



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

МАЈ-ЈУН 2002.

СВЕСКА 5-6

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Јелена Мићић, Слободан Николић, Зоран Михаиловић
АНАЛИЗА УЗРОКА СМРТИ БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ ДУГОТРАЈНО
НАДЖИВЉАВАЛИ ПОВРЕДУ ЗАДОБИЈЕНУ У САОБРАЋАЈУ 149

Милица Кеџаревић, Душанка Савић, Биљана Чуљковић,
Наташа Замуровић, Тамара Мајор, Душан Кеџаревић,
Слободанка Тодоровић, Станка Ромац
ДИШЕНОВА И БЕКЕРОВА МИШИЋНА ДИСТРОФИЈА: АНАЛИЗА
КОРЕЛАЦИЈЕ ФЕНОТИП-ГЕНОТИП КОД 28 БОЛЕСНИКА 154

Сања Симић-Огризовић, Ангелина Старчевић-Божовић,
Радмила Благојевић, Драгана Радивојевић, Љубица Ђукановић
ПРОЦЕНА БРЗИНЕ ПРОГРЕСИЈЕ ХРОНИЧНОГ ОДБАЦИВАЊА
ТРАНСПЛАНТИСАНОГ БУБРЕГА ПОМОЋУ НУКЛЕАРНОГ
АНТИГЕНА ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ ЂЕЛИЈА 159

САОПШТЕЊА

Зоран Пешић, Драган Михаиловић, Мирјана Милосављевић
УЛТРАЗВУК И ХИРУРШКА ТЕРАПИЈА ТУМОРА КОЖЕ ЛИЦА 165

Мирјана Б. Станић, Радомир Б. Синђелић, Војислава Нешковић,
Лазар Б. Давидовић, Слободан Ј. Лотина
ЗАШТИТА БУБРЕГА ТОКОМ ХИРУРШКИХ ИНТЕРВЕНЦИЈА
НА ИНФРАРЕНАЛНОЈ АОРТИ 168

Олга Гајић-Вељаноски, Мирјана Јаребински,
Ана Јовићевић-Бекић, Татјана Пекмезовић
АНАЛИЗА МОРТАЛИТЕТА ОД РАКА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА У
КОХОРТАМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ ОД 1971. ДО 1996. ГОДИНЕ . 173

Слободан Стојановић, Александар Крстић,
Мирјана Пољачки, Сениша Тасић
УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ ДИЈАГНОСТИКОВАНИХ ДИСМОРФОЛО-
ШКИХ ЗНАКОВА НА КОЖИ И ПРЕМА РАЧУНАРСКОМ ПРОГРАМУ
(POSSUM) КОД ШТИЋЕНИКА ДОМА ЗА ДЕЦУ И ОДРАСЛЕ
ОМЕТЕНЕ У РАЗВОЈУ У ВЕТЕРНИКУ – НОВИ САД. 178

Наташа Ивановић, Марина Светел, Душко Козић,
Роберт Семниц, Владимир С. Костић
КЛИНИЧКО-ПАТОМОРФОЛОШКА КОРЕЛАЦИЈА
КОД БОЛЕСНИКА СА СИМПТОМАТСКИМ ДИСТОНИЈАМА 183

Татјана Потпара, Јелена Маринковић-Ерић, Миодраг Грујић, Биљана
Радојковић-Ђировић, Босилка Вујисић-Тешић, Милан Петровић
УТИЦАЈ ДИЈАБЕТЕСА МЕЛИТУСА НА УСПОСТАВЉАЊЕ
И ОДРЖАВАЊЕ СИНУСНОГ РИТМА КОД БОЛЕСНИКА
С ПЕРЗИСТЕНТНОМ ФИБРИЛАЦИЈОМ ПРЕТКОМОРА 189

Вишња Лежаић, Љубица Ђукановић, Драгана Радивојевић-Ђокић,
Радмила Благојевић-Лазар, Стојанка Ристић,
Жељка Докић, Драгиша Стојковић
ИЗБОР ЖИВИХ СРОДНИХ ДАВАЛАЦА ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ
БУБРЕГА И ЊИХОВ ПОСТОПЕРАЦИОНИ ТОК. 193

Весна Љубић, Спасоје Петковић, Небојша Радунковић
НАДБУБРЕЖНЕ ЖЛЕЗДЕ ФЕТУСА У РИЗИЧНИМ ТРУДНОЋАМА. ... 198

ПРИКАЗИ

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Весна Маширевић, Љиљана Ивић
ТРАНСХОЛЕДОХУСНА ФИСТУЛА ПАНКРЕАСА 201

Радоје Чоловић, Марјан Мицев, Наташа Чоловић,
Сергеј Зоговић, Божо Трбојевић, Мирјана Стојковић
КАРЦИНОИД ПАНКРЕАСА 204

Драган Суботић, Драган Мандарић,
Никола Атанасијадис, Љиљана Андрић
ПНЕУМОНЕКТОМИЈА ЗБОГ КАРЦИНОМА
БРОНХА ПОСЛЕ ЕМПИЈЕМА ПЛЕУРЕ 208

Бранка Филиповић, Мирослав Опрић,
Анка Миличић, Светлана Паранос
ПРИМАРНА БИЛИЈАРНА ЦИРОЗА. 213

Бранислава Ивановић-Крстић, Димитра Калимановска-Оштрић,
Босилка Вујисић-Тешић, Драгана Јовановић,
Предраг Петровић, Даница Цветковић-Матић
ЕХИНОКОКОЗА СРЦА 217

