем болесника. Тоншоф (*Tonshoff*) и сарадници [20] реферишу о двогодишњем искуству у групи од 61 болесника. Болесници су сврстани у три групе: с хроничним нефритисом, на дијализи и с трансплансираним бубрегом. Болесници на дијализи су показали мање убрзање раста у односу на остале групе. Убрзање раста је било реда величине 9,2 cm годишње у односу на претерапијски раст од 4,1 cm. У другој години лечења брзина раста износила је 6,6 cm. Никаких нежељених ефеката терапије није било током две године. Овакав двогодишњи раст довео је до нормализа-

ције раста код 8 од 16 болесника с претерминалном инсуфицијенцијом бубрега. О достизању петог перцентила за раст реферише касније и Фин (*Fine*) са сарадницима [21] у групи од девет болесника који су надгледани 12-36 месеци. У тој студији брзина раста повећана је од $5,0 \pm 1,1$ cm годишње на $8,5 \pm 1,3$ cm, затим на $8,2 \pm 1,8$ cm и $8,1 \pm 1,8$ cm годишње, после 12, 24 и 36 месеци. Повећане су и тежина тела и средњи обим надлактице. Код свих болесника је забележен знатан пораст *IGF-1*. Алкална фосфатаза је значајно расла у првој години надгледања, што није био случај током друге и треће године. Нивои липида, калцијума и фосфора су остали без знатнијих промена. Иста група аутора реферише касније и о петогодишњем искуству [22]. Лечено је једанаест болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега. Убрзање раста током тог времена довело је до промене *SDS* од -3,21 на -0,85. Забележен је и значајан пораст тежине тела и обима надлактице, што говори о анаболичким ефектима рекомбинантног хормона раста. У тако дугом периоду лечења дозе рекомбинантног хормона раста су прилагођаване променама површине тела, а код неких болесника је прављена пауза у примени лека када је достигнут педесети перцентил за средњу висину родитеља, тј. када је достигнут генетски потенцијал растења. У овој петогодишњој студији нежељених ефеката терапије није било. Дијализа је почела код три болесника после 18, 36 и 59 месеци, што представља очекивану прогресију инсуфицијенције бубрега. Клиренс креатинина код споменута три болесника износио је $14\text{--}17$ mL/min/1,73 m² на почетку терапије. Фин и сарадници [23] су објавили и мултицентричну контролну студију са слепом пробом. Од 125 болесника у хроничној инсуфицијенцији бубрега и препубертетском узрасту, код 82 је примењиван рекомбинантни фактор раста, а код осталих плацебо, у трајању од две године. Испитивањима је обухваћено седамнаест медицинских центара у САД. Испитивани су сви параметри уобичајени за ову врсту испитивања: раст тела у висину, старост кости, биохемијски параметри, тест *GTT* с испитивањем гликемије и инсулина и *IGF-1*. Код болесника под терапијом рекомбинантним хормоном раста стандардизовани раст се током две године испитивања побољшао од -2,94 на -1,55 *SDS*, док је у групи плацебо продубљено заостајање у расту од -2,82 на -2,91 *SDS*. У првој години је забележено веће убрзање раста од $10,7 \pm 3,1$ cm годишње, док је у другој оно износило $7,8 \pm 2,1$ cm годишње. У групи плацебо брзина раста је износила $6,5 \pm 2,6$ cm у првој и $5,5 \pm 1,9$ cm годишње у другој. Констатовано је да нема значајне разлике у израчунатом клиренсу у пробној и контролној групи током две године надгледања. Концентрације глукозе наше и два сата после оптерећења нису се разликовале у обе групе. Једино су у првој години надгледања нивои инсулина били нешто повишени током теста. Тај налаз се нормализовао у другој години надгледања болесника. Убрзање раста није било праћено убрзањем сазревања кости [2, 3].

И друге мултицентричне студије реферишу сличне резултате. Европска мултицентрична студија рефери-

ше о 103 болесника препубертетског узраста, од којих 34 на дијализи, а остали у хроничној инсуфицијенцији бубрега [24]. Укупно надгледање болесника износи две године. Закључак ове студије је да рекомбинантни хормон раста доводи до повећања брзине раста у првој години више него у другој. Веће убрзање раста забележено је код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега него код оних на дијализи. Смањивање филтрације гломерула није било веће од оног пре почетка терапије, рачунате у годишњим интервалима. Примењивана је уобичајена доза рекомбинантног хормона раста од 30 IU/m²/недељно и прилагођавана је свака три месеца у складу с растом болесника. У првој години надгледања забележен је пораст висине тела од 109,5 на 119 cm, односно повећање брзине раста од 4,7 на 9,4 cm годишње. При томе се *SDS* променио од -2,7 на -1,9. У другој години надгледања болесника брзина раста је износила 6,8 cm годишње. Забележено је значајно повећање нивоа алкалне фосфатазе и у првој и у другој години надгледања. Од нежељених ефеката забележено је погоршање реналне остеодистрофије код три болесника: клизајућа епифиза, остеонекроза главе фемура и погоршање сколиозе.

Хормон раста код болесника с трансплантисаним бубрегом

Имуномодулациона дејства хормона раста су позната: стимулисање пролиферације ћелија *T*, стимулисање стварања антитела, стимулисање синтезе интерлеукина-два, повећавање активности природних "ћелија убица" и стимулисање лимфобластидних ћелија [25]. Из тих разлога обраћена је посебна пажња на болеснике с трансплантатом и то на кризе акутног одбацивања и на саму функцију трансплантата. Бенфилд (*Benfield*) и сарадници [25] су испитивали дванаест болесника методом мешане културе. У две од дванаест мешаних култура показао се повишен имунски одговор уз примену рекомбинантног хормона раста. Хормон раста повећава пролиферацију, цитотоксичност и експресију интерферона гама током мешане културе. Клинички радови ипак нису тако обесхрабрујући. Чеверс (*Chavers*) и сарадници [26] су испитивали осам болесника под терапијом рекомбинантног хормона раста, с посебном пажњом на функцију бубрега и кризе одбацивања. Болесници су претходно надгледани најмање годину дана, а надгледање терапије трајало је 20 ± 8 месеци. После дванаест месеци лечења хормоном раста, креатинин у серуму је порастао од $1,3 \pm 0,7$ mg/dL на $3,4 \pm 4,2$ mg/dL. Истовремено се клиренс креатинина смањивао од 58 ± 20 mL/min/1,73 m² на 37 ± 18 mL/min/1,73 m². Ови резултати нису показали статистички значајну разлику, иако се тренд опадања функције бубрега уочава. За то време, код два болесника су настале акутне кризе одбацивања, и то после претходних 5 и 6 година без кризе. Јохансон (*Johansson*) и сарадници [27] су упоређивали болеснике с хроничном инсуфицијенцијом бубрега и трансплантатом бубрега у погледу ефеката рекомбинантног хормона раста. Студија је била мултицентрична и обухватила је 39

болесника с трансплантисаним бубрегом. Код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега забележен је бољи раст него код оних с трансплантатом бубрега. Код првих, брзина раста се повећала од 4,8 на 10 *cm* годишње, а код других, од 2,6 на 6,2 *cm* годишње. Болесници с трансплантисаним бубрегом су мање убрзали раст тела, највероватније услед примене кортикостероидних средстава. У групи од 39 болесника с трансплантатом бубрега код четири је забележен пораст креатинина у серуму. Код двоје од њих нестабилност скокова нивоа креатинина забележена је и у години пре примене терапије. Код једног болесника утврђен је изостанак сарадње у коришћењу имуносупресивних лекова, а код четвртог је узрок пораста нивоа креатинина остао нејасан. Хистолошку анализу дејства рекомбинантног хормона раста на трансплантисани бубрег дала је група француских аутора [28]. Анализовано је 20 болесника сврстаних у две групе: они код којих се функција бубрега постепено смањивала (13 болесника) и они код којих је остала очувана под терапијом хормона раста (7 болесника). Трајање терапије рекомбинантним хормоном раста износило је од шест месеци до пет година, а почето је осамнаест месеци до девет година после обављене трансплантације бубрега. Код болесника код којих се криза одбацивања јавила под терапијом хормоном раста констатована је или хипертрофија гломерула, тубула и јукстагломерулног апарата, без промена на крвним судовима, или погоршање лезија у тубулоинтерстицијуму, фиброза интерстицијума, атрофија тубула и промене на крвним судовима.

Можда је терапија рекомбинантним хормоном раста код болесника с трансплантисаним бубрегом оно какво предлажу Симон и сарадници [1] најбоље решење овог проблема. Они су лечили болеснике у хроничној инсуфицијенцији бубрега пре трансплантације бубрега током $2,6 \pm 1,6$ година. После трансплантације и прекида примене хормона раста болесницима у препубертетском добу наставио се делимични убрзани раст почет под терапијом. Код болесника у пубертетском добу то није био случај, већ само код болесника у препубертетском добу. На основу овога се закључује да терапија рекомбинантним хормоном раста треба да почне што раније код болесника с хроничном инсуфицијенцијом бубрега како би се до трансплантације бубрега достигла нормална крива раста тела.

Нежељена дејства терапије хормоном раста

Осим проблема с болесницима с трансплантисаним бубрегом и опрезности у примени рекомбинантног хормона раста и код болесника с претерминалном инсуфицијенцијом бубрега, остала могућа нежељена дејства су ретка односно спорадична. У литератури су описани спорадични случајеви појаве транзитивног дијабетеса мелитуса, повећаног притиска у кранијуму и погоршање стања реналне остеоидиофије. Могућа нежељена дејства на метаболизам угљених хидрата, липида и функцију бубрега већ су описана. Ренална остеоидиофија захтева посебну опрезност у надгледању болесника под терапијом ре-

комбинантним хормоном раста. Иако су описани само спорадични случајеви погоршања реналне остеоидиофије за време ове терапије, то је скренуло пажњу на нежељени ефекат [29]. Ваткинс (*Watkins*) [30] је навео у једном ревијском раду преглед литературе и анализовао 434 болесника у шест студија с аспекта реналне остеоидиофије. Запазио је једино редовно повећану алкалну фосфатазу, док су концентрације калцијума, фосфора, паратхормона и рендгенограми костију остали без значајнијих промена за време терапије рекомбинантним хормоном раста. Повод овог рада било је питање да ли је ренална остеоидиофија контраиндикација за примену хормона раста, али је одговор био да није.

Опрезност у испитивању параметара реналне остеоидиофије и прилагођавање доза калцијума и калцитриола свакако су пожељни у спречавању евентуалног погоршања хиперпаратироидизма.

Од могућих компликација описана је и бенигна хипертензија у кранијуму. Она се дефинише као повећан интракранијумски притисак с појавом застојне папиле, а без експанзивног или инфективног процеса у централном нервном систему. Колер (*Koller*) и сарадници [31] су описали 15 болесника од укупно 1670 лечених хормоном раста. Време појаве симптома и знакова је износило од две недеље до три године од почетка терапије, али су најчешће настајали у прва четири месеца терапије. Симптоми и знаци су били разнородни: мучнина, повраћање, сметње у виду, узнемиреност, главобоља, нистагмус. Проблем се повлачи после укидања терапије.

ЗАКЉУЧАК

Хумани рекомбинантни хормон раста у дозама од 30 IU/m^2 /недељно значајно убрзава раст тела код деце с хроничном инсуфицијенцијом бубрега у препубертетском узрасту, која се без ове терапије одликује значајним заостајањем у расту односно брзини раста тела. Од нежељених ефеката опрезност у надгледању потребна је код болесника с трансплантисаним бубрегом, с обзиром на ризик од појава криза одбацивања и смањивања функције трансплантата. Такође, ренална остеоидиофија захтева посебан надзор и прилагођавање доза калцијума и витамина D. Друге компликације су ретке, све су реверзибилне, тј. престају после укидања терапије. Лечење треба почети у што млађем узрасту детета, како би до времена за трансплантацију бубрега дете достигло своју нормалну криву раста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simon D, Rosilio M, Maisan A, Remesy V, Loirat C, Czernichow P. Post graft development of short children treated with growth hormone before kidney graft. *Pediatr Nephrol* 1999;13:723-9.
2. Karlberg J, Schaefer F, Renincke M, Wingen AM, Ridgen S, Mehls O et al. European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. Early age-dependent growth impairment in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:283-7.
3. Kleinkecht C, Broyer M, Huot D et al. Growth and development of nondialysed children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1983;24(Suppl 15):40-7.
4. Potter D, Feduska N, Nelzer J, Garovoy M, Hopper S, Duca R et al. Twenty years of renal transplantation in children. *Pediatrics* 1986;77:465-70.

5. Diemen-Steenvoorde R van, Donckerwolcke RA, Brackel H, Woolf ED, Jong MCJW. Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr* 1987;110:351-6.
6. Claris-Appiani A, Bianchi M, Binix P, Ballabio G, Craceni M, Funario C et al. Growth in young children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1989;3:301-4.
7. Mehlz O, Ritz E. Skeletal growth in experimental uremia. *Kidney Int* 1983;21:853-62.
8. Mauras N, Raymond MW. Metabolic effects of recombinant human insulin-like growth factor-I in humans: Comparison with recombinant human growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1996;10:318-23.
9. Powel DR, Liu F, Baker BK, Lee PDK, Hintz RL. Insulin-like growth factor binding proteins as growth inhibitors in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:343-7.
10. Baumann G. Growth hormone binding protein and free growth hormone in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1996;10:328-30.
11. Tonchoff B, Blum WF, Mehls O. Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 1996;10:269-74.
12. Ogle GD, Rosenberg AR, Kainer G. Renal effects of growth hormone. Electrolyte homeostasis and body composition. *Pediatr Nephrol* 1996;6:433-8.
13. Van der Sluis IM, Boot J, Nauta AM, Hop WCJ, de Jong MCJW, Lilien MR et al. Bone density and body composition in chronic renal failure: effects of growth hormone treatment. *Pediatr Nephrol* 2000;15:221-8.
14. Oggle G, Rosenberg A, Kainer G. Renal effects of growth hormone. Renal function and kidney growth. *Pediatr Nephrol* 1992;6:394-8.
15. Saenger P, Artie KM, Di Martino Nardi J, Fine RN. Carbohydrate metabolism in children receiving growth hormone for 5 years. *Pediatr Nephrol* 1996;10:261-3.
16. Kawaguchi H, Hattori M, Ito K. Somatic and renal effects of growth hormone in rats with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1997;11:280-4.
17. Lin JJ, Fine RN, Kaskel FJ. Growth hormone and insulin-like growth factor-I and mesangial matrix in uremic rats. *Pediatr Nephrol* 1996;10:299-303.
18. Koch VH, Lippe BM, Nelson PA, Boechat MI, Sheman BM, Fine RN. Accelerated growth after recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr* 1989;115:365-71.
19. Rees L, Ringden SPA, Ward G, Preece M. Treatment of short stature in renal disease with recombinant human growth hormone. *Arch Dis Child* 1990;65:856-60.
20. Tonchoff B, Heinrich U, Mehls O. How safe is the treatment of uremic children with recombinant human growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1991;5:454-60.
21. Fine RN. Recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure: Update 1990. *Acta Pediatr Scand* 1990;(Suppl 37):44-8.
22. Fine RN, Yadin O, Moulton L, Nelson PA, Boechat MI, Lippe BM. Five years experience with recombinant human growth hormone treatment of children with chronic renal failure. *J Pediatr Endocrinol* 1994;7:1-12.
23. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ for the Genetech Cooperative Study Group. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: Report of multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatrics* 1994;124(3):374-82.
24. Mehls O, Broyer M on behalf of the European/Australian Study Group. *Acta Pediatr* 1994;399:81-7.
25. Benfield RM, Vail A, Waldo FB, Bucy RP, Kohaut EC. The effects of recombinant human growth hormone responses to alloantigens in the pediatric transplant patients. *Pediatr Nephrol* 1996;10:280-2.
26. Chavers BM, Doherty L, Nevins TE, Cook M, Sane K. Effects of growth hormone on kidney function in pediatric transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1995;9:176-81.
27. Johansson G, Sietnieks A, Janssens F, Proesmans W, Vanderschueren-Lodeweyckh M, Holmerg C. Recombinant human growth hormone treatment in short children with chronic renal failure, before transplantation or with functioning renal transplants: an interim report on fine european studies. *Acta Pediatr Scand* 1990;370:36-42.
28. Droz D, Guest G, Gagnadoux M, Niaudet P, Broyer M. Lesions histologiques du transplant renal et traitement par 1 hormone de croissance recombinante. *Seminaires Pierre Royer. Nephrologie Pediatrique* 1997;105-11.
29. Kaufman DB. Growth hormone and renal osteodystrophie: case report. *Pediatr Nephrol* 1998;12:157-9.
30. Watkins S. Is severe renal osteodystrophy a contraindication for recombinant human growth hormone treatment. *Pediatr Nephrol* 1996;10:351-4.
31. Koller EA, Stadel BV, Malozowski SN. Papilledema in 15 renalz compromised patients treated with growth hormone. *Pediatr Nephrol* 1997;11:451-4.