ЗА ПРАКСУ

Марија Митић-Миликић, [Србољуб Секулић], Миодраг Вукчевић
ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА
БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ КОД СТАРИЈИХ ОСОБА 222

ПРЕГЛЕДИ

Шарлота Месарош, Јелена Друловић,
Небојша Стојасављевић, Звонимир Левић
ЗНАЧАЈ МАГНЕТСКЕ РЕЗОНАНЦИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ
И РАЗУМЕВАЊУ ПРИРОДЕ ПАТОЛОШКИХ ПРОМЕНА
У МУЛТИПЛОЈ СКЛЕРОЗИ 226

Дијана Б. Јовановић
ЦИСТАТИН С И ПРОТЕИНИ МАЛЕ МАСЕ МОЛЕКУЛА КАО
НОВИ МАРКЕРИ ЗА ПРОЦЕНУ ЈАЧИНЕ ФИЛТРАЦИЈЕ
У ГЛОМЕРУЛИМА 232

Љиљана Јаносевић, Слободанка Јаносевић,
Владимир Ђорђевић, Јовица Миловановић
МЕСТО И УЛОГА МУКОЦИЛИЈАРНЕ БАРИЈЕРЕ И
ТРАНСПОРТА У АНТИМИКРОБНОЈ ОДБРАНИ
РЕСПИРАЦИЈСКЕ СЛУЗНИЦЕ. 237

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Жарко Вуковић
„ПОЉУБАЦ ЖИВОТА“ – ПЕДЕСЕТ ГОДИНА ОД УВОЂЕЊА
МЕТОДА ВЕШТАЧКОГ ДИСАЊА УСТА НА УСТА. 241

У СПОМЕН: Никола Бојанић. 242

ПИСМА УРЕДНИШТВУ 231
ПРИКАЗИ КЊИГА 172-177
ВЕСТИ 203, 221
Други стручни састанак „Медицински чланци и часописи“ 153

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање ове свеске помогло је Министарство здравља Републике Србије

Београд, Југославија



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

МАЈ-ЈУН 2002.

СВЕСКА 5-6

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

ejusdem societatis sodali secretario

Professore D^{re} VLADANO GJORGJEVIĆ.

LIBER PRIMUS.

BELGRADI,

in typographia principatus Serbici

1874.

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник:

Владимир Славковић

Заменици главног и одговорног уредника:

Љубица Божиновић и Александар Милошевић

Секретар:

Славица Жижић-Борјановић

Чланови:

Мирјана Атанацковић, Момчило Бабић, Жарко Вуковић, Слободан Голубовић, Никола Грујић, Слободан Додић, Василије Дрепун, Александар Дујић, Љубица Ђукановић, Надежда Јеличић, Татјана Ивковић-Лазар, Теодор Ковач, Коста Костић, Звонимир Левић, Стеван Литвињенко, Душан Манојловић, Рајко Милошевић, Атанасије Марковић, Петар Милутиновић, Будимир Павловић, Иван Попов, Мирослава Првулов, Слободан Радмановић, Душан Ристановић, Зоран Роловић, Миодраг Симоновић, Бојан Стојнић, Радмило Томин, Радоје Чоловић, Вера Шобић, Војин Шуловић.

Лектор за српски језик:

Гордана Јовановић

Преводилац за енглески језик:

Андријана Гојковић

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

Председник: проф. др Зоран Иванковић

Председник Издавачког савета: проф. др Драгослав Ђукановић

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

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

Претплата и експедиција: 11000 Београд, Црца Вашингтона 19, телефон 011/3246-829

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

Поштански претплатак: бр. 838

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

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Јелена Мићић, Слободан Николић, Зоран Михаиловић
АНАЛИЗА УЗРОКА СМРТИ БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ ДУГОТРАЈНО НАДЖИВЉАВАЛИ ПОВРЕДУ ЗАДОБИЈЕНУ У САОБРАЋАЈУ 149
- Милица Кецкаревић, Душанка Савић, Биљана Чуљковић,
Наташа Замуровић, Тамара Мајор, Душан Кецкаревић, Слободанка Тодоровић, Станка Ромац
ДИШЕНОВА И БЕКЕРОВА МИШИЋНА ДИСТРОФИЈА: АНАЛИЗА КОРЕЛАЦИЈЕ ФЕНОТИП-ГЕНОТИП КОД 28 БОЛЕСНИКА 154
- Сања Симић-Огризовић, Ангелина Старчевић-Божовић, Радмила Благојевић, Драгана Радивојевић, Љубица Ђукановић
ПРОЦЕНА БРЗИНЕ ПРОГРЕСИЈЕ ХРОНИЧНОГ ОДБАЦИВАЊА
ТРАНСПЛАНТИСАНОГ БУБРЕГА ПОМОЋУ НУКЛЕАРНОГ АНТИГЕНА ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ ЋЕЛИЈА 159

САОПШТЕЊА

- Зоран Пешић, Драган Михаиловић, Мирјана Милосављевић
УЛТРАЗВУК И ХИРУРШКА ТЕРАПИЈА ТУМОРА КОЖЕ ЛИЦА 165
- Мирјана Б. Станић, Радомир Б. Синђелић, Војислава Нешковић, Лазар Б. Давидовић, Слободан Л. Лотина
ЗАШТИТА БУБРЕГА ТОКОМ ХИРУРШКИХ ИНТЕРВЕНЦИЈА НА ИНФРАРЕНАЛНОЈ АОРТИ 168
- Олга Гајић-Вељаноски, Мирјана Јаребински, Ана Јовићевић-Бекић, Татјана Пекмезовић
АНАЛИЗА МОРТАЛИТЕТА ОД РАКА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА У КОХОРТАМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ ОД 1971. ДО 1996. ГОДИНЕ 173
- Слободан Стојановић, Александар Крстић, Мирјана Пољачки, Синеиша Тасић
УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ ДИЈАГНОСТИКОВАНИХ ДИСМОРФОЛОШКИХ ЗНАКОВА НА КОЖИ
И ПРЕМА РАЧУНАРСКОМ ПРОГРАМУ (POSSUM) КОД ШТИЋЕНИКА ДОМА ЗА ДЕЦУ И ОДРАСЛЕ ОМЕТЕНЕ У РАЗВОЈУ У ВЕТЕРНИКУ – НОВИ САД 178
- Наташа Ивановић, Марина Светел, Душко Козић, Роберт Семниц, Владимир С. Костић
КЛИНИЧКО-ПАТОМОРФОЛОШКА КОРЕЛАЦИЈА КОД БОЛЕСНИКА СА СИМПТОМАТСКИМ ДИСТОНИЈАМА 183
- Татјана Потпара, Јелена Маринковић-Ерић, Миодраг Грујић, Биљана Радојковић-Ђировић, Босиљка Вујисић-Тешић, Милан Петровић
УТИЦАЈ ДИЈАБЕТЕСА МЕЛИТУСА НА УСПОСТАВЉАЊЕ
И ОДРЖАВАЊЕ СИНУСНОГ РИТМА КОД БОЛЕСНИКА С ПЕРЗИСТЕНТНОМ ФИБРИЛАЦИЈОМ ПРЕТКОМОРА 189
- Вишња Лежанић, Љубица Ђукановић, Драгана Радивојевић-Бокић,
Радмила Благојевић-Лазич, Стојанка Ристић, Жељка Докић, Драгиша Стојковић
ИЗБОР ЖИВИХ СРОДНИХ ДАВАЛАЦА ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ БУБРЕГА И ЊИХОВ ПОСТОПЕРАЦИОНИ ТОК 193
- Весна Љубић, Спасоје Петковић, Небојша Радуновић
НАДБУБРЕЖНЕ ЖЛЕЗДЕ ФЕТУСА У РИЗИЧНИМ ТРУДНОБАМА 198

ПРИКАЗИ

- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Весна Маширевић, Љиљана Ивић
ТРАНСХОЛЕДОХУСНА ФИСТУЛА ПАНКРЕАСА 201
- Радоје Чоловић, Марјан Мицев, Наташа Чоловић, Сергеј Зоговић, Божо Трбојевић, Мирјана Стојковић
КАРЦИНОИД ПАНКРЕАСА 204
- Драган Суботић, Драган Мандарић, Никола Атанасијадис, Љиљана Андрић
ПНЕУМОНЕКТОМИЈА ЗБОГ КАРЦИНОМА БРОНХА ПОСЛЕ ЕМПИЈЕМА ПЛЕУРЕ 208
- Бранка Филиповић, Мирослав Опрић, Анка Миличић, Светлана Паранос
ПРИМАРНА БИЛИЈАРНА ЦИРОЗА 213
- Бранислава Ивановић-Крстић, Димитра Калимановска-Оштрић,
Босиљка Вујисић-Тешић, Драгана Јовановић, Предраг Петровић, Даница Цветковић-Матић
ЕХИНОКОКОЗА СРЦА 217

ЗА ПРАКСУ

- Марија Митић-Миликић, Србољуб Секулић, Миодраг Вукчевић
ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ КОД СТАРИЈИХ ОСОБА 222

ПРЕГЛЕДИ

- Шарлота Месарош, Јелена Друловић, Небојша Стојсављевић, Звонимир Левић
ЗНАЧАЈ МАГНЕТСКЕ РЕЗОНАНЦИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ И РАЗУМЕВАЊУ ПРИРОДЕ ПАТОЛОШКИХ ПРОМЕНА У МУЛТИПЛОЈ СКЛЕРОЗИ 226
- Дијана Б. Јовановић
ЦИСТАТИН С И ПРОТЕИНИ МАЛЕ МАСЕ МОЛЕКУЛА КАО НОВИ МАРКЕРИ ЗА ПРОЦЕНУ ЈАЧИНЕ ФИЛТРАЦИЈЕ У ГЛОМЕРУЛИМА 232
- Љиљана Јаношевић, Слободанка Јаношевић, Владимир Ђорђевић, Јовица Миловановић
МЕСТО И УЛОГА МУКОЦИЛИЈАРНЕ БАРИЈЕРЕ И ТРАНСПОРТА У АНТИМИКРОБНОЈ ОДБРАНИ РЕСПИРАЦИЈСКЕ СЛУЗНИЦЕ 237

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

- Жарко Вуковић
„ПОЉУБАЦ ЖИВОТА“ – ПЕДЕСЕТ ГОДИНА ОД УВОЂЕЊА МЕТОДА ВЕШТАЧКОГ ДИСАЊА УСТА НА УСТА 241
- У СПОМЕН: Никола Бојанић 242

ПИСМА УРЕДНИШТВУ	231
ПРИКАЗИ КЊИГА	172-177
ВЕСТИ	203, 221
Други стручни састанак „Медицински чланци и часописи“	153