OLGA JOVANOVIĆ
Univerzitetska dečja klinika
11 000 Beograd, Tiršova 10

ГЕНЕТСКО-ЕПИДЕМИОЛОШКИ АСПЕКТИ ТУМОРА МОЗГА КОД ДЕЦЕ И АДОЛЕСЦЕНАТА

Милен ПАВЛОВИЋ¹, Мирјана ЈАРЕБИНСКИ², Татјана ПЕКМЕЗОВИЋ²,
Милош ЈАНИЋИЈЕВИЋ³

1. Диспансер за децу и омладину Здравственог центра "Крушевац", Крушевац; 2. Институт за епидемиологију Медицинског факултета Универзитета, Београд; 3. Институт за неурохирургију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Важан део етиолошких истраживања тумора мозга представља изучавање наследних фактора. У ту сврху, користе се следећи типови студија: 1) генетски, који укључују молекуларно-цитогенетске студије, студије близанаца и студије породичне агрегације и херeditарних синдрома; 2) епидемиолошки, који подразумевају дескриптивне и аналитичке, најчешће анамнезне (*case-control*) студије. Циљ овог рада је да се на основу доступне литературе сумирају досадашњи резултати о улози наследних фактора у етиологији тумора мозга, преваходно везаних за педијатријски узраст. У том контексту приказани су и резултати епидемиолошко-анамнезне студије тумора мозга код деце и адолесцената, изведене током 1997-1998. године у Београду. Испитивања генетских обележја тумора мозга у оквиру базичних истраживања указују да различити типови тумора мозга имају различите генетске ненормалности. Генерално, промене кариотипа постају израженије с порастом степена малигности тумора мозга, уз изражену цитогенетску хетерогеност у самим туморима. Као веома честа ненормалност наводи се појава изохромозома *17q*, насталог губитком секвенција *DNK* на кратком краку *p* истог хромозома. Позната је удруженост појединих типова тумора мозга с одређеним неурокутанним синдромима, међу којима су најчешће неурофиброматоза и туберозна склероза. Описано је и јављање медулобластома и субependимомом у монозиготних близанаца. Међутим, само око 4 посто болесника с тумором мозга је с неким од тих синдрома, или члан породице оболелог од тумора мозга. Резултати ретких епидемиолошко-анамнезних студија тумора мозга код деце и адолесцената, нису конзистентни у погледу асоцијације тумора мозга с појавом тумора или других малигних тумора код сродника. У првој студији те врсте, обављеној у нашој земљи, болесници с тумором мозга значајно су чешће, у односу на контролну групу, имали сроднике оболеле од тумора мозга и малигних тумора других локализација. На основу досадашњих истраживања произилази да је наследни фактор у етиологији тумора мозга везан за мањи проценат ових тумора, док се спонтане генетске мутације у већини случајева могу сматрати значајним чиниоцем за њихову појаву.

Кључне речи: тумори мозга, деца и адолесенти, генетски фактори. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Тумори мозга представљају најчешће солидне туморе у популацији деце и адолесцената. С просечном инциденцијом 2,5-3,3/100 000 генерално спадају у ретку врсту тумора [1]. Та чињеница, као и изузетна пато-хистолошка, биолошка и клиничка хетерогеност ових тумора (према тренутно највише прихваћеној класификацији Светске здравствене организације постоји 11 група тумора мозга [2]), лимитирају у методолошком погледу могућности етиолошких истраживања, а тиме и опсег досадашњих сазнања о узроцима тумора мозга.

Важан део етиолошких истраживања тумора мозга представља изучавање наследних фактора. За њихово изучавање користе се следећи типови студија: 1) генетски, који укључују молекуларно-цитогенетске студије, студије близанаца и студије породичне агрегације и херeditарних синдрома; и 2) епидемиолошки, који подразумевају дескриптивне и аналитичке, најчешће анамнезне (*case-control*) студије. Истраживач треба да установи да ли постоји породична агрегација болести и, ако постоји, може ли се објаснити факторима средине и/или генетике. Такође, може ли се идентификовати тип наслеђивања, да ли је могуће локализовати дефект гена и да ли спољашњи фактори модификују експресију гена. У светлу

данашњих сазнања о канцеру као биолошком феномену, тумори мозга се схватају као генетски поремећај, а процес канцерогенезе као комплексна међузависност фактора генетике и средине. У случају тумора мозга, који због своје локализације и постојања крвно-мождане баријере нису непосредно изложени дејству егзогених чинилаца, фактори генетике би могли бити од већег значаја [4].

Циљ овог рада је да се на основу доступних студија сумирају досадашњи резултати о улози наследних фактора у етиологији тумора мозга. У том контексту приказани су и резултати епидемиолошко-анамнезне студије тумора мозга код деце и адолесцената, изведене током 1997. и 1998. године у Београду.

ГЕНЕТСКЕ СТУДИЈЕ

а) Молекуларно-цитогенетске студије

Последњих десетак година приметан је тренд да се, паралелно с развојем генетске епидемиологије [3], у оквиру базичних онколошких истраживања генетски фактори сагледавају кроз молекуларне и цитогенетске студије. Значај таквих студија огледа се у могућности локализовања кључних гена који највише доприносе патогенези болести, идентификацији особа под већим ризиком да развију болест, као и дефини-

сању прогностички различитих суптипова болести. Перспективе таквих сазнања могле би да буду и у проналажењу нових, ефикаснијих терапијских приступа.

Досадашња сазнања указују на две класе гена круцијалних за развој свих типова канцера, укључујући тумор мозга, чијом мутацијом почиње процес карциногенезе: *a*) супресорске гене тумора (супресорски гени тумора), који означавају гене у функцији инхибиције пролиферације ћелија и развоја тумора; и *b*) онкогене, који путем протеина које кодирају стимулишу пролиферацију ћелија и посредују у биолошким активностима важним за инвазивност, неопластичност, имунолошко прекривање и друга својства малигности [5].

У различитим групама тумора мозга код деце, код којих су испитиване цитогенетске промене, добијани су различити резултати у погледу идентификованих нумеричких и структурних аберација појединих хромозома у појединим врстама тумора мозга. Генерално узев, промене кариотида постају више изражене с порастом степена малигности тумора мозга, тако да су најизраженије у најмање диферентованим типовима [6, 7]. Примећено је, међутим, да оне не корелишу увек са садашњим морфолошким мерилима за дијагностику тумора мозга. Хетерогеност цитогенетских промена у тумору указује и на велики степен геномске нестабилности у појединачним туморима мозга [8]. Као веома честа цитогенетска ненормалност у око 50 посто медулобластома, али такође и у астроцитомима и епендимомима, наводи се појава изохромозома 17q, насталог губитком маркера *DNK* на кратком краку *p* истог хромозома [9, 10]. Ови чести губици сугеришу да ген или гени, лоцирани на краку *p* 17. хромозома, делују као супресорски гени тумора, чијим губитком долази до туморогенезе. Највише испитивани супресорски ген тумора је *p53* на 17. хромозому, чија је мутација до сада најчешћи идентификован генетски догађај у хуманим туморима одраслих особа [11]. Међутим, за разлику од адолесцентних типова, у педијатријским туморима мозга није често откривана мутација гена *p53*, као ни у неким другим педијатријским туморима [9, 10]. Новоразвијене пробе *DNK* су идентификовале један регион на 17p, различит од оног *p53*, где се делеције конзистентно откривају у педијатријским туморима мозга. Уз то, откривено је и неколико других гена лоцираних близу делетисаног региона на 17p, који могу бити потенцијални кандидати за супресорски ген тумора. Губици секвенција *DNK* нађени су и на хромозомима 10, и 22. у неколико различитих типова тумора мозга, а вишак *DNK* на хромозомима 1,4 и 6 [12].

Последњих година се све чешће појављују студије у којима се, паралелно с клиничким описом оболелих сродника, објављују и резултати пратећих молекуларних студија тумора мозга истих болесника.

b) Испијивања близанаца

Студије на близанцима одувек су представљале значајну потпору у испитивању генетске заснованости одређене болести. Први рад који је приказао појаву

тумора мозга код близанаца био је рад Југинса (*Joughins*) [13], објављен још 1928. године. Од тада, до данас, спорадично су објављивани слични радови о јављању субependимом [14] и медулобластома код монозиготних близанаца у раном добу развоја [15, 16]. У студији Шојрлена (*Scheurlena*) и сарадника [16] урађена је паралелно и молекуларна анализа тумора оба близанца, али заједнички генетски дефект насупрот очекивањима није нађен. Мада ниједан препознатљив образац наслеђивања није доказан код медулобластома, ретки примери временски конкордантних и неконкордантних тумора код монозиготних близанаца јесу верификовани [17]. Подударност случајева у више од једне генерације код ове врсте тумора мозга није забележена.

с) Хередијарни синдроми и студије породичне атретиције

Иако се само мала група канцера наслеђује класичним Менделовим принципима наслеђивања, преко 200 моногенских болести је повезано са склоношћу неоплазмама [18]. Међу њих спадају неурокутане болести и Ли-Фрауменијев синдром, за које је везан повећан ризик од развоја тумора мозга и других неоплазми [19]. Међутим, само код неколико процената болесника (око 4 посто) с тумором мозга дијагностикован је и неки од познатих неурокутаних синдрома (најчешће неурофиброматоза или туберозна склероза, или је неки од чланова породице с тумором мозга [20]. Већина показатеља до данас иде у прилог спонтаних мутација као преобладајућег узрока тумора мозга [21].

Неурокутани синдроми (факоматозе) су болести које у основи настају услед ненормалности у развоју неуралног гребена и које се преносе аутоматно-доминантним путем, с различитим степеном пенетрације доминантног гена. Листа ових синдрома и најчешћих асоцираних тумора мозга, као и одговарајућих локуса гена, приказана је у табели 1.

Крајем педесетих година прошлог века, појавио се извештај Манслово (*Munslow*) и Хила (*Hill*) о појави глиома код више чланова једне породице. Сличне резултате о појави глиобластома код два болесника исте генерације објавили су седамдесетих година прошлог века Шоненберг (*Schoenberg*) и сарадници. Осамдесетих година, Валд (*Wald*) и сарадници објављују извештај о појави примарних тумора мозга у три генерације једне породице, а Салцман (*Salzman*) и сарадници о појави глиобластома у три сукцесивне

ТАБЕЛА 1. Неурокутане болести и најчешћи асоцирани тумора мозга

Синдром	Асоцирани тумора мозга	Локус мутираног гена
Неурофиброматоза 1	Астроцитом	17q
Неурофиброматоза 2	Акустични неуром, менингеом, епендимом	22q
Туберозна склероза	Астроцитом	9q, 16p
вон Хипел-Ландау-ова болест	Хемангиобластом, церебрални астроцитом	3p
Туркот-ов синдром	Медулобластом	?
Nevoid basal cell carcinoma syndrome	Медулобластом	9q

генерације породице с тзв. “фамилијарним синдромом карцинома”, али строго по линији оца. Појаву тумора мозга различитих хистолошких типова у породици с истим синдромом, уз удружене системске малформације, такође описују Вијерж (*Vierrege*) и сарадници [22].

Описана груписања тумора мозга у породицама и код блиских сродника, који сугеришу аутозомно-доминантно наслеђивање, могу бити слабо документовани примери ЛИ-Фрауменијевог синдрома. У овом синдрому се различити солидни тумори, укључујући туморе мозга, јављају у породицама с високом инциденцијом и други тумори (кости, дојка, плућа) у млађем одраслом узрасту. С овим синдромом асоцирана је герминациона мутација супресорског гена *p53* тумора на 17. хромозому [23].

Средином деведесетих година прошлога века, Лабл (*Lubbe*) и сарадници [24] описују појаву 4 тумора мозга у две генерације, и то у млађем узрасту, као синдром удружен с новом врстом герминационе мутације гена *p53* (делеција кодона 236) у једној швајцарској породици. Необично породично груписање два церебеларна примитивна неуроектодермна тумора код брата и сестре, узраста 5 година и 6 месеци, и карцинома оваријума код њихове мајке, уз позитивну породичну анамнезу о тумору мозга и другим карциномима код неколико рођака по мајчиној линији, довело је, анализом *DNK*, до открића другачијег типа мутације гена хромозома *p53* (мутација *missens* кодона 213). Ова герминациона мутација је пренета од мајке на оба оболела детета. Интересантно је било и запажање да су само неке геномске промене биле заједничке споменутим церебеларним примитивним неуроектодермним туморима, указујући тако на генетску нестабилност као последицу споменуте мутације [25].

Недавно је идентификована породица у којој се у више генерација развијао тумор задње јаме лобање, укључујући малигни рабдоидни тумор (део групе церебеларних примитивних неуроектодермних тумора) и папилом плексуса хориоидеуса [26]. У овој породици, и код оболелих и код здравих чланова, постојала је герминациона мутација гена *hSNFS* на краку *q11 22*. хромозома, која је недавно идентификована као кандидат за супресорски ген тумора у спорадичним рабдоидним туморима централног нервног система. Предложен је, тако, нови синдром који се аутозомно-доминантно преноси с некомплетном пенетрацијом и који предиспонује појаву тумора задње јаме лобање.

Ретроспективном анализом 2060 деце с тумором мозга у Шведској, регистрованих у периоду 1958-1996. године, нађено је да је код 1,3 посто деце један од родитеља с тумором мозга [27]. У недавној студији Гросмана (*Grossman*) и сарадника [28], у којој су анализоване 72 узастопно регистроване породице, евидентирани у Националном регистру за туморе мозга од 1991. до 1996. године, нађено је да су у 33 породице оболели родитељ и дете, при чему су се тумори мозга у 45 посто случајева јављали најпре код деце, а затим код родитеља. Аутори ове студије указују

да се примарни тумори мозга могу јављати и у породицама без познатих наследних болести. Временско груписање оболелих особа у испитиваним породицама, реда појава болести у више генерација, појава тумора мозга и код супружника оболелих, према резултатима ове студије, упућују на важност сродинских фактора у етиологији тумора мозга.

ЕПИДЕМИОЛОШКЕ СТУДИЈЕ

Епидемиолошки докази о улози наследних фактора у етиологији тумора мозга могу се сагледавати кроз неколико истраживачких аспеката.

а) Склоност раса ка појави тумора мозга

Разлике у учесталости оболевања међу расама могу бити један од показатеља утицаја гена на појаву тумора мозга. Доступни дескрипционо-епидемиолошки подаци о стопама инциденције тумора мозга на различитим континентима односе се у целини на све групе узраста. Стопе инциденције тумора мозга су генерално више међу припадницима беле расе него код припадника црне расе, мада ове разлике варирају од једног до другог хистолошког типа тумора мозга. На пример, стопе инциденције глиома су више међу припадницима беле расе (1,4 према 1), а стопе менингеома више код припадника црне расе (1,3 према 1). Ове стопе су релативно сличне у Канади, САД, Великој Британији и Аустралији. Мање стопе се бележе у појединим источно-европским земљама и бившим совјетским републикама (Русија, Белорусија, Киргистан). Најниже стопе се региструју међу популацијом Азије, у Јапану, Индији и међу Кинезима у Сингапуру. Ниске стопе постоје и у популацији Порторика, Костарике и Бразила [22, 29]. У свакој од споменутих група, стопе су обично више у популацији миграната него у нативној популацији њихових матичних земаља. Ове разлике између емиграната и популација матичних земаља, сугеришу претпоставку да неке промене у стилу живота емиграната повећавају ризик за тумор мозга, мада разлике у дијагностичким могућностима земаља у које и из којих долазе могу такође бити од значаја.

б) Анамнезне (case-control) студије

Упркос извесним ограничењима која се превасходно односе на могуће грешке у мерењу фактора ризика (*recall bias*) и грешке у селекцији испитаника (*sampling bias*), ова врста студије је метод избора за проучавање ризика фактора наслеђа и средине и формулисање хипотеза за ретке болести какве су тумори мозга, а да при том не изискују сувише материјалних средстава и времена за реализацију [30]. Према подацима из литературе, у популацији деце и адолесцената нема много оваквих студија у односу на сличне студије адултне популације.

Крајем шездесетих година прошлога века, објављени су резултати прве епидемиолошко-анамнезне студије изведене у САД, који су указали на повећан ризик од развоја тумора мозга код деце с позитивном породичном анамнезом о појави карцинома [4]. Средином осамдесетих година прошлога века, Фар-

вел (*Farwell*) и сарадници [14] налазе нешто вишу инциденцију тумора мозга него код здраве популације и рођака деце с тумором мозга, а Сасман (*Sussman*) и сарадници [31] у свом раду указују да повећана учесталост других тумора у породици, укључујући туморе мозга, предиспонује појаву тумора мозга код деце у ранијем узрасту у односу на случајеве с каснијим почетком болести. Међутим, у новијим радовима из деведесетих година прошлог века [32, 33], није потврђена удруженост тумора мозга код деце с појавом истих или других тумора међу сродницима. Китјен и сарадници [34], у својој студији 163 деце млађе од 15 година, искључиво везаној за астроцитоме, налазе да позитивна анамнеза о карциному у породици, значајно повећава ризик за појаву астроцитоме-релативни ризик ($RR = 1,7$; $p = 0,02$). Међутим, у својој каснијој студији [35], ограниченој на популацију деце млађе од 6 година са 155 астроцитомом и 166 церебеларних примитивних неуроектодермних тумора, долазе до нешто другачијих резултата: у групи с церебеларним примитивним неуроектодермним тумором било је више рођака с туморима у детињству и у односу на општу популацију и у односу на контролну групу. У групи астроцитомом нађена је несигнификантно већа учесталост тумора мозга и других карцинома у породици само у односу на контролну групу.

Прва анамнезна студија тумора мозга деце и адолесцената у нашој средини, која је између осталих фактора ризика процењивала и потенцијални значај наследних фактора, изведена је у периоду 1997/98. године, на Институту за неурохирургију Клиничког центра Србије у Београду [36]. У студијској групи која је бројала 60 болесника, узраста 0-18 година, с различитим типовима тумора мозга (најчешћи су били астроцитоме, 56,7 посто), примећено је значајно чешћа појава малигних тумора код сродника болесника него у контролној групи ($RR = 3,5$, 95 посто; интервал поверења = 1,40-8,53; $p = 0,004$). Уочљив је био, такође, значајно чешћи налаз тумора мозга код сродника студијске групе него у контролној групи ($RR = 5,35$; 95 посто; $IP = 0,58-124,80$, $p = 0,103$). У студијској групи, четири болесника с астроцитомом су имали сроднике с тумором мозга, док у контролној групи није забележен ниједан случај. У три случаја сродници су били трећег степена (тетка и стриц, по очевој линији, и баба, по мајчиној линији), а у једном, првог степена - мајка.

ЗАКЉУЧАК

Студије које су довеле до препознавања промена кариотипа и гена у неким врстама тумора мозга на путу су да ближе дефинишу молекуларну патогенезу тумора мозга. На тај начин, отварају се могућности за генску терапију (терапију генима или терапију гена???) која је у овом тренутку у својој почетној клиничкој фази.

Епидемиолошки доказ за улогу наслеђа у етиологији тумора мозга је сугестиван, али недовољно убедљив када је у питању повезаност тумора мозга с истим или другим малигним туморима међу сродницима. Удруженост тумора мозга с хередитарним син-

дромима, као што су неурокутане болести, постоји у малом проценту болесника и то само за неке врсте тумора мозга. Породична груписања тумора мозга код блиских сродника могу бити слабо документовани примери Ли-Фрауменовог синдрома или других синдрома, што тек треба дефинисати. На основу досадашњих истраживања произилази да, у већини случајева, спонтане мутације гена знатно доприносе појави тумора мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Packer RJ. Brain tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:64-72.
2. Heffner RR Jr. Principles of neuropathology. In: Cohen ME, Duffner PK (Eds). *Brain Tumors in Children*. Raven Press, New York 1994;52-93.
3. Pekmezović T, Jarebinski M, Milašin J. Značaj genetsko-epidemioloških studija u istraživanjima etiologije bolesti. *Vojnosan Pregl* 1997;55(2):209-12.
4. Jarebinski M, Pavlović M, Pekmezović T. Epidemiološka istraživanja malignih tumora u dece i adolescenata. *Vojnosan Pregl* 1999;56(1):75.
5. Hill JR, Kuriyama H, Israel MA. Molecular genetics of brain tumors. *Arch Neurol* 1999;56(4):439-41.
6. Bhattacharjee MB. Cytogenetic analysis of 120 primary pediatric brain tumors and literature review. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;97(1):39-53.
7. Sainati L, Bolcato S, Montaldi A et al. Cytogenetics of pediatric central nervous system tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;91(1):13-27.
8. Misra A, Chattopadhyay P, Dinda AK et al. Extensive intratumor heterogeneity in primary human glial tumor as a result of locus non-specific genomic alterations. *J Neurooncol* 2000;46(1):1-6.
9. Phelan CM, Liu L, Rutledge MH et al. Chromosome 17 abnormalities and lack of TP 53 mutations in pediatric central nervous system tumors. *Hum Genet* 1995;96(6):684-90.
10. Biegel JA. Genetics of pediatric brain tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19(6):492-501.
11. Steck PA, Saya H. Pathways of oncogenesis in primary brain tumors. *Curr Opin Oncol* 1991;3:476-84.
12. Shlomit R. Gains and losses of DNA sequences in childhood brain tumors analyzed by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 2000;121(1):67-72.
13. Mueller BA, Gurney JG. Epidemiology of pediatric brain tumors. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3(4):717.
14. Ryken TC, Robinson RA, Van Gilder JC. Familial occurrence of subependymoma. Report of two cases. *J Neurosurg* 1994;80(6):1108-11.
15. Chidanbaram B, Santhosh V, Shandir S. Identical twins with medulloblastoma occurring in infancy. *Child's Nerv Syst* 1998;14(9):428-5.
16. Scheurlen W, Sorensen N, Roggendorf W et al. Molecular analysis of medulloblastoma occurring simultaneously in monozygotic twins. *Eur J Pediatr* 1996;155(10):880-4.
17. Pizzo, Poplack. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Lippincot-Raven, New York 1997.
18. De Vita. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Lippincot-Raven, New York 1997.
19. Vranješević D, Karaklić D. *Neurokutana obolenja*. Medicinski fakultet, Beograd, 1998.
20. Preston-Martin S. Epidemiology of primary CNS neoplasms. *Neurol Clin* 1996;14(2):273-90.
21. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. *Child's Nerv Syst* 1999;15(11-12):758-63.
22. Janićijević M. *Tumori mozga*. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1993.
23. McLendon RE, Tien RD. Genetic syndromes associated with tumors and/or hamartomas. In: Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM (Eds). *Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System*. Arnold, London 1998;371-417.
24. Lubbe J, Von Ammon K, Watanabe K. Familial brain tumor syndrome associated with a p53 germline deletion of codon 236. *Brain Pathol* 1995;5(1):15-23.
25. Reifemberger J. Primitive neuroectodermal tumors of the cerebral hemispheres in two siblings with TP53 germline mutation. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(2):179-87.
26. Taylor MD. Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutations of the hSNFS gene. *Am J Hum Genet* 2000;66(4):1403-6.
27. Hemminki K. Cancers in the first-degree relatives of children with brain tumors. *Br J Cancer* 2000;83(3):407-11.
28. Grossman SA. Central nervous system cancers in the first-degree relatives and spouses. *Cancer Invest* 1999;17(5):299-308.

29. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL et al. Cancer Incidence in Five Continents. IARC Scientific Publications 6(120), IARC, Lyon 1992.
30. Kelsey JL, Douglas Thompson W, Evans AS. Methods in observational epidemiology. Oxford University Press, New York 1996.
31. Sussman A, Leviton A, Allred EN et al. Childhood brain tumor: presentation at younger age is associated with a family tumor history. Cancer Causes Control 1990;1(1):75-9.
32. Me Credie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumors in New South Wales children. Int J Cancer 1994;56(1):6-10.
33. Gold EB, Leviton A, Lopez R et al. The role of family history in risk of childhood brain tumors. Cancer 1994;73(4):1302-11.
34. Kuitjen RR, Bunin GR, Nass CC et al. Gestational and family risk factors for childhood astrocytoma: results of a case-control study. Cancer Res 1990;50(9):2608-12.
35. Kuitjen RR, Strom SS, Rorke LB et al. Family history of cancer and seizures in young children with brain tumors: a report from the Children Cancer Group (United States and Canada). Cancer Causes Control 1993;4(5):455-64.
36. Pavlović M. Epidemiološko-klinička studija tumora mozga u dece i adolescenata. Magistarska teza. Medicinski fakultet, Beograd 2000.

MIRJANA JAREBINSKI
 Institut za epidemiologiju
 11 000 Beograd, Višegradska 26A
 Tel.: 011/361-5779

СА СТРАНИЦА АРХИВА

(Наставак са 120. стране)

Први српски конгрес лекара и природњака тако је држан, после неколико година одлагања и то на упорно настојање београдских лекара. Била је то најзначајнија манифестација струке и науке, која задуго није превазиђена, ако је то могуће и претпоставити.

“Први конгрес српских лекара и природњака унела је Краљевска српска влада у програм државне свечаности, за прославу стогодишњице устанка српског народа под Великим Вождом Карађорђећем”, забележено је у аналима нашег Друштва. Организациони одбор конгреса је својим прогласом, од 20. новембра 1903. године “извести све српске и словенске лекаре, да ће се, у септембру 1904. године, одржати Први конгрес Српских лекара и природњака” и одредио је 31. децембар 1903. године, као последњи дан за пријем тема предавања на конгресу.

Најава одржавања конгреса, како је то предочио доктор Јован Данић, председник Српског лекарског друштва на XXXI главном годишњем скупу 30. јануара 1904. године, учинила је да је цела 1904. година била означена као “најважнија година нашег рада од како постоји Српско лекарско друштво, значајна тако уопште и за целу нашу отаџбину”. Конгрес је требало да обележи “сто година од како су наши дедови својим херојским напорима, од једног београдског пашалука, почели да стварају српску државу”, а с одржавањем конгреса, лекари би “испунили једну заветну жељу”, рекао је доктор Данић том приликом.

Можемо само претпостављати како је све то изгледало, када је 5. септембра 1904. године “тачно у 10 часова пре подне ушао у зграду народног позоришта Његово величанство краљ Петар I, окружен својом свитом и члановима краљевске владе, дочекан целокупним организационим одбором. Сви присутни Конгреса дочекали су краља стојећи и поздравили бурним одушевљењем и усклицима: Живео!”.

Први је говорио генерал Сава Грујић, председник министарског савета, који је у поздравном говору рекао да “културни напредак једног народа стоји у тесној узрочној вези са здравственим приликама у којима он живи”. Унапређење здравља, како је то истакао генерал Грујић, “није само задатак лекара, већ је то дужност државних и општинских власти, цркве, школе и приватне иницијативе”. У том настојању он је поручио Српском лекарском друштву да “у свом раду на овом пољу мо-

же рачунати на трајну и моралну и материјалну помоћ, како свог Великог Заштитника Краља, тако и Краљевске владе”.

(Данас, када се налазимо у предвечерје обележавања две стотине година од “устанка српског народа под Великим Вождом Карађорђећем”, Српско Лекарско друштво очекује да наша јавност прихвати и овај пут иницијативу Друштва, те до се и овај пут “конгрес српских лекара и природњака” одржи као једна од најзначајнијих манифестација, како је то било и пре сто година).

Из укупног оквира конгресних тема, о којем је на крају речено “да је највећа корист то, што ће он дати порода и полета интензивнијем раду на пољу медицине и природних наука”, издваја се “оригинални рад” доктора Владана Ђорђевића. Под насловом “LABOREMUS”, ово садржајно дело прва је озбиљнија студија историје медицине у нас и као такво сачувало је до данас своје значење. Тиме се још једном потврђује значај проучавања историје, као што се може рећи да је оно и најзначајније у укупном стваралачком опусу доктора Ђорђевића. О томе је, додуше, тешко просудити, па то није могао ни декан Медицинског факултета, професор доктор Ђорђе Јоановић, када је 17. новембра 1926. године доктору Владану Ђорђевићу “свечано подарио титулу почасног доктора Медицинског факултета, оснивачу Српског лекарског друштва и уваженом јавном раднику”. Доктору Ђорђевићу биле су тада 82. године! Декан, доктор Јоановић, могао је једино да констатује “да је срећан што је макар у узаним границама успео само да спомене оне радове који се посредно или непосредно тичу наше струке”, означавајући том приликом доктора Ђорђевића и као “апостола социјалне медицине”.

И овде се налазимо у сличној ситуацији и с питањем да ли је наведено све што је било од значаја? У допуну, ево још једног цитата из књиге “Историја српског војног санитета”, књига ИВ, 1886, која пристаје уз његов уводни реферат на Конгресу - LABOREMUS!

“Србију ваља спашавати, а дошли смо дотле, не само због Сливнице, већ због целокупног државног сестерна и приватног рада, кога смо се држали од 1830. до 1836. године. Ми сви, који се називамо Срби, треба да се променимо и постанемо патриотичнији и вреднији. Само се радом долази до благостања и преко овога до пуне слободе.”

ВАКЦИНАЦИЈА ЖЕНА У ТРУДНОЋИ И ЛАКТАЦИЈИ

Снежана МЕДИЋ-СТОЈАНАЦ¹, Радмило ПЕТРОВИЋ², Томислав РАДУЛОВИЋ³

1. Завод за заштиту здравља, Сремска Митровица; 2. Институт за имунологију и вирусологију “Торлак”, Београд; 3. Градски завод за заштиту здравља, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Имунизација трудница представља важну могућност превенције инфекција будуће мајке и њеног плода. Надзор над вакцинисаним трудницама у свету је показао да је страх од примене вакцине у трудноћи често неоправдан. Циљ овог рада је да пружи кратак увид у доступне податке о користи или евентуалној штетности примене вакцина у трудноћи. Живе вакцине се не препоручују за имунизацију трудница. У случају изложености природној инфекцији саветује се пасивна заштита. Апликована жива вакцина у трудноћи није обавезно разлог за абортус, али одлуку о томе ипак доноси трудница и њен гинеколог. Мртве вакцине су безбедне за труднице, јер се компоненте вакцине не умножавају у организму. Заштита трудница овим вакцинама, у случају експонираности труднице природним агенсима, јесте предност у односу на пасивну заштиту, нарочито кад је у питању вакцинација против хепатитиса В, инфлуенце, дифтерије и тетануса. Висока изложеност инфективном агенсу, могућност активне заштите, опасност коју природна инфекција може имати по мајку и плод, као и безбедност примене одређене вакцине у трудноћи неопходни су подаци којима морамо располагати при доношењу одлуке о имунизацији.

Кључне речи: вакцинација, трудноћа, контакти у кући. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Инфекције у трудноћи и последице по плод

Вирусне и бактеријске инфекције у трудноћи јављају се чешће него инфекције гљивицама и паразитима. У току трудноће инфицира се 14 посто гравидних жена, док се учесталост инфекција фетуса креће у распону од 0,6 до 2,2 посто. Да ли ће инфекцију мајке пратити инфекција плода зависи од периода инкубације пре рођења, зрелости фетуса и трансплацентног преноса антитела мајке.

Интраутерусну инфекцију могу изазвати многобројни вируси. У групу тератогених вируса убрајају се вирус рубела, вирус варицела-зостер, вируси херпес симплекс, цитомегаловирус и вирус хумане имунодефицијенције, док за остале вирусе тератогено деловање није сигурно доказано. Интраутерусне инфекције у првом триместру трудноће често имају за последицу спонтани побачај, поремећај органогенезе и последичне конгениталне аномалије (ембриопатије плода), док инфекције у другом и трећем триместру трудноће чешће доводе до фетопатија са знацима генерализоване инфекције. Могуће последице интраутерусних инфекција су заостајање у развоју плода, смрт плода, превремени порођај, рађање малформисаног и хипотрофичног детета или наизглед здравог детета код кога се касније јављају симптоми-знаци и последице вирусне инфекције [1].

Вакцинација жена у трудноћи

Вакцинација жена током трудноће и лактације се ретко предузима у страху да би се тиме угрозило здравље будуће мајке и њеног детета. Бојазан је од евентуалног тератогеног дејства вакцина у трудноћи, иако досадашњи докази потврђују да је овај ризик углавном теоријски. Корист од вакцинације труднице, у неким околностима, премашује потенцијални ризик. Трудници треба вакцинисати у следећим околностима: 1) кад је ризик од инфекције труднице висок услед експонираности инфективном агенсу; 2) ако инфекција може

имати озбиљне последице за жену или фетус; 3) ако вакцина не представља опасност по трудницу и њен плод [2].

Било би идеално када би све жене пре трудноће биле имуне на вакцинама превентабилне болести. Превенција инфекција у трудноћи се може остварити избегавањем експозиције инфективном агенсу, мада то није увек могуће. При доношењу одлуке о вакцинацији труднице, потребно је обратити пажњу на раније прележане болести, вакцинални статус, и резултате евентуалних серолошких тестова који сведоче о имунитету против одређених болести. Сваку посету лекару треба искористити за проверу садржаја картона о вакцинисању труднице и за евентуалну вакцинацију [3].

Реакције после вакцинације јављају се код трудница истом мером и интензитетом као и код жена које нису трудне. Теже реакције после вакцинисања могу имати неповољан ефекат не само на мајку него и на плод. Такође, подаци о спонтаним побачајима и лечењу стерилитета у прошлости, компликације током трудноће, теже болести труднице, мултипла трудноћа и друга ризична стања у трудноћи намећу посебну опрезност при примени вакцина и серума у гравидитету [4]. Вакцинација се најчешће препоручује у другом и трећем триместру трудноће због мањег ризика од компликација и тератогеног ефекта на плод. Пасивна заштита труднице, применом имуноглобулина, могућа је, али само према строгим епидемиолошким индикацијама [4].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да на бази досадашњих сазнања из области вакцинације трудница реално сагледа опасност и корист од вакцинације током гравидитета, узимајући у обзир ефекат вакцине и потенцијални ризик од природне инфекције на ток и исход саме трудноће.

УПОТРЕБА ЖИВИХ ВАКЦИНА У ТРУДНОЋИ

Живе вакцине садрже атенуисане вирусе или бактерије који се умножавају у организму примаоца. Због познатог тератогеног дејства неких вируса у трудноћи, као и теоријске могућности да се вирус пренесе на фетус, вакцине живих вируса, тзв. живе вирусне вакцине су контраиндиковане у трудноћи [5]. Ипак, и од овог правила постоје изузеци, којима ће се овај рад бавити.

Трудноћу не треба зачети месец дана после примене живе вирусне вакцине, колико траје виремичка вируса вакцине. Изузетак су вакцине која садрже вирус рубела, када овај размак треба да буде три месеца [2, 6]. Како су живе вакцине контраиндиковане у трудноћи, заштиту је могуће постићи применом стандардних имуноглобулина у превенцији морбила и рубеле и хиперимунског имуноглобулина у превенцији варицелe [3].

Вакцина BCG

Вакцина BCG је жива, атенуисана и лиофилизована вакцина од бактерија, у трудноћи је контраиндикована, иако нису забележене нежељне последице по фетус после вакцинације трудница овом вакцином [4, 5].

Вакцинација против деце парализе

Орална полио-вакцина живих вируса не препоручује се у трудноћи, иако до сада није забележен случај тератогеног дејства сојева вакцина полио-вируса. У земљама где се ова вакцина примењује и после 14. године живота, трудница изложена дивљем полио-вирусу, а која нема имунитет од вакцине, вакцинише се оралном полио-вакцином или инактивисаном полио-вакцином [2, 7]. Ово је нужно због тога што природна полио-инфекција у трудноћи има много тежи клинички ток него код жена које нису гравидне. Пренос дивљег полио-вируса кроз плаценту изазива обољење плода с клиничком сликом парализе или асептичног менингитиса и могућим смртним исходом код 50 посто болесника [1, 2].

У случају да трудница путује на територију где је ризик од инфекције дивљим полио-вирусом висок, а притом није била имунизована против полиомијелитиса, саветује се да прими две дозе вакцине (оралну или инактивисану), у размаку од једног месеца. Орална полио-вакцина се такође препоручује онда кад је неопходна хитна заштита труднице, док се у свим осталим случајевима препоручује инактивисана полио-вакцина [7]. Орална полио-вакцина се не сме применити имуносупримираним трудницама, као ни особама с којима је у контакту у кући.

Вакцинација против морбила, рубеле и паротитиса

Вирус рубела спада у вирусе с изразитим тератогеним потенцијалом. Учесталост спонтаних побачаја и превремених порођаја код труднице која оболи од рубеле, повећава се 2-4 пута. Ризик од конгениталног синдрома рубела, после клинички манифестне инфекције рубела код мајке током прва три месеца трудноће, износи 85 посто, а затим се нагло смањује, тако да на крају другог триместра износи 25 посто [8]. Смањена осетљивост фетуса на вирус рубела у другом триместру у вези је с развојем имунског одговора фетуса и повећа-

ног трансфера антитела IgG мајке [9]. Једна трећина деце с конгениталним синдромом рубела умире у периоду неонатуса. Значај конгениталног синдрома рубела је и у повременом хроничном излучивању вируса, као и преношењу на другу децу [10]. Ризик од инфекције фетуса после реинфекције вирусом рубела (код претходно вакцинисане жене или оне која је боловала од рубеле) износи 5 посто [11].