CONTENTS

ARTICLES

- S. Nikolitsh, J. Micitsh, Z. Mihailovitch
CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH LONG OUTLIVING PERIOD INJURED IN TRAFFIC ACCIDENTS 152
- M. Keckarevitsh, D. Savitsh, B. Chuljkovitsh, N. Zamurovitsh, T. Major, D. Keckarevitsh, S. Todorovitch, S. Romac
DUCHENNE'S/BECKER'S MUSCULAR DYSTROPHY: ANALYSIS OF GENOTYPE-FENOTYPE CORRELATION IN 28 PATIENTS 158
- S. Simitsh-Ogrizovitch, Lj. Djukanovitch, A. Starchevitch-Bozhovitch, R. Blagojevitsh, D. Radivojevitsh
PCNA IN ASSESSMENT OF PROGRESSION RATE OF CHRONIC RENAL ALLOGRAFT REJECTION 163

COMMUNICATIONS

- Z. Peshitsh, D. Milovitsh, M. Milosavljevitsh
ECHOSONOGRAPHY AND SURGICAL THERAPY OF FACIAL SKIN TUMOURS 167
- M. B. Stanitsh, R. B. Sindjelitsh, V. Neshkovitch, L. B. Davidovitch, S. L. Lotina
RENAL PROTECTION DURING THE OPERATION OF INFRARENAL AORTA 171
- O. Gajitsh-Veljanoski, M. Jarebinski, A. Jovitshevitch-Bekitsh, T. Pekmezovitch
COHORT ANALYSIS OF COLORECTAL CANCER MORTALITY IN THE REPUBLIC OF SERBIA OVER THE PERIOD 1971-1996 176
- S. Stojanovitch, A. Krstitch, M. Poljachki, S. Tasitsh
FREQUENCY OF DYSMORPHOLOGICAL SIGNS BY POSSUM AT THE HOME FOR
DEVELOPMENTALLY HANDICAPPED CHILDREN AND ADULTS IN VETERNIK-NOVI SAD 182
- N. Ivanovitch, M. Svetel, D. Kozitsh, R. Semnic, V. S. Kostitsh
CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL CORRELATION IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC DYSTONIAS 188
- T. Potpara, J. Marinkovitch-Eritsh, M. Grujitsh, B. Radojkovitch-Tshirovitsh, B. Vujisitsh-Teshitsh, M. Petrovitsh
THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON RESTORING AND MAINTAINING OF SINUS RHYTHM IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION 191
- V. Lezhaitsh, Lj. Djukanovitch, D. Radivojevitsh-Djokitsh, R. Blagojevitsh-Lazitsh, S. Ristitsh, ZH. Dokitsh, D. Stojkovitch
ANALYSIS OF DONOR SELECTION FOR LIVING RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION AND THEIR POSTOPERATIVE OUTCOME 197
- V. Ljubitsh, S. Petkovitch, N. Radunovitch
ADRENAL GLANDS OF THE FOETUS IN (HIGH)RISK PREGNANCIES 200

CASE REPORT

- R. Cholovitch, N. Grubor, V. Mashirevitsh, Lj. Ivitsh
PANCREATIC FISTULA THROUGH THE DISTAL COMMON BILE DUCT 203
- R. Cholovitch, M. Micev, N. Cholovitch, S. Zogovitch, B. Trbojevitsh, M. Stojkovitch
MALIGNANT CARCINOID TUMOUR OF THE PANCREAS 207
- D. Subotitsh, D. Mandaritch, N. Atanasijadis, Lj. Andritsh
PNEUMONECTOMY DUE TO BRONCHUS CARCINOMA AFTER PLEURAL EMPYEMA 212
- B. Filipovitch, M. Opritsh, A. Milichitsh S. Paranos
PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS 216
- B. Ivanovitch-Krstitch, D. Kalimanovska-Oshtritsh, B. Vujisitsh-Teshitsh, D. Jovanovitch, P. Petrovitsh, D. Cvetkovitch-Matitsh
CARDIAC ECHINOCOCCOSIS 221

АНАЛИЗА УЗРОКА СМРТИ БОЛЕСНИКА КОЈИ СУ ДУГОТРАЈНО НАДЖИВЉАВАЛИ ПОВРЕДУ ЗАДОБИЈЕНУ У САОБРАЋАЈУ

Јелена МИЦИЋ, Слободан НИКОЛИЋ, Зоран МИХАИЛОВИЋ

Институт за судску медицину Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Ретроспективна студија резултата аутопсије која је обухватила 31 особу (21 мушкарца и 10 жена), смртно страдалих у саобраћајним задесима, а који су надживљавали трауму више од 15 дана. Просечна старост испитаника је 49,90 година ($SD = 18,28$). Настрадали пешаци су најзаступљенији у узорку (16). Просечно време надживљавања повреде је 41,19 дана ($SD = 12,60$). Тежину трауме код испитаника изражавали смо резултатом бодовања *ISS (Injury Severity Score)*. Просечан број бодова *ISS* био је 36,18 ($SD = 8,70$), максималан 45. У нашем узорку било је пет испитаника с бодовима *ISS* мањим или једнаким 17 (сматрали смо да је овај број бодова *ISS* критичан). У закључцима о узроку смрти код свих испитаника наводимо да је смрт насилна и да је у директној узрочно-последичној вези са задобијеном повредом, без обзира на дуг временски период њеног надживљавања. Само у четири случаја у закључку о узроку смрти не наводе се и компликације задобијених повреда као конкурентни узрок смрти. Мишљења смо да су у случајевима смртог повређивања с дуготрајним надживљавањем, обдукциони налаз и клиничка медицинска документација кључни за решавање случаја у смислу права, а да микроскопски преглед органа има стручномедицински и академски значај.