Гравидним женама које су оболеле од рубеле саветује се прекид трудноће. Потребно је серолошки потврдити свако обољење рубеле код труднице (најмање четвороструки пораст титра IgG у два узорка крви у размаку од две недеље, или налаз антитела против рубеле, класе IgM). Инфекцију фетуса могуће је потврдити тестом PCR у амнионској течности или крви фетуса, што је индиковано ако је сероконверзија мајке настала пре 18. недеље гестације. Ако је до инфекције труднице вирусом рубела дошло после 18. недеље, ризик је знатно мањи, па оваква дијагностика није нужна [12]. Ефекат пасивне заштите труднице која је експонирана вирусом рубела није сигуран [1].

Вакцина MMR (*Mobilis Rubella Parotitis vakcina*) се не препоручује у трудноћи, због бојазни од могућег тератогеног ефекта вируса вакцине, те развоја конгениталног синдрома рубела. Такође, ова вакцина се не сме применити код жене која планира да затрудни у наредна три месеца. У случају експозиције вирусом морбили, рубела или паротитиса, треба саветовати пасивну заштиту, уколико трудница нема природни или имунитет стечен вакцинисањем [6,13].

У неким земљама установљен је надзор над женама које су примиле вакцину *morbili rubella parotitis* (MMR) у току три месеца пре зачећа или у првом триместру трудноће. Резултати овог надгледања у САД су показали да је инфекција фетуса могућа, и то сојем вакцине рубела. Код приближно 1-2 посто новорођенчади, чије су мајке имунизоване у трудноћи вакцином MMR, настале су серолошки евидентне инфекције рубела, али без придружених аномалија на рођењу које би се могле приписати конгениталном синдрому рубела [14]. Доказана је могућност хроничне инфекције фетуса сојем вакцине рубела (RA 27-3), код детета које је на рођењу било без знакова конгениталног синдрома рубела, а чија мајка је у првом триместру трудноће примила вакцину [15]. Није забележен већи процент мртворођених беба, превремених порођаја или спонтаних абортуса код вакцинисаних трудница. Такође, нису уочене неке друге аномалије у већем проценту него код невакцинисаних трудница [11, 13, 14, 16, 17]. Податак о примењеној вакцини MMR у трудноћи није обавезан разлог за абортус. Ипак, коначну одлуку о томе доноси трудница и њен гинеколог [17].

Иако заушке немају тежи клинички ток у трудноћи него изван гравидитета, инфекција у првом триместру трудноће може довести до појаве конгениталних аномалија, а спонтани побачај настаје код око 27 посто оболелих трудница. Примена стандардних имуноглобулина не пружа сигурну заштиту од инфекције [1].

Инфекција труднице вирусом морбила у првом триместру обично доводи до спонтаног побачаја, а у

трећем триместру до превременог порођаја. Инфекција мајке вирусом морбили у последњем месецу доводи до рађања детета са знацима болести и тешким респирационим поремећајима, или се болест јавља касније. Уколико гравидна жена, која није прележала морбиле или је серонегативна у том погледу, дође у контакт с вирусом морбила, треба применити пасивну заштиту стандардним имуноглобулином одмах, а најкасније у току шест дана од експозиције, у дози 0,25 mL на kg тежине тела, сем ако је имуносупримирана, када се примењује двострука доза [1].

Вакцинација против овчјих богиња

Вирус овчјих богиња је 1975. године сврстан у тератогене инфективне агенсе. Инфекција овим вирусом у трудноћи може изазвати конгенитални синдром варицела који се манифестује тешким оштећењем локомоторног апарата и мозга фетуса (1-10 посто). Ризик од развоја конгениталног синдрома варицела постоји само у првом триместру и то само после примоеинфекције (не после херпеса зостера). Инфекција вирусом варицела зостер (VZV) у гравидитету може изазвати спонтани побачај или превремени порођај. Иако до сада није запажено да трудноћа чини ову инфекцију тежом, треба имати у виду да је појава компликација типа енцефалитиса и пнеумоније 25 пута чешћа код одраслих особа него код деце. Учесталост варицеле у трудноћи се процењује 1-5 оболевања на 100 000 гравидних жена [1].

Вакцина против овчјих богиња је жива атенуисана вакцина која се примењује у малом броју земаља. Жива вакцина против овчјих богиња је контраиндикована у трудноћи, а после примене вакцине против варицеле, трудноћу треба избегавати у наредна три месеца [2, 4].

У случају експозиције вирусом варицеле, трудницама је неопходно пружити пасивну заштиту применом специфичног хиперимунског гамаглобулина. Мајка која оболи од варицеле у интервалу од пет дана пре порођаја и два дана после порођаја, не може пренети заштитна антитела плоду, услед чега се развија варицела неонатуса, која је леталитета до 30 посто. У том случају, новорођенче треба изоловати и применити 125 јединица имуноглобулина варицела-зостер, интрамускуларно [1, 3, 13]. Уколико после експозиције труднице вирусом варицеле постоји могућност серолошког тестирања и резултати се могу добити у року од 96 сати, треба сачекати резултате и заштити само оне труднице које су без имунитета. Пасивна заштита трудница подразумева примену имуноглобулина варицела-зостер (625 јединица), интрамускуларно, у току 96 сати од експозиције. Ако је трудница у тежем облику инфекције варицеле, треба размотрити примену ацикловира (Zovirax, 800 mg, per os, 4 пута дневно или 10 mg, интравенски, на сваких осам сати, током пет дана). Овај лек се сматра безбедним за примену у трудноћи [13].

Вакцинација против жуте грознице

Вакцина против жуте грознице је вакцина живих вируса и контраиндикована је у трудноћи, иако до сада није забележен ниједан случај нежељених дејстава на

плод. Вакцина се примењује код трудница само ако је ризик од природне инфекције висок, као што је путовање у пределе у којима је ова болест ендемска [7, 18]. Сматра се да вакцину треба применити трудници која путује у такве земље, јер су последице природне инфекције веома тешке. Уколико је то неопходно, вакцину треба применити у другом и трећем триместру трудноће [2, 7, 19].

Вакцинација против великих богиња

Светска здравствена организација је званично прогласила ерадикацију великих богиња у месецу мају 1980. године. Последњи болесник од великих богиња забележен је 1977. године у Сомалији. Вакцина против великих богиња спада у живе вакцине и садржи атенуисани сој вируса вакцинија. Рутинска вакцинација против овог тешког заразног обољења (леталитет до 30 посто) престала је осамдесетих година двадесетог века у свим земљама света [20].

Страх од овог вируса још увек постоји, јер се вирус вариоле убраја у потенцијално биолошко оружје [21]. У случају евентуалне експозиције вирусом великих богиња, нужно је вакцинисати и труднице, јер је природна инфекција код трудница тежег тока и већег леталитета него код жена које нису трудне. Сматра се да је ризик од инфекције фетуса вирусом вакцинија низак [20]. У епидемији великих богиња 1972. године у Београду, вакцинисан је један број трудница. Код велике већине трудница, вакцинисаних у првом триместру, извршен је намеран прекид трудноће [22]. Надзор над вакцинисаним трудницама показао је повећан број превремених порођаја и спонтаних побачаја у односу на невакцинисане труднице [22, 23]. Није забележен повећан број конгениталних малформација међу децом вакцинисаних трудница [22, 24].

УПОТРЕБА ИНАКТИВИСАНИХ ВАКЦИНА У ТРУДНОЋИ

Није познато да је примена мртвих вакцина и токсоида у трудноћи штетна, било за мајку или њен плод. Примена ових вакцина у трудноћи је индикована увек кад постоји повећан ризик од природне инфекције вакцинама - превентабилним агенсима, а која може имати озбиљне последице [2, 3]. Неки лекари вакцинишу труднице само у другом и трећем триместру трудноће. Резултати досадашњих истраживања су показали да нема опасности уколико се трудница вакцинише у првом триместру трудноће, када постоји ризик од природне инфекције. То се, пре свега, односи на вакцинацију против дифтерије и тетануса, хепатитиса В и инфлуенце [2, 6, 25, 26].

Вакцинација против дифтерије

Вакцина против дифтерије садржи токсид дифтерије и примењује се у комбинованим вакцинама које садрже тетанусни токсид и мртве бактерије пертусиса: дифтерија-тетанус-перитус (DTP), дифтерија-тетанус токсид (DT), токсид против дифтерије и тетануса за децу старију од 7 година (Td). У нашој земљи, вакцина против дифтерије се примењује до навршене 14. године живота, а обухват популације овом вакцином у последњих неколико година је висок. Ову вакцину је

могуће применити у трудноћи само онда када је велики ризик од дифтерије, на пример, при путовању у ендемска подручја или земље у којима су актуелне епидемије дифтерије [4].

Вакцинација против тетануса

Имунизацију трудница је први пут предложио Рамон још 1927. године, у циљу превенције тетануса новорођенчета. Масовна имунизација трудница у неразвијеним земљама се показала као безбедна и ефикасна мера у превенцији тетануса новорођенчета [2, 27]. У САД, комбиновани токсод дифтерија-тетанус рутински се препоручује трудницама, које нису завршиле примену примарног низа вакцина или којима треба додатна доза. Раније вакцинисана трудница која није примила вакцину *Td* у последњих десет година, треба да прими једну додатну дозу ове вакцине. Труднице које нису имунизоване овом вакцином или нису употпуниле серију вакцина треба да је заврше у трудноћи. У случају повреде, препоручује се вакцинација невакцинисаних трудница тетанусном вакцином [3, 28].

Светска здравствена организација данас препоручује примену вакцине против тетануса невакцинисаној трудници у било којој недељи или месецу трудноће, нарочито у ситуацији где се очекују нехигијенски услови при порођају, па је ризик од тетануса новорођенчета и у пуерперијуму висок. Невакцинисаној трудници дају се две дозе вакцине у размаку од месец дана, а бустер-доза се примењује годину дана после обављене вакцинације [4]. Ризик од компликација по исход трудноће и здравље будуће бебе после примене ове вакцине није већи него код невакцинисаних трудница. Сматра се да трудници која је користила пет доза вакцине није потребна додатна доза. У нашој земљи, уредно имунизоване жене до осамнаесте године добију седам доза вакцине, па им није потребна додатна доза у трудноћи [28].

Вакцинација против грипа

Пандемије грипа у прошлости биле су праћене повећаном смртношћу трудница, посебно оних код којих је постојало и пратеће хронично обољење. Грип у трудноћи повећава учесталост спонтаних побачаја, погоршава ток хроничних обољења трудница и повећава укупан број хоспитализација. Инфекција вирусом грипа у првом триместру трудноће повећава ризик од настанка конгениталних аномалија фетуса (спина бифида, хидроцефалус, аненцефалија) [1, 29]. Вакцина против грипа се за сада не препоручује у првом триместру, због тога што су у овом периоду чести спонтани побачаји, па се избегава било какав непотребни спољни утицај на трудноћу. Међутим, ако је трудница у високом ризику од компликација после природног грипа (хронична обољења), њој се вакцина може дати у било ком периоду трудноће. Вакцина примењена у трећем триместру штитиће и новорођенче у првих неколико месеци његовог живота [30, 31]. Студија у којој је проучаван ризик по фетус после имунизације 2000 трудница против грипа, није показала било какве нежељене последице по мајку или плод [5, 32]. Вакцине против грипа, тетануса и дифтерије, једине су вакцине одобрене за рутинску употребу код трудница у САД [33].

Вакцинација против хепатитиса В

Вакцина против хепатитиса В, добијена методом генетског инжињеринга на гљивицама квасца, нежива је вакцина која је безбедна за труднице. Примена ове вакцине препоручује се трудницама које су у ризику од инфекције вирусом хепатитиса В, и то у следећим случајевима: 1) трудница, чији је члан породице хронични носилац хепатитиса В површног антигена (*HbsAg*); 2) сексуална активност с партнером који је *HbsAg* позитиван; 3) трудница која свакодневно долази у контакт с контаминисаним иглама, инструментима или *HbsAg* плус крвљу; 4) трудница која путује или планира порођај у хиперендемским подручјима [2, 7]; 5) трудница наркоман [3]. С обзиром да инфекција хепатитисом В може имати тежак клинички облик у трудноћи и довести до хроничне инфекције новорођенчета, трудноћа и лактација не представљају контраиндикације за примену ове вакцине [5]. Савремена имунопрофилактика трудница против хепатитиса В подразумева примену вакцина које у себи не садрже тиомерсал [33].

ОСТАЛЕ ИНАКТИВИСАНЕ ВАКЦИНЕ

Вакцинација против хепатитиса А

Безбедност вакцинације против хепатитиса А у трудноћи још увек није тачно утврђена [5]. Вакцина против хепатитиса А је мртва вакцина која се може применити трудници само уколико путује у земље где је ризик од ове инфекције висок или уколико је експонирана вирусом хепатитиса А у својој непосредној околини (на пример, у епидемији) [5, 7]. Могућа је пасивна заштита применом стандардних имуноглобулина, или комбинована активна и пасивна заштита [2, 4, 7].

Вакцинација против инфекција изазваних менингококом

Вакцина против менингокне инфекције је мртва вакцина односно вакцина мртвих бактерија која садржи антигене полисахарида капсуле менингокока, групе А, С, У и W 135. Мишљење о безбедности ове вакцине у трудноћи су подељена. Амерички саветодавни комитет за вакцинацију (*ACIP*) и Центар за контролу и превенцију болести у САД (*CDC*) препоручују примену конјуговане бивалентне вакцине у трудноћи, која садржи антиген полисахарида, групе А и С. Досадашња научна сазнања о безбедности ове вакцине говоре да је она високо ефикасна и безбедна у трудноћи. Трудноћа не представља контраиндикацију за примену ове вакцине у случају путовања у земље где је менингококни менингитис ендемичан, као и у случају епидемије (најпре треба размотрити могућност хемиофилактиксе) [4, 5, 7].

Вакцинација против беснила

Трудноћа не представља контраиндикацију за постекспозициону профилаксу беснила (вакцина и хиперимунски имуноглобулин), како због последица природне инфекције, тако и због чињенице да до сада нису забележене ненормалности фетуса после примене ове вакцине у трудноћи [4].

ВАКЦИНАЦИЈА ОСОБА У КОНТАКТУ С ТРУДНИЦОМ

Вакцинација особа у контакту с трудницом, како живим тако и мртвим вакцинама, не представља значајну опасност за труднице и њихов плод, уколико трудница није знатно имунодефицијентна [3, 5]. Трудноћа мајке није контраиндикација за примену вакцине против варицеле њеном детету. Лица које се вакцинишу против морбила, рубеле и паротитиса излучују ове вирусе у спољњу средину, али они немају такав потенцијал да инфицирају особе контактом. Вакцина MMR се може дати деци труднице, без бојазни да ће доћи до преношења вируса вакцине на мајку [3, 6]. За сада није доказана потенцијална опасност од ширења соја полиовируса вакцине од вакцинисаног детета на трудницу, па се вакцина орална полио-вакцина (OPV) може безбедно применити и у овом случају. Међутим, OPV је једина вакцина која се не сме применити код особа у контактима у кући са знатно имунокомпромитованом трудницом [2, 6].

ВАКЦИНАЦИЈА ЖЕНА У ПЕРИОДУ ЛАКТАЦИЈЕ

Дојење не представља изричиту контраиндикацију ни за једну вакцину, мада је доказано да се неки живи вируси вакцине могу излучити у мајчином млеку [2, 34]. Пример за то је вирус вакцине рубела, који је, иако се налази у хуманом млеку, изазвао само асимптомску инфекцију плода, што је до сада забележено и описано у само два случаја [34-37]. Није познато да ли се вирус вакцине паротитиса, морбила и варицеле излучује хуманим млеком. Постоје препоруке за примену вакцине против жуте грознице и вакцине OPV женама које доје, онда када је то индиковано. Мртве вакцине се не размножавају у организму дојиље, па се сматра да не представљају никакву опасност за плод [2].

ЛИТЕРАТУРА

- Bujko M, Šulović V: Virusi i trudnoća. Medicinska knjiga, Beograd 1990;10-129.
- Watson CJ, Georges P. General Immunization Practices. In: Stanley Plotkin (ed). Vaccines. Third ed. Saunders 1999;62-7.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Immunization during pregnancy. Technical Bulletin, October 1991;160:1-5.
- Nešić Z, Prostran M, Vučković S, Stojanović R, Todorović Z, Matić I. Primenjena vakcina i serumu u trudnoći i laktaciji. Acta Infectol Yugoslav 2001;6:215-23.
- U.S. Dept of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for vaccinating pregnant women abstracted from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). October 1998 Available from: <http://immunize.org/genr.d/pregguid.htm>.
- Advisory Committee on Immunization Practices: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions recommendations. 1996. MMWR 45 (RR-12); 1-35.
- Centers for Disease Control and Prevention: Pregnancy, Breast Feeding, and Travel. Health Information for International Travel, 1999-2000. Available from: <http://www.cdc.gov/travel/destination.htm>.
- Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982;2:781-5.
- Department of Anatomy and Histology. University of Sydney. Australia: Congenital rubella. Teratology 1998;58(1):13-23.
- Sheridan E, Aitken C, Jeffries D, Hird M, Thayalasekaran P. Congenital rubella syndrome: a risk in immigrant populations. Lancet 2002;359(9307):674-5.
- Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay MEB: Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. Commun Dis Rep 1991;1:57-9.
- Marret H, Golfier F, Di Maio M, Champion F, Attia-Sobol J, Raudrant D. Rubella in pregnancy. Management and prevention. Presse Med 1999;28(38):2117-22.
- Ely JW, Yankowitz J, Bowdler N. Evaluation of Pregnant Women Exposed to Respiratory Viruses. American Family Physician. (Serial on line) 2000 May 15 Available from: <http://www.aafp.org/afp/20000515/3073ph.html>
- Advisory Committee on Immunization Practices: Measles, Mumps, and Rubella - Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 1998;47 (RR-8):1-57.
- Hofmann J, Kortung M, Pustowoit B, Faber R, Piskazek U, Liebert UG. Persistent fetal rubella vaccine virus infection following inadvertent vaccination during early pregnancy. J Med Virol 2000;61(1):155-8.
- Centers for Disease Control, U.S. Dept of Health and Human Services. Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1988. MMWR 1989;38:289-93.
- Centers for Disease Control and Prevention: Current Trends Rubella vaccination during pregnancy - United States, 1971-1985. 1986;35(17):275-6,281-4.
- Petrović R. Imunizacije. V izdanje. Velarta, Beograd 2000;53-7.
- Radulović T, Djerković V, Antić A, Petrović M. Stručno metodološko uputstvo o sprovođenju programa imunizacije stanovništva protiv određenih zaraznih bolesti na teritoriji grada Beograda u 1999 godini, Bilten GZZZ, Beograd 1999;2:14-53.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001. MMWR 2001;50(No. RR-10)[1-22].
- Henderson DA, Inglesby TV et al. Smallpox as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. J Am Med Assoc 1999;281(22):2127-37.
- Ilić V, Gligic A. Antivarioločna vakcinacija trudnica i novorođenčadi. Izabrani materijal sa Jugoslovenskog simpozijuma «Variola u Jugoslaviji 1972 godine», Primošten 1973;372-5.
- Djukić-Tadić M, Stojković Lj, Petronijević A, Cvetković M. Tok i ishod trudnoće u žena vakcinisanih antivirusnom vakcinom za vreme epidemije velikih boginja. Zbornik radova na «Simpozijumu o suzbijanju variole na području Beograda», Beograd 1972;307-11.
- Mladenović D, Šulović V, Radić J, Jovanović R: Mere prevencije i prethodna iskustva u zaštiti trudnih žena i porodilja u toku epidemije variole u Beogradu. Zbornik radova na «Simpozijumu o suzbijanju variole na području Beograda», Beograd 1972;88-90.
- Centers for Disease Control and Prevention: General Recommendations on Immunization: Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1994;43(RR-01);1-38.
- Adkins SB. Practical Therapeutics Immunizations: Current Recommendations. Am Family Physic 1997;56(3):224-88.
- Ajjan N, Triau R. The tetanus toxoid: a perfectly reliable vaccine. Proceedings of the 8th Conference on tetanus. Rome-Milan, 1989;239-41.
- Radulović T. Zaštita protiv tetanusa. Zbornik radova na seminaru o imunizacijama, Kotor 1999;61-4.
- Prevention and Control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. Morb. Mortal. Wkly. Rep. MMWR 1996;45:1-24.
- Neuzil, Maletic K, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of Influenza on Acute Cardiopulmonary Hospitalizations in Pregnant Women. Am J Epidemiol 1998;148(11):1094-102.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. Fifth Edition, Baltimore: Williams and Wilkins 1998;1075-6.
- Kilbourne E, Arden N. Inactivated Influenza Vaccines. In: Stanley Plotkin (ed). Vaccines. Third Edition. Saunders 1999;531-46.
- American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. In: Pickering LK (ed). 2000 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: Am Acad Pediatr 2000;55-6.
- Buimovici-Klein E et al. Isolation of rubella virus in milk after postpartum immunization. J Pediatr 1977;91:939-41.
- Losonsky G et al. Effect of immunization against rubella on lactation products. I. Development and characterization of specific immunologic reactivity in breast milk. J Infect Dis 1982;145:654-60.
- Landes RD et al. Neonatal rubella following postpartum maternal immunization. J Pediatr 1980;97:465-7.
- Bass JW, Landes RD. Neonatal rubella following maternal immunization. Reply. J Pediatr 1981;98:668-9.

SNEŽANA MEDIĆ-STOJANAC

22320 Indjija, Lastina 66

Tel.: 022 52-424; 022 610 511, lokal 108

e-mail: sneezaa@ptt.yu

ТЕРАПИЈА ЗАМЕНОМ ФУНКЦИЈЕ БУБРЕГУ У БУДУЋНОСТИ

Амира ПЕЦО-АНТИЋ

Дечја универзитетска клиника, Београд

КЉУЧНЕ РЕЧИ: Уколико занемаримо опасност од великих ратова или елементарних катастрофа које би могле да униште цивилизацијска достигнућа човека, онда се можемо надати да је управо трећи миленијум време у којем се може остварити идеална терапија заменом функције бубрегу. Она треба да замењује све изгубљене функције болесних бубрега, а да при томе не оштећује нормалне функције других органа, и да је, из медицинских и економских разлога, примењива на све болеснике с терминалном инсуфицијенцијом бубрега. Будућност хроничне хемодијализе јесте: а) њена потпуна аутоматизација; б) висока биокомпатибилност мембрана за дијализу које ће савршено опонашати функцију ендотела крвних судова; в) екстракорпорални биоартефицијални бубрег с ћелијама тубула, које ће се производити применом генетског инжењеринга; г) продужење трајања хемодијализе на свакодневну цикличну-ноћну дијализу; и г) потпуна супституција витаминским и другим (хормонским) потребним додацима. Даље перспективе перитонеумске дијализе обухватају њену потпуну аутоматизацију, примену савреног мониторинга дијализе, бољи избор биокомпатибилних перитонеумских раствора, ранији и постепенији почетак, ефикаснију заштиту од компликација и боље њихово лечење. Недостаци алотрансплантације, укључујући опортунистичке инфекције, ризик од малигнитета и хроничног одбацивања бубрега, као и све већа потреба за донацијом органа, захтевају примену нових метода лечења, од којих је с највећом перспективом толеранција трансплантације, као нови начин сузбијања одбацивања графта, и ксенотрансплантација у циљу обезбеђења универзалног даваоца бубрега. Мада су индуктивни протоколи толеранције трансплантације још увек у експерименталној фази, реално се може очекивати да ће се у трећем миленијуму постићи да имунолошки систем осигурава заштиту од патогених агенаса, а да при томе не одбацује алотрансплантат. То ће сигурно бити најбољи метод лечења терминалне инсуфицијенције бубрега.

Кључне речи: хемодијализа, перитонеумска дијализа, ксенотрансплантација. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Да бисмо говорили о терапији заменом функције бубрегу у будућности, добро је да се подсетимо да је њена примена почела тек половином прошлог века [1]. Кратак историјски преглед развоја терапија заменом функције бубрегу, приказан у табели 1, пружа реалну основу да очекујемо бар исто тако брз, ако не и много бржи, развој у будућности.

Уколико занемаримо опасност од великих ратова или елементарних катастрофа, које би могле да униште цивилизацијска достигнућа човека, онда се можемо надати да је управо трећи миленијум време у којем ће наука претечи људску машту. Реално би било да се у том времену оствари идеална терапија заменом функције бубрегу, која замењује све изгубљене функције болесних бубрега, а да при томе не оштећује нормалне функције других органа и да је, из медицинских и економских разлога, примењива на све болеснике с терминалном инсуфицијенцијом бубрега.

Према статистичким подацима, у свету данас живи, захваљујући терапији заменом функције бубрегу, око милион болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега [2]. Просечан годишњи број нових болесника се процењује на 100-250 у милион целокупне популације [2]. Временом се старосни профил болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега све више померао према најмлађем и најстаријем добу, а терапијски принцип одржања у животу заменили су напори за квалитетном рехабилитацијом ових болесника.

Циљ овог рада јесте да укаже на перспективу развоја терапија заменом функције бубрегу у ближој и даљој будућности.

Хемодијализа

Хемодијализа је данас најчешће примењивана терапија заменом функције бубрегу. Мада је омогућила продужење живота болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега за више од 20 година, још увек је морталитет ових болесника око 35 пута већи него морталитет одговарајућих старосних група опште популације. Осим тога, висок степен морбидитета и незавидан квалитет живота већине дијализованих болесника, захтевају унапређење овог метода - терапије заменом функције бубрегу. Савремени правци развоја хемодијализе [3, 4] су усмерени ка (а) побољшању прочишћавања крви применом адсорпције, уз конвекцију и дифузију, (б) бољој процени дозе (адекватности) дијализе помоћу крвних или дијализатних биосензора, (в) побољшању биокомпатибилности мембрана за дијализу, уз примену веома "чистог" дијализата, и (г) терапијским антиоксидационим поступцима. У том циљу, већ је учињен корак напред.

Хемо(дија)филтрација "on line" представља најбољи савремени хемокомпатибилни систем за екстракорпоралну филтрацију крви, у којој комбинација конвекционог и дифузионог транспорта обезбеђује висок клиренс великих, средњих и малих уремијских токсина, чиме се смањују компликације дуго-

трајне дијализе [5, 6]. Примена регулисане велике ултрафилтрације, уз могућност истовремене супституције инфузионом течносту која се припрема “*on line*” из ултрафилтратата савршено чисто (“*ultra pure*”), смањује акутне компликације у току дијализе [7].

Надгледање (мониторинг) “*on line*” помоћу дијализатних биосензора користи чињеницу да је код високог конвекционог транспорта (хемодифилтрације) ултрафилтрат огледало плазме, па мерење промена концентрација уреје и кондуктивитета ултрафилтратата омогућава да се (помоћу одговарајућих алгоритама) израчунају промене концентрације уреје, електролита и ацидитет у плазми [8]. Усавршени математички модел кинетике уреје омогућује предвиђање појаве постдијализног “феномена ребоунд”, као и израчунавање ефективне дозе дијализе (Kt/V уреје), укључујући и рееквilibријум после дијализе [9]. Захваљујући овим подацима могуће је регулисање јачине (дозе) “*feed back*” дијализе, тако да она буде ефикасна али постепена и блага, па су њене акутне (кардиоваскуларне и неуролошке) компликације сведене на минимум. Очекује се да се Kt/V , као маркер детоксикације, примени не само за уреју, него и за уремијске токсине веће молекулске тежине, као што је, на пример, микроглобулин бета-два [9]. Врло брзо ће бити могуће да се помоћу одговарајућих биосензора “*on line*” мери и концентрација креатинина у плазми, што ће послужити за бољу процену масе мишића, стања ухрањености и “суве” тежине тела дијализованих болесника.

Савремена експериментална и клиничка испитивања све више пружају доказе да су дуготрајне клиничке секвеле хроничне хемодијализе, попут кардиоваскуларних болести, малнутриције и анемије, бар делом последица понављаних, акутних инфламационих одговора, који настају код дијализованих болесника у контакту с биоинкомпатибилним системом дијализе (мембране, бактеријски и други контаминанти течности за дијализу) [10]. У циљу побољшања биокомпатибилности система дијализе усавршавају се (а) нови високо биокомпатибилни модели мембрана за дијализу, с додатком витамина Е, што омогућава дифузију, адсорпцију или велики конвекциони транспорт, и смањује стварање слободних радикала кисеоника; (б) методи пурификације ултрафилтратата или плазме филтрима с активним угљем или смолама; и (в) антиоксидациони поступци додавањем витамина С и липозома (хемолипидализа) у течност за дијализу ради уклањања хидрофобних супстанција и токсина који су везани за протеине [4, 11].

Блиска будућност хемодијализе јесте примена екстракорпоралних биоартефицијалних тубула бубрега израђених од културе живих прогениторских ћелија тубула (најизгледније, од свињских), које у полимерном супстрату развијају структуру и функцију тубула бубрега [12]. Када се биоартефицијални тубули бубрега функционално повежу с хемо(диа)филтрима, добија се екстракорпорални биоартефицијални бубрег, који у уремијском медијуму осигурава филтрациону, реадсорпциону, метаболичку и ендокрину активност тубула бубрега, што је већ доказано у прели-

минарним експерименталним испитивањима код уремичних паса [13]. Реално је очекивати да ће у следећој деценији континуирана примена биоартефицијалног бубрега значајно унапредити лечење акутне инсуфицијенције бубрега [13].

Даља будућност хроничне хемодијализе је (а) њена потпуна аутоматизација, (б) висока биокомпатибилност мембрана за дијализу, које ће савршено опонашати функцију ендотела крвних судова, (в) екстракорпорални биоартефицијални бубрег чије ће се ћелије тубула производити применом генетског инжињеринга, (г) продужено трајање хемодијализе на свакодневну циклично-ноћну дијализу, (д) безболно аутоматско прикључивање на протезе васкуларног приступа, и (е) потпуна супституција (витамини и друго).

Перитонеумска дијализа

У току последњих 25 година постигнут је велики напредак у перитонеумској дијализи који се огледа у приближно једнаком, или чак бољем, преживљавању појединих категорија уремичних болесника у односу на болеснике који се лече хемодијализом. Данас добро разумијемо физиологију перитонеумске мембране, патофизиологију њених оштећења и значај одговарајуће прескрипције за уклањање течности и ток-

ТАБЕЛА 1: Историјски развој

Временски период	Заслужне личности	Догађај везан за развој ТЗБФ
1744-1745.	Hales S.	Први опис перитонеумске лаваже која ће се касније користити за перитонеумску дијализу
1861.	Graham T.	Увео назив дијализа за дифузију кристалних супстанција кроз семипермеабилну мембрану и предвидео њену примену у медицини.
1913.	Abel J.	Први “вештачки” бубрег, коришћен за хемодијализу животиња
1923.	Ginter G.	Концепт интермитентне перитонеумске дијализе код људи
1924.	Haas G.	Покушај хемодијализе човека
1943	Kalf J. и Berk H.	Технички усавршили дијализатор (ротациони дијализатор) и остварили прву успешну, континуирану (26 дана) примену хемодијализе уремичног болесника
1946.	Frank H, Seligman A. и Fine J.	Успешна континуирана перитонеумска дијализа код болесника с акутном инсуфицијенцијом бубрега
1959-1960.	Ruben R. и Doolan P.	Хронична интермитентна перитонеумска дијализа у трајању од шест месеци
1960.	Scribner B.	Шант AV - васкуларни приступ за дијализу
1960.	“Seattle dijaliza”	Покушај успешног спровођења хроничне дијализе
196.	Brescia M, Cimino J, Appel K и Hurwich B.	Фистула AV као стални васкуларни приступ за хемодијализу
1967.	Brull L.	Хемодифилтрација
1967-1968.	Mancrief J, Popovich R.	Континуирана амбулаторна перитонеумска дијализа (CAPD)
1981.	Diaz-Buxo J, Walker P, Farmer C.	Континуирана циклична перитонеумска дијализа (CCPD)

сичних материја из тела болесника. Даље преспективе усавршавања перитонеумске дијализе ће обухватити њену потпуну аутоматизацију, примену савршеног надгледања (мониторинг) дијализе, бољи избор биокompatibilних раствора, ранији и постепенији почетак перитонеумске дијализе, ефикаснију заштиту од компликација и боље њихово лечење [14].

Трансилантација бубрега

Са становишта трајања и квалитета живота болесника с терминалном инсуфицијенцијом бубрега, данас трансплантација бубрега представља најбољи начин замене изгубљене функције бубрега. Напредак у типизацији ткива, клиничком надгледању и снажној имуносупресији учинили су да је алотрансплантација сигуран метод замене изгубљене нативне функције бубрега. Међутим, опортунистичке инфекције, ризик од малигнитета и хроничног одбацивања бубрега, као и све већа потреба за донацијом органа, траже боље методе лечења, од којих највећу перспективу пружа трансплантациона толеранција, као нов начин сузбијања одбацивања графта, и ксенотрансплантација у циљу обезбеђења универзалног даваоца бубрега.

Трансилантациона толеранција подразумева неододређено преживљавање алогرافта без имуносупресивне терапије [15]. "Толерантни" прималац не реагује на антигене донора, али поседује нормалну реактивност на вакцинаске или штетне, патогене антигене. "Толерантни" прималац не одбацује трансплантисани орган и тиме повећава шансу да другим болесницима с терминалном инсуфицијенцијом бубрега буде трансплантисан кадаверични бубрег.

Трансплантациона толеранција је по својој природи периферна, екстратимусна, и може се постићи (а) делецијом клона, тј. апоптозом алореактивне популације ћелија *T*, (б) анергијом, тј. инактивацијом алореактивних лимфоцита *T*, (в) супресијом путем стварања супресорних ћелија које блокирају пролиферацију лимфоцита *T* и (г) имунском девијацијом која подразумева диференцијацију алореактивних лимфоцита *T* у безопасни фенотип. У развоју трансплантационе толеранције примењују се различити поступци: краткотрајна, периоперациона примена антитела против ћелија *T* [16, 17], примена пептида који припадају класи главних хистокомпатибилних антигена донора [18], донор-специфичне трансфузије крви или коштане сржи [19, 20] и/или молекула који блокирају интерреакцију ћелија што носе антиген (антиген-презентујуће ћелије) и одговарајућих лимфоцита *T* [21].

Резултати експерименталних испитивања на животињама, код којих су извршене селективне делеције гена цитокина, показали су да интерлеукин *IL-2* и интерферон *Y* нису, како се до сада сматрало, неопходни за одбацивање алогеног графта, али је зато активација лимфоцита *T* предуслов за развој трансплантационе толеранције која настаје путем апоптозе и/или делецијом алореактивних лимфоцита *T* [15, 22]. Другим речима, *IL-2* и интерферон *Y* стимулишу ћелије *T* ка сопственој деструкцији. Ова сазнања знатно мењају класичну схему лечења болесника ко-

јима је орган трансплантисан, јер циклоспорин *A* (*Neoral*) и такролимус, ометајући стварање *IL-2* и интерферона *Y*, спречавају настанак донор-специфичне толеранције, па су с тог становишта неприхватљиви за будуће протоколе посттрансплантационог лечења [15, 22]. Индукција трансплантационе толеранције је успешно извршена на мишевима с трансплантисаним срцем, код којих је доказано да *CTLA4 Ig* и *CD40* подстичу апоптозу и спречавају раст нових *T*-алореакционих ћелија, дозвољавајући тако преживљавање графта без употребе класичне имуносупресивне терапије [23]. Искуства у клиничкој пракси још увек су мала, али охрабрујућих резултата.