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

УВОД

Порекло смрти, тј. да ли је смрт природна или насилна [1], најважнији је податак који форензичар доставља истражним органима путем свог закључка о узроку смрти у сваком конкретном случају. У случајевима где особе дуго или врло дуго надживљавају задобијену повреду, где су повреде већ највећим делом зацељене, те се на обдукцији не виде њихова примарна обимност и природа, понекад је тешко одређено рећи да ли је реч о насилној смрти. Форензичар, у тим случајевима, треба својим стручним знањем и вештином да прихвати или одбаци директну узрочно-последичну везу између задобијене повреде и смртог исхода. Он је тај који ће у тим случајевима нека постојећа, обдукцијом констатована стања (нпр., профузно крвављење из улкуса желуца), која су непосредни, преципитирајући узрок смрти, прогласити компликацијама и/или последицама задобијених повреда, или прихватити да је у питању погоршање услед повреде већ постојеће болести (нпр., акутизација хроничног улкуса узрокована повредом) — концепт тзв. траумског обољења по Миловановићу [1]. Уколико повреда може да се квалификује у правном смислу као тешка, опасна по живот, нпр., субдурални хематом, онда се едем плућа и пнеумонија који се развијају у току дугог надживљавања повреде схватају као њене компликације [2] и наводе се најчешће у обдукционом закључку о узроку смрти као повреде компетитивни плурални узроци смрти. Проблем су наравно повреде које су у смислу права тешке (апстрактно, опасне по живот) и лаке: да ли се у том случају, нпр., бронхопнеумонија, која се развија у току дуготрајнијег боравка у болници и поред свих предузетих мера лечења, може прихватити као компликација задобијене повреде, а смрт као насилна?

Или, запаљење плућа треба схватити као погоршање претходно постојеће болести (нпр., едем плућа као последица хроничног попуштања срца због стечене мане аортних залистака, који се погоршава и прелази у пнеумонију услед повреде)? Да ли је, у случајевима с повредама мањег интензитета, смрт могла бити предупређена? То су оне повреде којима је у систему бодовања (*Abbreviated Injury Scale, AIS*) додељено мање од 3 бода, односно у систему (*Injury Severity Score, ISS*), по различитим ауторима, мање од 12–20 бодова [3–5]. Међутим, и особе с таквим повредама (нпр., прелом фемура, по *AIS*, 3, и по *ISS*, 9 бодова), захтевају дуготрајно лечење и лежање у постељи: узрок смрти може бити тромбоемболија, схваћена као компликација повреде, услед успореног тока крви због дуготрајног мировања. С обзиром да се тромбоемболија јавља и код око 20 посто потпуно здравих особа [6], како тврдити да се у конкретном случају, поред дуготрајног лежања, тромбоемболија није развила заправо из нејасних разлога, а да се истовремено не калкулише вероватноћом о њеном насилном пореклу, при чему је вероватноћа сама по себи неприхватљива за суд?

ЦИЉ РАДА

Анализом узрока смрти и других параметара код особа повређених у саобраћају, које су надживљавале повреду најмање 15 дана, предложити мере унапређења постморталне дијагностике обдукцијом о узроку смрти у оваквим случајевима.

МЕТОД РАДА

Урађена је ретроспективна студија резултата аутопсије на материјалу Института за судску медицину у Београду за пе-

риод 1998. године. Анализовани су обдукциони протоколи и доступна медицинска документација (историје болести, операционе листе, отпусне листе и др.) особа смртно страдалих у саобраћајним задесима, који су надживљавали трауму најмање 15 дана. Особе су лечене и умрле углавном у Ургентном центру у Београду. Резултати су обрађени одговарајућим статистичким методима (тест хи-квадрат, коефицијент просте линеарне корелације).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Узорак испитивања је обухватао 31 испитаника: 21 мушкарца и 10 жена ($\chi^2 = 0,047$; $p > 0,1$). Просечна старост испитаника у узорку била је 49,90 година ($SD = 18,28$). Дистрибуција узорка по полу и годинама старости приказана је у табелама 1 и 2. У узорку није било особа млађих од 19 година. Обухваћене су само особе повређене у саобраћајним несрећама (непенетрантне повреде нанесене широком површином тупине механичког оруђа). Дистрибуција узорка по својству повређивања у саобраћају приказана је у табели 3. Најзаступљеније су особе страдале као пешаци, њих 16. Просечно време надживљавања повреде било је 41,19 дана ($SD = 12,60$). Дистрибуција испитаника по овом својству приказана је у табели 4. Између година старости повређених особа и трајања периода надживљавања повреде постоји врло слаба корелација (коефицијент просте линеарне корелације, $r = 0,35$). Тежина задобијених повреда у сваком појединачном случају одређивана је бодовима ISS, који су добијани комбинацијом података из доступне медицинске документације и обдукционог протокола. (Податке о повредама које су болнички збринуте и не виде се на обдукцији због дугог времена надживљавања добијали смо из историја болести). Просечни број бодова ISS код наших испитаника био је 36,18 ($SD = 8,70$). Дистрибуција узорка по величини ISS приказана је у табели 5 и графикону 1. Између степена тежине трауме и трајања времена надживљавања не постоји корелација ($r < 0,14$).