Ксенотрансилантација

Познато је да око 4000 људи у свету умире сваке године чекајући да им хумани орган буде трансплантисан. Шира примена трансплантације органа код људи може се остварити путем трансплантације животињских органа људима, тј. путем ксенотрансплантације [24]. Мада су, с генетског становишта, високи нехумани примати (познати као човеколики мајмуни) најприхватљивији као потенцијални донори за ксенотрансплантацију, најизгледније је, ипак, из више разлога, да то место заузму свиње. Први је - могућност узгоја свиња, чиме се обезбеђује велика количина потребних органа; други - органи свиње могу достићи величину органа који су прихватљиви за трансплантацију код одраслих људи; и трећи - ризик преношења леталних инфекција вирусима од свиња много је мањи него од примата. Користећи достигнућа генетског инжењеринга, вероватно ће у будућности бити могуће да се трансплантисани органи свиње имунолошки не разликују од људских органа [24].

Имунолошки проблеми ксенотрансплантације се испољавају путем одбацивања ксенографта. Међу многобројним антигенима ксенографта најважнији је *Galal-3Gal* (шећер код нижих сисара). Реакције одбацивања су следеће: перакутна, која настаје у првим сатима после трансплантације; акутна, која настаје у првим данима и недељама; и хронична, која настаје касније. За већину од њих се називу решења, што даје наду да ће ксенотрансплантација бити могућа већ у овом веку. Превенција хиперакутног одбацивања се може постићи спречавањем везивања антитела за графт, или инхибицијом активације комплемента. Прво се постиже екстракорпоралном деплецијом ксенореактивних антитела перфузијом крви, или сепарацијом плазме помоћу имуноадсорбената који садрже *Galal-3Gal*, односно путем генетског инжењеринга којим се донору снижава ниво експресије антигена. Инхибиција комплемента се може изазвати на више начина, укључујући примену различитих агенса примаоцу или употребом органа од трансгенских животиња, које на површини својих ћелија експримирају хумане протеине што инхибишу реакцију комплемента [25]. Могућност обуздавања акутног одбацивања ксенографта се назива у (а) генетском инжењерингу путем којег трансплантисани ксенографт експримише хумане регулационе протеине, односно смањује експресију својих антигена, и у (б)

развоју трансплантационе толеранције. Развој имунолошке толеранције је главни начин спречавања хроничног одбацивања ксенографта.

Остали проблеми ксенотрансплантације су: мања функција животињског у односу на хумани бубрег, што ће захтевати регулисану супституциону терапију; етички проблеми и нарочито; опасност ширења нових инфекција - зооноза, не само на особе с трансплантисаним органом, него и на ширу, здраву популацију.

ЗАКЉУЧАК

Брз развој науке, технологије и био-инжењеринга и њихова примена на подручје дијализе добра су основа у очекивању да ће дијализа у трећем миленијуму бити ефикасна и комфорна замена функције бубрега.

С имунолошког становишта, ксенотрансплантација је блиска будућност за превазилажење недостатка хуманих органа за трансплантацију. На решење чекају остали проблеми које ксенотрансплантација повлачи за собом, од етичких до опасности од ширења нових болести (зооноза) на људску популацију.

Мада су индукциони протоколи трансплантационе толеранције још увек у експерименталној фази, реално се може очекивати да ће се у трећем миленијуму постићи да имунолошки систем осигурава заштиту од патогених агенаса, а да при томе не одбацује алотрансплантат. То ће сигурно бити најбољи метод лечења терминалне инсуфицијенције бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drukker W. Haemodialysis. A historic review. In: Maker JF (Ed). Replacement of Renal Function by Dialysis. 3rd ed. Kluwer Academic 1989;3-86;475-515.
2. La Greca G, Klinkmann H, Valderrabano F, Zucchelli P. From pathophysiology to clinical hemodialysis at the beginning of the next millennium. Introduction. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):1-2.
3. Funck-Brentano JL, Druke T, Man NK, Zingraff J. The future of hemodialysis in the adult. *Bull Acad Natl Med* 1991;175:1033-42.
4. Akizawa T, Kinugasa E, Koiwa F, Kohjiro S, Ideura T. Dialysis membranes in the year 2000: performance and biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 8):16-9.
5. Luis Martinez de Francisco A, Ghezzi PM, Brendolan A, Fiorini F, La Greca G, Ronco C et al. Hemodiafiltration with online regeneration of the ultrafiltrate. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):66-71.
6. Canaud B, Leray-Moragues H, Bosc Y, Leblanc M. Ultrafiltration and convective-based dialysis modalities-new trends and application for renal replacement therapy in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplantation* 1999;14(Suppl 3):98-105.
7. Locatelli F, Manzoni C, Di Filippo S, Andrucci S. On line monitoring and convective treatment modalities: short-term advantages. *Nephrol Dial Transplantation* 1999;14(Suppl 3):92-7.
8. Arrigo G, Beltrame A, Colasanti G. Adequacy in hemodialysis: New concepts derived from online urea monitoring. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):41-6.
9. Santoro A, Tetra C, Mandolfo S et al. On-line urea kinetics in hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1084-92.
10. Pertosa G, Grandullano G, Gesualdo L. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):104-1.
11. Wratten ML, Tetra C, Ursini F, Sevanian A. Oxidant stress in hemodialysis: Prevention and treatment strategies. *Kidney Int* 2000;58(Suppl 76):126-32.
12. Sraer JD. The mission of nephrology department in the year 2000. *Bull Acad Natl Med* 1999;183:87-94.
13. Humes HD, MacKay SM, Funke AJ, Buffington DA. The bioartificial renal tubule assist device to enhance CRRT in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 4):828-31.
14. Gokan R. Taking peritoneal dialysis beyond the year 2000. *Perit Dial Int* 1999;19(Suppl 3):835-42.
15. Lakkis FG. Role of cytokines in transplantation tolerance: lessons learned from gene-knockout mice. *Am J Soc Nephrol* 1998;9:2361-67.
16. Smith JA, Bluestone JA. T cell inactivation and cytokine deviation promoted by anti-CD3 antibodies. *Curr Opin Immunol* 1997;9:648-54.
17. Wood KJ, Pearson TS, Darby C, Morris PJ. CD4: A potential target molecule for immunosuppressive therapy and tolerance induction. *Transplantation* 1991;55:150-6.
18. Magee CC, Seyegh ME. Peptide-mediated immunosuppression. *Curr Opin Immunol* 1997;9:669-75.
19. Nikolic B, Sykes M. Bone marrow chimerism and transplantation tolerance. *Curr Opin Immunol* 1997;9:634-40.
20. Sayegh MH, Turka LA. T cell costimulatory pathway. Promising novel target for immunosuppression and tolerance induction. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1143-50.
21. Larsen LP, Pearson TC. The CD 40 pathway in allograft rejection, acceptance, and tolerance. *Curr Opin Immunol* 1997;9:641-7.
22. Mannon RB, Coffman TM. Gene targeting: Applications in transplantation research. *Kidney Int* 1999;56:18-27.
23. Lakkis FG, Konieczny BT, Sallem S, Baddoura FK, Linsley PS. Blocking the CD 28-B7 T cell costimulation pathway induces long term allograft acceptance in the absence of IL-4. *J Immunol* 1997;158:2443-8.
24. Plati JL. Xenotransplantation of the kidney: a pediatric perspective. *Pediatr Nephrol* 1999;13:966-73.
25. Rosengard AM, Gary NRB, Langford GA, Tucker AW, Wallwork J, White DJG. Tissue expression of human complement inhibitor, decay accelerating factor, in transgenic pigs. *Transplantation* 1995;59:1325-33.

AMIRA PECO-ANTIĆ
Dečja univerzitetska klinika
11 000 Beograd, Tiršova 10

ИСКУСТВА У РАДУ С ОСОБАМА ОБОЛЕЛИМ ОД РАКА У ТЕРМИНАЛНОЈ ФАЗИ БОЛЕСТИ

Иван ПОПОВ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Напредак у онкологији забележен последњих година довео је до дуготрајног лечења, али и до излечења све већег броја болесника. Ипак, живот многих болесника може бити само продужен. Када се специфично антитуморско лечење исцрпи, болесник улази у фазу болести у којој се од лечења не очекује заустављање малигне болести, односно болесник улази у терминалну фазу која се завршава леталним исходом (Табела 1). Задачи лечења у тој фази болести постају ублажавње тегоба, психолошких, социјалних и духовних проблема болесника [1]. У пракси највише је урађено на сузбијању тегоба. Међутим, и поред напретка медицине, није увек могуће у потпуности уклонити тегобе болеснику у терминалној фази болести (Табела 2). Физичка патња је код таквих болесника изражена при умирању. Сазнање каве су тада потребе болесника представља значајан корак у свеобухватном приступу у раду с болесницима који умиру.

Од рођења, човек се кроз болне процесе и сопствене промене адаптира на следећу фазу живота. Уколико се следи ова логика живота, намеће се питање како је могуће адаптирати се на сопствено умирање? Постоји огромна разлика између спознаје да је смрт универзална и да ће свако од нас једног дана умрети, и личног сучељавања с болешћу у терминалној фази. Људи који умиру морају себе усмерити ка неизбежном нестанку који извесно предстоји. Особа која умире доживљава свој нестанак и смрт на различитим нивоима у времену. Социјална смрт обично настаје прва, када особа која умире спозна да се одваја од живљења. Губитак сопственог статуса познат је као феноменолошка смрт. Губитак персоналитета, есенције личности, спознаја да нас више неће бити, представља психолошку смрт. Биолошка смрт, смрт коју лекар региструје, представља само крај искуства болесника у терминалној фази болести.

Последња фаза живота, као и све друге фазе живота, има своје јединствене потребе. У току процеса умирања болесник има одређене потребе и очекивања од медицинског особља. Очекивања болесника нису само у вези с лековима и нези. Од лекара очекују и да разуме њихове специфичне психо-емоционе потребе и да покуша да уму помогне.

ТАБЕЛА 1. Синдром терминалне фазе малигне болести [4].

Болест с прогресивном еволуцијом
Преживљавање које се процењује данима или недељама
Карнофски индекс мањи од 40 посто
Знаци отказивања једног или више органа
Престанак дејства специфичног антитуморског лечења
Исцрпљеност (стандардног или експериментног) антитуморског лечења
Ирреверзибилне компликације прогресивног тока

Пошребје болесника и медицинско особље

Лечење и нега болесника који умире захтева од медицинског особља знање из области палијативне медицине, али и више од тога. Примена савремених метода лечења, као и у другим дисциплинама медицине неопходна је. Међутим, концепт “добре-достојанствене смрти” подразумева много више од примене доброг медикаментног лечења. Мора се створити амбијент који омогућује мирно умирање. Управо целина медицинских и немедицинских поступака чини лечење и негу болесника у терминалној фази болести јединственом.

Лоше и неприкладно лечење бола и других тегоба у терминалној фази један је од главних разлога патње болесника. Правилним лечењем око 80 посто тегоба може бити уклоњено или знатно ублажено [2]. Болесник у терминалној фази болести мора добити све што је потребно да би се бол и друге тегобе умањиле. Циљ лечења је квалитет, а не само продужење живота. И поред знатног напретка у сузбијању бола, недоумице код лекара у вези с применом наркотичких средстава, основних лекова за лечење бола неизлечиво оболелих особа, и даље су у првом плану. Лекари се устежу од примене наркотичких средстава, јер би могла довести до депресије дисања и пада крвног притиска, као и од последица у вези са законом, које би у том случају могле настати. У последњој деценији изграђен је стручно и морално одређен став по коме се налаже примена довољне дозе наркотичких средстава у циљу сузбијања бола код особа у терминалној фази болести [3]. Страх од зависности која би могла настала употребом наркотичких средстава код болесника од рака је неоправдан. Доступност тих средстава и других лекова (бензодиазепин, метаклопрамид, антихистамински и трициклични антидепресивни лекови, фенотиазин и др.), који су неопходни болеснику, чини основну претпоставку успешног лечења симптома терминалне фазе болести. Међутим, бол код болесника од неизлечиве болести није само физички бол. Болесник доживљава, у вези с целокупном ситуацијом у којој се налази, и ментални, интерперсонални, финансијски и духовни бол. Медицинско особље мора обратити пажњу и на наведене димензије личног доживљаја бола, уколико жели да утиче ка ублажавању бола. С друге стране, изоловани приступ психолошким и емоционалним потребама болесника

ТАБЕЛА 2. Симптоми у терминалној фази малигне болести [4].

Симптом	Учесталост (%)
Слабост	60
Бол	38
Конфузија	33
Анорексија	31
Диспнеа	27
Дисфагија	22
Мучнина	19

ТАБЕЛА 3. Врсте страха код особа оболелих од рака у терминалној фази болести.

Од непознатог
Од самоће
Губитка самоконтроле
Губитка / нестанка свих вољених особа одједном
Немогућности управљања сопственим телом
Од бола и патње
Од туге
Мутилације
Распада, труљења
Преране сахране

ТАБЕЛА 4. Последице страха код болесника од рака у терминалној фази болести.

Депресија
Љутња
Кривица
Стид
Прихватање
Повлачење
Равнодушност
Нада

страха. Врсте и интензитет доживљеног страха су индивидуални (Табела 3), као и реакција болесника на доживљени страх (Табела 4). Напори да се болесник потпуно ослободи страха у пракси су обично неуспешни. “Мирну смрт која ослобађа, уз потпуно прихватање смрти” болесник ретко усваја. Није реално сматрати да можемо помоћи болеснику тако да “прихвати смрт” да би “умро у миру”. Међутим, једна од битних ствари које лекар може учинити јесте да болеснику понуди своју помоћ. Лекар може лако ослободити болесника страха од тога “да ће бити остављен или запостављен зато што умире”. Нажалост, обично у пракси се лекар ангажује само ка сузбијању тегоба. Болесник у терминалној фази од лекара очекује његово присуство и разговор. Болесник има потребу да га лекар прихвати као људско биће које и даље има свој интегритет, без обзира што умире. Да би комуникација с болесником који умире била успешна, лекар се мора ослободити отпора да контактира с таквим болесником (као и страха од сопствене неумитног умирања). (Избегавање болесника који умире неће самом лекару обезбедити бесмртност нити професионо задовољство). Искреност у разговору се мора одржати. Лагање или скривање података није оправдано. Лишавање болесника истине о неизлечивости болести и блиској извесности завршетка живота може подстаћи болесника да донесе одлуке које су штетне и непоправљиве за њега и његову породицу. Наравно, таква обавештења треба саопштавати пажљиво, динамиком коју болесник и његова болест одређују.

У току терминалне фазе болести нада није сасвим напуштена, али се њена природа мења. То није више

сника такође је грешка. Комфор у физичком смислу, мора бити на првом месту. Рад с болесником који умире у мокром кревету никако не може бити успешан.

Психо-емоционе потребе болесника у терминалној фази болести

Сазнање болесника да је оболео од рака доводи до различитих емоционалних реакција. Оне се могу испољавати од очекивања да ће доћи до излечења, надом да ће уз лечење живети дуго, до страха да ће смрт убрзо наступити. Лекари обично сматрају да процес умирања почиње у тренутку када је специфично антитуморско лечење исцрпљено. Суочавање болесника с чињеницом да је смрт сасвим извесна и у времену блиска, доводи обично до поја-

нада у излечење, већ нада да би следећи дан могао да донесе нешто лепо и вредно живљења, без обзира на скору, извесну смрт. Лекар мора прихватити чињеницу да терминална фаза малигне болести није неуспех лечења и лични неуспех, те да разговор може више значити болеснику него лекови. Болесник који умире није мртав и не може се схватити као “изгубљен случај”. Он и даље, до самог биолошког краја, заслужује поштовање и пажњу.

* * *

Савремена медицина увећава обим знања експоненцијално, дуплирајући свој садржај сваких десет година [5]. У онкологији, у којој данас ради армија истраживача, садржај знања се дуплира за четири године [6]. Међутим, и даље је мало текстова који говоре о потребама болесника у терминалној фази малигне болести. У нашој средини, едукација у току додипломских па и после дипломских студија, је веома оскудна. Лекари, који раде са овим болесницима, су препуштени сопственом стицању сазнања. Намера аутора овог чланка није да покрије све битне области палијативне медицине које се односе на болеснике оболеле од неизлечиве болести. И поред ослањања на доступну литературу, део текста је резултат личних искустава и утисака која су као и сва искуства субјективне природе.

У контексту непрекидно актуелне теме “Еутаназија данас”, може се закључити да што је боље лечење и нега болесника у терминалној фази болести, мање ће болесника захтевати еутаназију. У одлучивању кроз полемику у друштву да ли болесник има право на еутаназију и који је поступак у спровођењу еутаназије, мишљење и став лекара није ништа вреднији од става било ког другог појединца у друштву. С тим у вези, намера нам је била да такву полемику подстакнемо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmedzai S. Palliative and terminal care. In: Cavali F, Hansen HH, Kaye SB (Eds). Textbook of Medical Oncology. Martin Dunitz, London 1997;429.
2. Symptom Relief in Terminal Illness. World Health Organization, Geneva 1996.
3. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd ed. World Health Organization, Geneva 1996.
4. Brescia FJ. Specialized care of terminally ill. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Cancer Principles and Practice of Oncology. Lippincott, Philadelphia 1993;2502.
5. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical Epidemiology. A Basic Science for Clinical Medicine. 2nd ed. Little Brown, Boston 1991.
6. Djulbegovic B, Hadley T. Evaluating the quality of clinical guidelines. Linking decisions to medical evidence. Oncology 1998;12:310-5.

IVAN POPOV

Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
11 000 Beograd, Pasterova 14
Tel.: 011/685-755; faks: 011/685-300
E-mail: ipopov@ncrc.ac.yu

ПРВИ МЕДИЦИНСКИ УЏБЕНИЦИ ОБЈАВЉЕНИ ПОСЛЕ ОСНИВАЊА МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ

Павле ЈОВИЋ
Музеј српског лекарског друштва

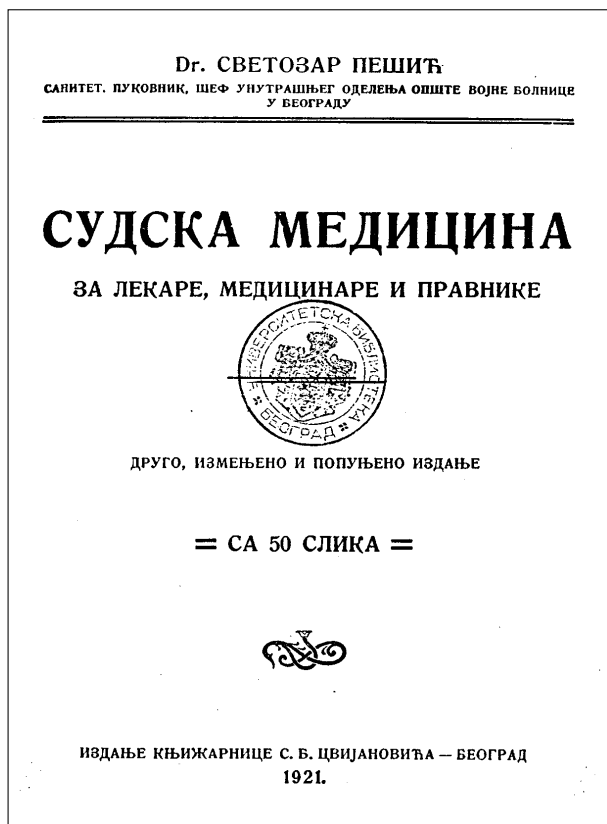
КРАТАК САДРЖАЈ: После оснивања Медицинског факултета у Београду 1920. године, поред избора наставника и обезбеђивања простора за извођење наставе, најхитнија потреба била је писање одговарајућих уџбеника, пре свега за теоријске медицинске предмете. Међутим, први медицински уџбеник намењен медицинарима који се појавио 1921. године, био је из области судске медицине, предмета који се слуша при крају студија медицине. Аутор овог уџбеника био је војни лекар Светозар Пешић (1880-1936). Већ, наредне 1922. године изашао је из штампе уџбеник "Обдукциона техника" од доктора медицине Милована Миловановића (1893-1948), а 1923. године објављена су још два уџбеника "Основи анатомије човека" др Иље Шапшала (1878-1949), као и "Основи хистолошке технике" др Александра Ђ. Костића (1893-1983). Наредних година излазе из штампе и други уџбеници намењени студентима медицине, али и дипломираним лекарима.

КЈБУЧНЕ РЕЧИ: Медицински факултет у Београду, уџбеници. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Оснивачи Медицинског факултета, први редовни професори, др Милан Јовановић Батут и др Војислав Суботић, морали су да се суочавају с бројним тешкоћама, које су пратиле почетак рада на новооснованом Медицинском факултету у Београду. Први, велики проблем је био како обезбедити потребан наставни кадар. Прилив студената био је велики, прве школске 1920/21 године на новоотворени Медицински факултет уписало се 286 студената.

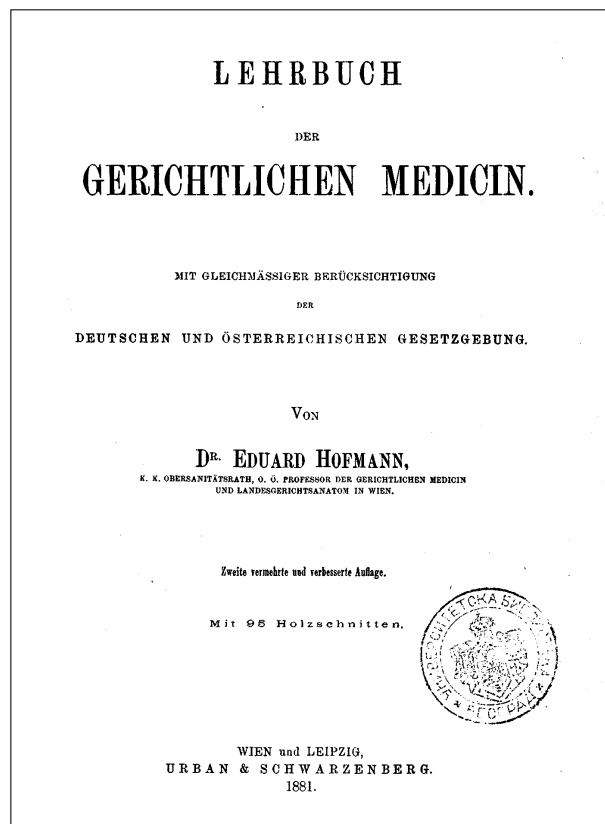
Недостатак одговарајућих уџбеника за извођење наставе представљао је поред других тешкоћа озбиљан проблем. Стога је прва и најважнија дужност новоизабраних наставника Медицинског факултета била писање уџбеника. То је требало што хитније урадити за теоријске медицинске предмете (анатомија, физиологија, хистологија, патологија).

У овом раду дат је приказ првих медицинских уџбеника намењених студентима новооснованог Меди-



Слика 1. Насловна страница уџбеника "Судске медицине" др Светозара Пешића из 1921. године

Figure 1. Front page of the textbook "Forensic medicine", written by Svetozar Peshits, M.D., 1921.



Слика 2. Насловна страница уџбеника судске медицине др Едуарда Хофмана, оснивача судске медицине у Бечу

FIGURE 2. Front page of the textbook "Forensic medicine", written in German language by Austrian Eduard Hofmann, M.D., 1878.

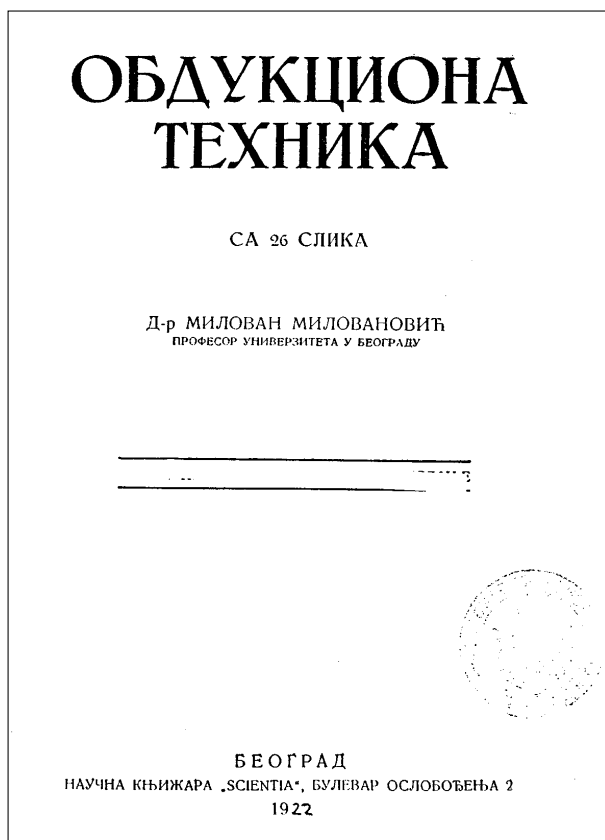
цинског факултета у Београду, основни биографски подаци о њиховим ауторима, као и о изворним делима, која су они користили код писања тих уџбеника.

Године 1921, када је заправо Медицински факултет почео с радом, из штампе је изашао први уџбеник намењен медицинарима, лекарима и правницима “СУДСКА МЕДИЦИНА” доктора медицине Светозара Пешића у издању књижаре Светислава Цвијановића у Београду (Слика 1). Писац ове књиге био је војни лекар, интернист, др Светозар Пешић (1880-1936). У то време он је био санитетски пуковник и шеф унутрашњег одељења Опште војне болнице у Београду. До Првог светског рата у Војној болници обдукције су вршили лекари одељења на којима је болесник умро. Чести судско-медицински случајеви у лекарској пракси, као и недостатак одговарајућег уџбеника на српском језику подстакли су др Пешића да напише један савремени уџбеник судске медицине, што је он учинио већ 1919. године, дакле годину дана пре оснивања Медицинског факултета. Пошто је то прво издање судске медицине наишло на добар пријем код читалаца и критике др Пешић је припремио и друго издање, које је изашло из штампе исте године кад је почео с радом Медицински факултет у Београду, што представља први медицински уџбеник намењен како лекарима тако и медицинарима.

Биографски подаци о војном лекару, др Светозару Пешићу оскудни су. Рођен је у Неготину 1880. године. Као војни питомац упућен је 1900. године на сту-

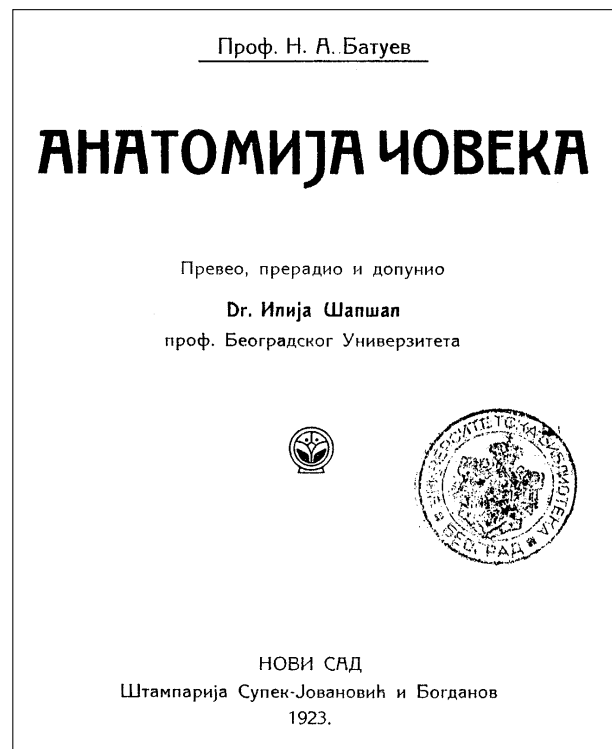
дије медицине у Беч, где је промовисан за доктора медицине 1904. године. Специјализовао је интерну медицину у Бечу на Другој интерној клиници код чувеног професора Едмунда Нојсера (1852-1912), одличног дијагностичара. Тамо је стекао солидно знање из клиничке медицине и изучио немачки језик, што му је послужило као добра основа за састављање “Латинско-немачко-српскохрватског медицинског речника” (1925) и писање књиге “Диференцијалне дијагностике унутрашњих болести” (1927).

У уводном делу Пешић говори да је судска медицина једна од најзанимљивијих области медицинске науке, али тражи знање које се не добија при студирању опште медицине. Уџбеник судске медицине др Пешића подељен је у два дела: општи и стручни лекарски део. Општи део обухвата следећа поглавља: О способности за оплођење. О противзаконитом задовољењу полног нагона. О трудноћи, порођају и побачају. О повредама и насилној смрти. Испитивање крвних мрља и косе. О душевним болестима пред судом (оцењивање урачунљивости, о моћи располагања, о парничној способности). Стручни лекарски део обухвата следећа поглавља: О сарадњи лекара на суду. Правилник за секције и уверења који је састављен по правилнику из 1898. године, у издању Министарства унутарњих дела. Књига, која броји 378 страница, концизна је и написана јасним стилем, с 50 илустрација. Она може по речима аутора да буде увод у детаљније изучавање судске медицине. Као основ за писање уџбеника судске медицине аутор је користио књигу угледног професора судске медицине у Бечу, Едуарда Хофмана (1837-1917), који је својим капи-



Слика 3. Насловна страница уџбеника “Обдукциона техника” др Милована Миловановића из 1922 године

FIGURE 3. Front page of the textbook “Technique of Autopsy”, written by Milovan Milovanovitsh, M.D., 1922.



Слика 4. Насловна страница уџбеника “Анатомија човека” др Иље Шапшала из 1923. године

FIGURE 4. Front page of the textbook “Fundamental Basis of Human Anatomy”, written by Russian Ilja Shapshal, M.D., 1923.

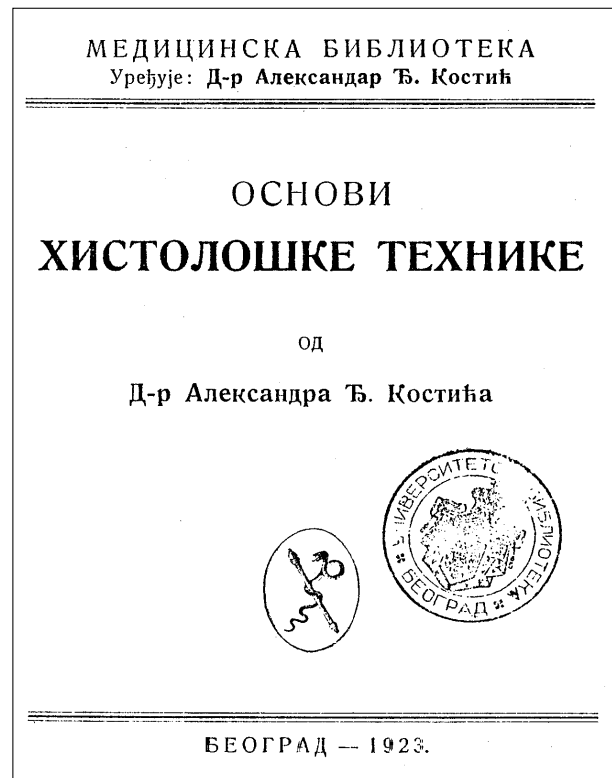
талним делом “Уџбеник судске медицине”, издатим 1878. године, стекао углед првака у европској судској медицини (Слика 2). Главна вредност књиге др Пешића је у томе што је то био први уџбеник намењен медицинарима и лекарима, док су сви претходно написани уџбеници судске медицине у Србији (до краја 1900. године објављено их је пет) били намењени искључиво правницима, који су изучавали тај предмет на Правном факултету Велике школе у Београду још од 1863. године. Осим тога, овај уџбеник се појавио пет година пре уџбеника судске медицине др Милована Миловановића, првог професора судске медицине на новооснованом Медицинском факултету у Београду.

Следеће, 1922. године изашао је из штампе уџбеник “Обдукциона техника” (Слика 3), који је написао судски лекар др Милован Миловановић (1893-1948), шеф Просектуре у Општој државној болници од 1919. године. Доктор Милован Миловановић рођен је у Неготину 1884. године. Студирао је медицину у Бечу од 1905. године, где је и дипломирао 1910. године. Уџбеник “Обдукциона техника” је намењен пре свега медицинарима као практична допуна уџбеника из патолошке анатомије, односно судске медицине. У њему су изложени основи патолошко-анатомске и судско-медицинске технике. Књига “Обдукциона техника” настала је као резултат искуства, које је др Миловановић стекао на Патолошко-анатомском заводу код професора Антона Вајхселбаума (1845-1920) и у Судско-медицинском заводу код професора Колиски у Бечу, где се он усавршавао, а такође на основу сопственог рада у Просектури Опште државне болнице, уз коришћење стране, тада савремене, стручне литературе. Био је то први уџбеник такве врсте у Краљевини Југославији. Прво издање књиге “Обдукциона техника” из 1922. било је распродато. Стога 1933. године излази из штампе и друго, нешто измењено и допуњено издање, а 1947. књига је доживела и треће издање. Овај уџбеник су поред студената медицине користили и правници. Доктор Миловановић је припремио у рукопису и судско-медицински речник, који по својој прилици није штампан. После четири године он је издао први део уџбеника судске медицине у издању књижарнице “Полет” (Београд, 1926), а 1931. године излази из штампе и други део књиге судске медицине.

Године 1923. објављен је у Београду уџбеник “Анатомија човека” намењен студентима новоотвореног Медицинског факултета (Слика 4). Писац ове књиге која је штампана у Новом Саду, био је руски хирург и анатом Иља Фјодорович Шапшал (1878-1949). Он је 13. октобра 1921. године изабран за ванредног професора дескриптивне и топографске анатомије на новооснованом Медицинском факултету у Београду. Уз професора Нику Миљанића (1892-1958), оснивача Анатомског института (1920) професор Шапшал је одмах укључен у наставу. У нашу земљу дошао је с групом руских емиграната преко Бугарске, тачније из Софије 1920. године. Шапшал је завршио природне науке у Петербургу 1904. године и медицину у Одеси 1909. године. У Београду је остао

до 1923. године, када одлази за Софију и постаје редовни професор анатомије на Медицинском факултету.

У предговору уџбеника “Анатомија човека” др Шапшал је написао да је велики проблем у озвођењу наставе из анатомије на тек отвореном Медицинском факултету био у томе што није постојао уџбеник на српском језику. Пошто је за писање оригиналног дела било потребно много више времена, он се одлучио да преведе уџбеник руског професора анатомије из Одесе, Николаја Александровича Батујева (1855-1917), који је био његов учитељ. Писац прве медицинске анатомије, професор Шапшал је намеравао да сасвим преради уџбеник Батујева, али је због краткоће времена одустао од тога и ограничио се само на извесне промене и допуне. Уџбеник је намењен за извођење практичне наставе из анатомије на лешу и аутор је био свестан да он не може бити довољан за теоријску наставу. Уџбеник је топографског састава и не садржи слике, па аутор препоручује коришћење одговарајућег атласа. На крају предговора др Шапшал се захваљује професору Филозофског факултета Александру Белићу за састављање терминологије на српском језику, као и студенту Милошу Секулићу за велику помоћ при писању уџбеника. Уџбеник професора Шапшала је подељен на два главна дела: општи и специјални. У општем делу изложени су основни појмови о грађи ћелије и ткива. У специјалном делу обрађени су најпре кости и мишићи главе, грудног коша, горњих и доњих екстремитета, као зглобови. Затим, излаже о органима грудне и трбу-



Слика 5. Насловна страница уџбеника “Основни хистолошке технике” др Александра Костића из 1923. године
FIGURE 5. Front page of the textbook “Histological Techniques”, written by Aleksandar Kostitsh, M.D., 1923.