У свим случајевима обухваћеним нашим узорком обдукцији су закључили да је реч о насилној смрти, смрти која је у директној узрочно-последичној вези са задобијеним повредама (што је и најважније за суд, јер указује на кривичну одговорност). У закључ-

цима обдукционих протокола увек је наведен само један повређени регион тела, и то: повреде главе и врата – код 21 испитаника (контузије мозга с преломом лобање или без прелома – 16, субдурални хематом – 4, стабилни прелом вратног дела кичменог стуба с контузијом моздине – 1), тешке повреде локомоторног система – код 5, повреде грудног коша – код 3 (вишеструки преломи ребара и

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција испитаника по полу.

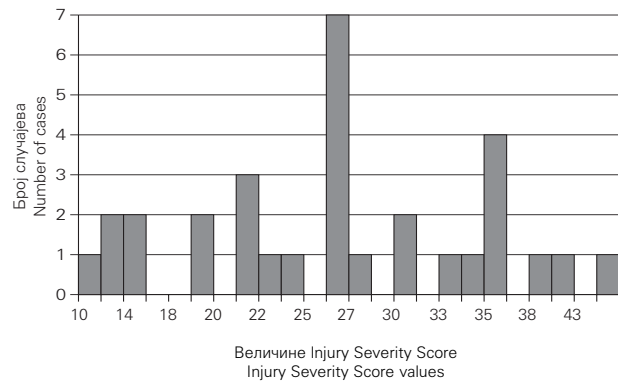
TABLE 1. Sex distribution of sample.

Пол Sex	Број Number
Мушкарци Males	21
Жене Females	10
Укупно Total	31

ТАБЕЛА 2: Дистрибуција испитаника по животном добу.

TABLE 2: Age distribution of sample.

Године Age	≥ 35	36-45	46-55	56-65	66-75	> 75	Укупно Total
Број Number	7	7	5	3	6	3	31



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

повреде ткива плућа, те следствени поремећај дисања) и повреде органа трбуха – код две повређене особе (руптура јетре и црева с оментумом). Анализом протокола, међутим, налазимо да код 22 особе постоји тешка повреда само у једном региону тела, код 7 у два и да код 2 особе постоје тешке повреде у три региона тела. Под тешком повредом подразумевали смо повреду која је у систему AIS приказана с 3 бода или више.

Код четири особе у закључку о узроку смрти не наводе се никакве компликације повреда као конкурентни узроци смрти самим повредама. Код осталих оне се појављују, и то код 15 особа као уопштене, а код осталих наводе се у закључку одређено (бронхопнеумонија код 5, тромбоемболија код 3, сепса код 2, перитонитис и крвавање из акутних ерозија желуца код по једне особе). Код пет повређених особа компликације повреда су први и непосредни узрок насилне смрти (треба напоменути да је код ових испитаника број бодова ISS био мањи од 16, тј. повреда је била тешка али не и критична).

Микроскопским прегледом органа решено је 7 судскомедицинских случајева, и ови налази су у свим случајевима само потврдили већ постојећи објективни обдукциони макроскопски и/или микробиолошки налаз (нпр., сепса, бронхопнеумонија, контузија кичмене моздине и сл.). Чини нам се да овакве случајеве не треба решавати микроскопским прегледом, јер се њиме, сем академских података, не добијају нови, кључни за решавање случаја

ТАБЕЛА 3. Дистрибуција узорка по својству повређивања.

TABLE 3. Distribution of sample according to injuring mechanism.

Својство Categories of injured	Број Number
пешак pedestrian	16
возач car driver	5
сувозач assistant car driver	2
путник car passenger	1
бициклист bicyclist	3
мотоциклист motorcyclist	3
шинско возило injured by railroad vehicle	1
Укупно Total	31

ТАБЕЛА 4. Дистрибуција узорка по ISS*.

TABLE 4. Distribution of sample according to ISS*.

Injury Severity Score	≤ 17	18-33	≥ 34
Број Number	5	18	8

ISS* – Injury Severity Score

ТАБЕЛА 5. Дистрибуција узорка по времену надживљавања повреде.

TABLE 5. Distribution of sample outliving period.

Време надживљавања у данима Outliving period in days	≤15-21	22-28	29-35	36-42	≥43
Број испитаника Number of cases	8	7	7	2	7

за потребе суда. Обично се сматра да се микроскопским прегледом и типичним налазом може решити нпр. дилема да ли је повреда нанесена баш критичном приликом, или раније. Међутим, патохистолошки налаз често није специфичан, понекад је и нетипичан, и само може допринети замагљивању целог проблема. И у оваквим случајевима кључна је медицинска документација: ако се макроскопски, нпр., не виде контузије у кори мозга, већ само секундарна крвављења у ткиву стабла мозга као последица трауме, микроскопски преглед мозга даће податак само о едему ткива мозга (тешко ће се наћи микроскопске контузије, ако се исечци узимају наслепом), а медицинска документација која говори о примарном бесвесном стању које се одржава до смрти, без обзира на трајање надживљавања, указује заправо на тешку трауму главе, као што говори и о динамици и патофизиолошким механизмима умирања.

Забрињавајуће је да у једној трећини случајева из нашег узорка (11), обдуценти у закључивању о узроку смрти нису узели у обзир, те ни унели у закључак, податке из медицинске документације. Сматрамо да је ово стручна грешка обдуцената. Немогуће је смртни исход довести у директну узрочно-последичну везу с повредом задобијеном, нпр., два месеца пре тога, нити саму повреду с последицама и/или компликацијама које су довеле у сваком конкретном случају до смрти (ма како оне биле евидентне на аутопсији), а да се динамика патофизиолошких поремећаја (који објашњавају механизам умирања и саму смрт), праћених и регистрованих од стране клиничких лекара у историји болести, не узимају у обзир при састављању закључка о узроку смрти. За форензичко решавање оваквих случајева с дуготрајним надживљавањем повреда, где су повреде практично већ зацељене, и где се на аутопсији макроскопски виде само њихове компликације и/или последице, медицинска документација је кључна. Овом приликом нећемо говорити о томе како је клиничка документација у нашим условима алкава, непотпуна и много пута нестручна, па самим тим и неупотребљива. Постоје синдроми код којих су макроскопски и микроскопски налази неспецифични, и чија се дијагноза поставља заправо искључиво на основу клиничких параметара, нпр. синдром системске масне емболије (*Fat Embolism Syndrome – FES*) [7], мултиорганска дисфункција (*Multiple Organ Failure – MOF*) [8, 9] или синдром системског инфламационог одговора (*Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS*) [9, 10].

ЗАКЉУЧАК

Београдска школа форензичке медицине чак и данас инсистира, чини нам се и сувише ригидно, на концеп-

ту насилна–природна смрт. Ипак, и ми сматрамо да је то основна дилема коју обдуцент треба да реши сваком појединачном аутопсијом. Лекар суда мора да открије и прати директне везе између повреде и смртног исхода кад год је то могуће, и да такву смрт прогласи за насилну и проистеклу из повреде. Ствари се с форензичког аспекта усложњавају, ако се у директну везу повреда–смрт уметну стања која се могу схватити као компликације повреде и повреди компетитивни узроци смрти, и ако се веза повреда–смрт остварује индиректно, путем компликација повреда. Све је ово значајно, нарочито ако је повреда мањег интензитета, период надживљавања дуготрајнији, особа врло стара или врло млада и с претходним хроничним болестима, за које није морало ни да се зна да су постојале за живота.

Смрт је апсолутни појам, а по дефиницији јесте стање, а не процес. Умирање и агонија су патофизиолошки процеси, процеси који трају. При обдукцији, форензичар види само морфолошке последице ових процеса, али не и њихову динамику. Динамику умирања, узрочно-последичну везу између повреде и смрти, као и динамику појаве компликација повреда, патолог форензичар може сагледати само путем медицинске документације, у којој клинички лекар бележи своја запажања о повређеној особи све време. Зато је, у случајевима с дуготрајним надживљавањем, позивање на податке из медицинске документације пресудно за закључивање о узроку смрти и њеном пореклу. Микроскопски налаз је ту мање битан и има више стручнонаучни и академски, него практични значај за суд.

Медицинска наука сталн напредује. Концепти етиологије многих обољења и компликација повреда у сталном су преиспитивању. Зато је наш предлог да код повређених особа које умру после дуготрајнијег надживљавања у закључцима о узроку смрти не треба појединачно набрајати компликације као конкурентне узроке смрти основној трауми, већ их треба све споменути у најопштијем облику. С друге стране, у закључку о узроку смрти треба набројати све повреде (установљене обдукцијом и/или регистроване у медицинској документацији), које се у нашем правном систему квалификују као тешке, а не везивати узрок смрти и компликације искључиво за једну, најтежу, доминантну повреду. Врло је тешко искључити додатно кумулационо штетно дејство по здравље повређене особе и других, лакших повреда. Можда треба у првом ставу закључка о узроку смрти навести да је „смрт насилна и да је наступила услед компликација задобијених повреда“, а у другом ставу таксативно набројати повреде и објаснити механизам повређивања (навести оруђе којим је повреда нанесена). Надајмо се да су иза нас времена када се у закључку о узроку смрти код повређене особе после месец дана надживљавања наводило једино „искрвављење у меко ткиво око вишеструко преломљених костију удова и трупа“, а не „компикације услед губитка веће количине крви због задобијених повреда“.

CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH LONG OUTLIVING PERIOD
INJURED IN TRAFFIC ACCIDENTS

S. NIKOLITSH, J. MICITSH, Z. MIHAIOVITSH

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION

The manner of death, i.e. if death is moros or violent, is the most important fact for the court and therefore, the most important part of the finding of autopsy reports [1]. To recognize the manner of death in cases with long outliving period after injury could be difficult for forensic pathologists. In such cases, the dissector should be able to point out the direct relationship between initial injury and death by using his (her) own experience and medical knowledge. Could the deaths provoked by low injuries be preveted? These injuries have score of 3 by Abbreviated Injury Scale (AIS) i.e. 12-20 by Injury Severity Score (ISS) [3-5].

PURPOSE

The purpose of this paper is to suggest the measures for improvement of postmortem autopsy diagnosis of causes of death in cases with long outliving period (more than 15 days) after initial traffic injury.

MATERIAL AND METHOD

A retrospective autopsy study was performed. It included the material of the Institute of Forensic Medicine in Belgrade for 1998. The autopsy reports and accessible clinical medical data were analyzed for persons fatally injured in traffic accidents who outlived trauma more than 15 days. The sample was statistically prepared (χ^2 test, correlation coefficient).

RESULTS AND DISCUSSION

The sample included 31 persons injured in traffic accidents with outliving period longer than 15 days: 21 males and 10 females ($\chi^2 = 0.047$; $p > 0.1$). Average age was 49.90 years ($SD = 18.28$). All persons in our sample were over the age of 19. The most commonly injured persons were pedestrians (16). The mean outliving period was 41.19 days ($SD = 12.60$). There was a weak positive correlation between outliving period and age in our sample (coefficient of linear correlation $r = 0.35$). The authors combined the autopsy and available clinical data in order to get the ISS value for each case. The mean ISS value was 36.18 ($SD = 8.70$). There was no correlation between outliving period and severity of trauma (coefficient of linear correlation $r < 0.14$).