THE FIRST MEDICAL TEXTBOOKS PUBLISHED AFTER THE FOUNDING OF THE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL IN BELGRADE

P. JOVITSH

Museum of the Serbian Medical Society, Belgrade

After the founding of the University Medical School in Belgrade in 1920 the most urgent necessity was to write the first textbooks for theoretical medical studies. However, the first published textbook was that for forensic medicine (one of the last subjects in the study of medicine). This was the textbook "Forensic Medicine" written by military physician and internist Svetozar Peshitsh (1880—1936) in Belgrade in 1921. Next year the "Technique of Autopsy" was published. The author was Milovan Milovanovitsh (1893-1948), forensic

physician. In 1923 there were published two medical textbooks for students of medicine: „Fundamental Basis for Human Anatomy” written by Russian physician Ilya Shapshal (1878-1949) and "Histological Techniques" written by the founder of histology at the Medical School in Belgrade, Aleksandar Dj. Kostitsh (1893-1983).

Key words: First Serbian medical textbooks (SRP ARH CELOK LEK).

шне дупље и на крају о централном нервном систему. Аутор овог уџбеника се трудио да податке из анатомије допуни главним чињеницама из физиологије и ембриологије, како би избегао сувопарност у излагању.

Исте, 1923. године, излази из штампе још један уџбеник из области теоријских медицинских дисциплина намењен студентама медицине "Основи хистолошке технике" из пера професора Александра Ђ. Костића (1893-1983), једног од оснивача Медицинског факултета у Београду и Института за хистологију (Слика 5).

Др Александар Костић рођен је у Београду 1893. године, студије почео на Медицинском факултету у француском граду Нансију 1912. Због Балканских и Првог светског рата прекида их, дипломирао је 1920. године, а докторски испит положио је већ 1921.

Књига "Основи хистолошке технике" штампана је у Београду у издању књижаре "Напредак" и она садржи 229 страница. Написана је јасно и прегледно, а подељена је у три дела. Први део нас упознаје с микроскопом: кратком историјом, принципом рада, механичким и оптичким деловима, као и његовом употребом и одржавањем. У првом поглављу писац на веома занимљив начин говори о личностима које су заслужне за проналазак, усавршавање и примену микроскопа у медицини. Други део приказује опште методе које се користе у изради хистолошких препарата, почев од фиксирања ткива, калупљења, сечења блокова, бојења, па до дефинитивног прекривања исечка ткива. Такође, у овом делу се говори о испитивању у свежем стању, виталном бојењу као и о процесима као што су дисоцијација, дигестија и декалцификација. Трећи део ослања се на други. У њему су изложени специјални методи за припрему и проучавање појединих ткива. На крају је дата коришћена

литература. Аутор се при писању овог уџбеника служио како француским тако и немачким уџбеницима. Књига је доживела неколико издања. Доктор Александар Костић је већ наредне године издао "Речник хистолошких израза" (1924), а 1925. године и уџбеник "Основи нормалне хистологије".

Прва и најважнија дужност првих изабраних професора на новоотвореном Медицинском факултету у Београду била је писање уџбеника из теоријских медицинских предмета који су предавани на првој и другој години студија. Они су ту дужност испунили захваљујући ентузијазму, великом личном напору, као и знању и искуству стеченом на угледним медицинским факултетима с дугом традицијом медицинске наставе (Беч, Петербург, Париз, Стразбур, Јена). За новоизабране наставнике Медицинског факултета, који су дошли са страних универзитета, непознавање српског језика била је отежавајућа околност за ефикасније писање уџбеника потребних за извођење наставе. Велики број заинтересованих за студије медицине на Медицинском факултету у Београду био је велики подстицај за писање и издавање уџбеника, тако да су наредних година изашли бројни други уџбеници и приручници на српском језику, намењени како студентима медицине, тако и лекарима, који као писани документи најбоље сведоче о степену развоја тадашње медицинске науке.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Pešić S. Sudska medicina za lekare, medicinare i pravnike. Knjižarnica Svetislava Cvijanovića, Beograd, 1921.
2. Milovanović M. Obdukciona tehnika. Beograd, 1922.
3. Milovanović M. Sudska medicina (prvi deo). "Polet". Beograd, 1926.
4. Šapšal I. Osnovi anatomije čoveka (prevod). Novi Sad, 1923.
5. Kostić Đ.A. Osnovi histološke tehnike. "Napredak". Beograd, 1924.
6. Kostić A.V. Život prof dr Aleksandra Kostića. Beograd, 1995.

ОБРЕНОВИЋИ И СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО

Жарко ВУКОВИЋ

Помагали су Српско лекарско друштво од оснивања. Бринули о здрављу народа. Започели градњу Опште државне болнице на Врачару - данашњих клиника и института Медицинског факултета у Београду.

Опстанак и рад Српског лекарског друштва од самог оснивања и рад у првим годинама не може се одвојити од помоћи коју су Друштву пружали Обреновићи, краљ Милан а касније и Александар. У томе је важна била чињеница да је један од оснивача Друштва, протагонист политике двора у то време, доктор Владан Ђорђевић, томе највише допринео тако да је за време владавине Обреновића Друштво уживало њихову подршку.

С друге стране, и краља Милана и краља Александра, за које је казано да су били "велики добротвори", деценијама су у нашој јавности пратили "примери наше неблагодарности"[1]. Поводом изложбе посвећене династији Обреновића пре неколико година (1996) нешто се ипак променило. У настојањима да се исправи неправда према кући Обреновића, истакнут је захтев да се биста краљице Наталије, добротвора Универзитета у Београду "врати тамо где јој је место." А речено је било да је последњи Обреновић "приказан малтене као дегенерик...", 1896. године посетио Хиландар, санирао манастир, платио дугове, а имао је само 27 година кад су га убили. Исто тако и краљица Драга, о којој се по правилу говори ружно... покренула је читав низ културних значајних активности и краљевски двор отворила за српске пице"[2].

Утолико је за нас лекаре значајније да се укаже на улогу коју су краљеви Обреновићи имали не само када је реч о нашем Друштву, него још више и као покретачи акција развоја здравствене заштите и здравствених установа, а то су чињенице које нису ни познате, а још мање признате у нашој јавности.

Краљ Милан, мецена Српског лекарског друштва
Све оно што је учинио краљ Милан помажући Српско лекарско друштво данас се више не спомиње. О томе нам говоре анали нашег Друштва, сачувани у свескама СРПСКОГ АРХИВА, нашег часописа. Није било ниједног "главног годишњег скупа", те најзначајније манифестације рада Друштва, на којем није била истакнута помоћ коју је пружао краљ Милан, а касније и краљ Александар. Тако је и приликом обележавања првог "јубилеја" Друштва, 1888. године, доктор Владан Ђорђевић изрекао следеће речи: "За радост што је наше друштво доживело свој XV годишњи скуп... као и за многа друга, које је наше поколење доживело у Србији, имамо поглавито да захвалимо Његовом Величанству, нашем пресветлом Господару краљу Милану Првом..."[3].

Скупови Друштва у то време отворани су ускликом "Живео узвишени и штедни заштитник српске књиге и науке! Живео краљ Милан Први, краљ Србије!" На годишњем скупу 1891. године, отварајући "годишњи скуп" доктор Ђорђевић као да жели све то да потврди и истиче: "И што се наше Друштво одржало у животу 19 година и што је обогатило српску књижевност са 34 књиге својега 'АРХИВА' и што је научна вредност нашег рада знатно порасла... за све то имамо да благодаримо трајној помоћи и наше народне Династије. Слава јој!"[4].

Краљ Александар наставио је да помаже Српско лекарско друштво, као што је то чинио и његов отац, помажући Друштво и учествујући на појединим скуповима. Почео је градњу прве болнице на Врачару, као и других болница у земљи, што све не може бити занемарено и избрисано из историје здравствене заштите наше земље.

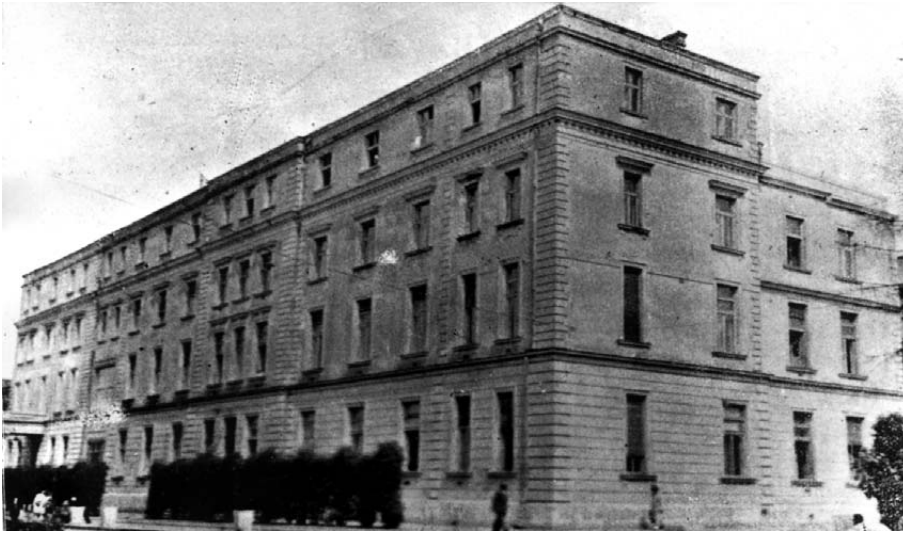
ПОЛАГАЊЕ ТЕМЕЉА ОПШТОЈ ДРЖАВНОЈ БОЛНИЦИ
КРАЉИЦЕ ДРАГЕ, 15. октобра 1900.

"... стога иодигни болесника иде јод та нађеш и иосиуија с њиме као с браћом својим; шада ћеш имати у народу много мање беде и сиротиње, а више блаосињања" (Сондерегер).

Овако је на првој страници часописа СРПСКИ АРХИВ, свеска 10, 1900. године, обележен почетак градње Опште државне болнице на Врачару. Тај почетак означио је "полагање камена темеља за гинеколошки павиљон 'Опште државне болнице Краљице Драге', као догађај који ће "остати као најмилији догађај свију лекара Краљевине Србије, јер је он весник светлијих дана у историји нашег санитетства"[5].

Судбина се и с овим поиграла - нико више данас не везује клинике и остала здања на Врачару за имена краља Александра и краљице Драге! А тога дана, 15. октобра 1900. године, после освештења које је "извршио Његово преосвештенство господин митрополит Инокентије са г. епископима, у присуству и госпoде министара и позваних гостију," говорио је начелник санитета Министарства унутрашњих послова г. др Милићевић, који је најпре истакао колико је "велика потреба била да се у Београду уреди велика државна болница и уз њу установи нарочита болница за породице." А таква потреба постојала је деценијама, па г. Милићевић додаје да је "тако било казано и писано и озакоњено... али од свег тог говора није било створа."

Биле су то речи које говоре и разоткривају заостајања наше земље у развоју организоване здравствене заштите и изградње здравствених установа - годинама се није ништа предузимало нити улагало у здравствену заштиту. Због свега се овај догађај може сма-



Од 1902. године Болница за женске болести, касније Одељење Државне болнице, Гинеколошко-акушерска клиника, Друга хируршка клиника, сада Институт за кардиовакуларне болести Клиничког центра Србије.

трати као преломни моменат у развоју адревствене службе у земљи.

То је и потврдио истом приликом г. др Милићевић, када је у свом говору најавио “изградњу хируршких павиљона за мушкиње и женскиње, просектуру и велики павиљон за дечје инфективне болести, да се за случај заразе имају болесници куда склонити и знански неговати”[5], о чему пре тога у јавности наше земље није било говора ни наговештаја.

А за све то, како је тада рекао г. др Милићевић, морамо “захвалити краљу Александру на његовом милостивом и снажном заузимању”, јер је “само његова крепка рука могла наћи и пружити средства за извршење ове жеље свих просвећених патриота ове земље”[5].

Посвећа краљици

Посебан део говора посвећен је краљици Драги. “Овде излазимо пред још једну јаву, која ову добротворну намеру у великој мери полепшава а нашу захвалност још повећава. Подружије Величанства на престолу, светла Госпођа, Краљица Драга, Она, која је и позвана и којој највише доликују добротворства према ближњима, имала је милост цело ово човекољубно и патриотско предузеће закрилити крилом Својега имена”[5].

После полагања камена темеља и краљ Александар се обратио присутнима и захвалио свима што њега и “краљицу заштитницу ове установе поздрављају тако одушевљено и патриотски”[5]. Говорио је и о значају болнице изражавајући наду да ће се болница “по нашем указу и жељи звати за сва времена именом миле нам краљице Драге”... и радујући се при томе што је “ово полагање темеља извршено у првој години Нашег брачног живота”[5].

Своју радост изразио је и због тога што су “старањем Моје владе осигурана нужна средства за грађење такве болнице и за њено потпуно уређење по модерним захтевима, а поглавито што видим и што сам

уверен да сте сви ви који сте овде, као год и сви остали моји драги и верни поданици, потпуно уверени у корисност и праву потребу овакве установе у Србији и што сви ову установу, ово предузеће наше, тако одушевљено прихватате и поздрављате”[5].

На крају се окренуо и неизвесној будућности и рекао: “Ја и Заштитница ове хумане установе, Краљица Драга, заједно с вама господо лекари и заједно с целим српским народом, поклонимо тој установи свагда сву своју пажњу и старање, јер то, уверени смо, захтева прави интерес наше земље”[5].

...Хроничар је још забележио да су тако Краљ и Краљица “бригом о болнима и невољнима, милосрђем спрам свију који се пате, обележили прву годину свога срећног брака најплеменитијим делом - подизањем болнице. Хиљаде болесника који се буду видали у разним павиљонима Опште државне болнице Краљице Драге, благосиљаће њихова Имена, која ће блистати кроз вечита времена”[5].

После свега што је овде забележено, данас, после више од сто година, када се више не чува “вечни спомен” и нико не спомиње име краљице Драге, остаје у нама неко осећање правде што смо све то споменули и сачували од потпуног заборавља.

Уместо епиграма којег нема - посвета делегације Српској лекарској друштва краљу Александру

У аналима Српског лекарског друштва сачуван је и спомен на посету делегације Друштва владоцу у његовом дворцу у Нишу 12. јануара 1903. године, у години његове погибије. Делегација је упознала краља Александра с дотадашњим резултатима изградње болница на Врачару, о чему се за време посете разговарало. Делегација је саопштила краљу “да онај лепи низ болница, што се подижу на Врачару и што су неколико већ подигнуте, не би за дуги низ година биле извршене да није било моћне иницијативе владаоачеве.”

Његово величанство је том приликом изјавило “да је у целом његовом владаоачком раду, брига о народном здрављу била увек на првом месту и да ће он и даље потпомагати све оно што иде за поправку народног здравља и санитетских установа”[6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ljušić R. Bez naslednika. POLITIKA, 9.mart 1996.
2. Medaković D. Ostaci istorije. NIN, 3. maj 1996.
3. Glavni godišnji skup 1888. Srp Arh Cel Lek 1895;12(1):1-15.
4. Glavni godišnji skup 1391. Srp Arh Cel Lek 1895;12:210-43.
5. Polaganje temelja Srp Arh Cel lek 1900;6(10):497-501.
6. XXI redovni sastanak SLD.Srp Arh Cel Lek 1903;9(2):120-1.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 130

MARCH-APRIL 2002.

NUMBER 3-4

CONTENTS

ARTICLES

- N. Zamurovitsh, V. Militsh, J. Dachkovitsh, D. Zamurovitsh, B. Chuljkovitsh, S. Pavlovitsh, S. Apostolski, S. Romac
ANALYSIS OF MUTATIONS IN 17P11.2 REGION IN PATIENTS WITH
CHARCOT-MARIE-TOOTH TYPE 1 DISEASE AND PATIENTS WITH TOMACULOSE NEUROPATHY 63
- D. Petrovitsh, R. Obrenovitsh, M. Poskurica, B. Stojimirovitsh
THE INFLUENCE OF PROTEINURIA ON TUBULAR TRANSPORT OF Na^+ , K^+ , Cl^- 67
- Dj. Tshulafitsh, M. Perishitsh, P. Rebitsh
DIFFUSION DISORDER IN LIVER CIRRHOSIS 71
- D. B. Jovanovitsh, Dj. Jovovitsh, J. Varagitsh, J. Dimilrjevitsh, Lj. Djukanovitsh, Z. Dragojlovitsh
SLOWING DOWN OF CHRONIC RENAL FAILURE PROGRESSION WITH CAPTOPRIL
IN SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS WITH ADRIAMYCIN NEPHROPATHY 79

COMMUNICATIONS

- A. Ristitsh-Andjelkov
LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION IN VALVULAR AORTIC STENOSIS AFTER AORTIC VALVE REPLACEMENT 85
- J. Trbojevitsh, B. Stojimirovitsh
INFLUENCE OF ENALAPRIL ON THE PROGRESSION OF CHRONIC
RENAL FAILURE IN DIABETIC NEPHROPATHY AND NEPHROPATHIES OF AND OTHER AETHIOLOGY: A TWO-YEAR STUDY 90
- V. Kostitsh, B. Jovanovitsh, M. Krstitsh, M. Jovanovitsh, S. Shkoritsh, Z. Velichkovitsh, B. Lako
EPIDEMIC OF TULARAEMIA IN NISH DISTRICT 94

CASE REPORT

- B. Bojitsh, M. Vujoshevitch, S. Nikolitsh, O. Dulovitsh, J. Grebenarevitsh, Z. Milinkovitsh, J. Gvozdenovitsh
BRUCELLOSIS - DIAGNOSTIC DILLEMA (CASE REPORT) 98
- R. Cholovitch, J. Bandovitch, N. Cholovitch, N. Grubor
GIGANTIC CYSTADENOFIBROMA OF THE OVARY 102
- I. Stankovitsh, M. Zlatkovitsh, D. Prokitsh, P. Plamenatz
HISTOLOGIC VARIANT FORM OF AUTOIMMUNE HEPATITIS WITH PROMINENT ZONAL NECROSIS 106
- R. CholovitSh, N. Grubor, M. Micev, N. CholovitSh, T. Milosavljevitsh
MICROCYSTIC ADENOMA OF THE PANCREAS 109

HISTORY OF MEDICINE

- P. Jovitsh
THE FIRST MEDICAL TEXTBOOKS PUBLISHED AFTER THE FOUNDING OF THE UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL IN BELGRADE 145