All deaths in our sample were violent according to autopsy reports. In autopsy reports, dissectors always noted only one injured body region: head and neck injuries in 21 cases, chest injuries in 3, trauma of locomotor system in 5 and in 2 cases abdominal injuries. However, by analyzing these reports, the authors emphasized that in 22 cases one body region was severely injured, in 7 cases two body regions and three regions in 2 cases. According to the authors severe

injury has score 3 or more by 3.

In four cases the dissectors pointed no complication of initial injuries as a competitive cause of death. In 15 cases they mentioned it as general, and in the rest of cases as decided (e.g. pneumonia, sepsis, thromboembolism, etc.). In five cases, the complications of initial injury were the precipitated and immediate cause of death (the initial injury in all these cases was less than 16 by ISS i.e. severe but not critical).

The seven cases were treated microscopically. These microscopical findings only proved the already established microscopical autopsy findings and were not crutial for case solution. It was alarming, that one third of cases in our sample were completed without considering the clinical medical data. This is forensic vitium artis. Nowadays, there are a few syndroms which could be the cause of death i.e. fat embolism syndrome [7], multiple organ failure) [8, 9] and systemic inflammatory response syndrome [9, 10]. The diagnosis of these syndromes is possible only clinically: the autopsy and hystological findings are not specific.

CONCLUSION

As long as a direct chain of events can be traced from the injury to the death, then the initial injury must be considered to be the basic cause of death, and this fact may have profound legal implications for both civil compensation and criminal responsibility. Some of the most difficult problems in forensic pathology concern deaths from which posttraumatic complications are disputed as being fatal causative factors. The agony and dying are irreversible dynamic pathophysiological processes. By autopsy only the morphological consequences of these processes could be noted by dissector. The dynamics of dying, direct correlation between initial injury and death, as well as appearance and development of complications provoked by trauma could be established only by clinical medical data. Therefore, medical clinical data are crutial for forensic pathologists and for solving the problems about the mode and manner of death in cases with long outliving period. Microscopical findings have only academic and scientific importance and are less useful in daily practice. The authors suggest that all complications of injury must be generally involved in autopsy reports, and all severe injuries should separately be registrated both in medical data and autopsy reports. The finding of cause of death must include all observed severe injuries and not only one of the most severe injuries and its complications.

Key words: Complications of injury, outliving period, traffic injury, ISS, autopsy. (SRP ARH CELOK LEK).

ЛИТЕРАТУРА

1. Milovanović M. Oštećenje zdravlja i smrt uopšte. U: Milovanović M (ured.). Sudska medicina. Medicinska knjiga, Beograd 1988;1-10.
2. Leestma JE, Grčević N. Impact Injuries to the Brain and Head. In: Leestma JE (Eds). Forensic Neuropathology, Raven Press, New York 1988;243.
3. Young W, Young J, Smith S et al. Defining the major trauma patient and trauma severity. J Trauma 1991;31(8):1125-40.
4. Suaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS et al. Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. J Trauma 1995;38(2):185-93.
5. Friedman Z, Kugel C, Hiss J et al. The Abbreviated Injury Scale - A valuable tool for Forensic documentation of trauma. Am J Pathol 1996;17(3):233-8.
6. Knight B. Complications of injury. In: Knight B. (Eds). Forensic Pathology. Arnold, London 1996;335.
7. Odegard K. Fat Embolism: Diagnosis and Treatment. New York University Medical Center 1998.
8. Deitch EA. Multiple organ failure - Pathophysiology and potential future therapy. Ann Surg 1992;216(2):117-34.
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20(6):864-74.
10. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 1996;24(1):163-71.

JELENA MICIĆ
Institut za sudsku medicinu
Medicinski fakultet
11 000 Beograd, Deligradska 31a
Tel.: 682-522

Рукопис је достављен Уредништву 20. IX 2000. године

Други стручни састанак МЕДИЦИНСКИ ЧЛАНЦИ И ЧАСОПИСИ

14. и 15. новембра 2002. године у Београду

Састанак организује Уредништво часописа Српски архив за целокупно лекарство

1. Рад уредништва часописа (модератор Љ. Божиновић)
2. Рецензије (модератор А. Дујић)
3. Језик медицинске струке (модератор В. Славковић)

Позивамо колеге да активно учествују својим саопштењима
Радови ће бити објављени у нашем часопису

Српско лекарско друштво
Уредништво Српског архива
11 000, Београд, Ц. Вашингтона 19
Тел. 011-3245-119; факс: 3246-090
e-mail: srparhiv@eunet.yu

ДИШЕНОВА И БЕКЕРОВА МИШИЋНА ДИСТРОФИЈА: АНАЛИЗА КОРЕЛАЦИЈЕ ФЕНОТИП-ГЕНОТИП КОД 28 БОЛЕСНИКА

Милица КЕЦКАРЕВИЋ¹, Душанка САВИЋ¹, Биљана ЧУЉКОВИЋ¹,
Наташа ЗАМУРОВИЋ¹, Тамара МАЈОР¹, Душан КЕЦКАРЕВИЋ¹,
Слободанка ТОДОРОВИЋ², Станка РОМАЦ¹

1. Биолошки факултет Универзитета, Београд; 2. Клиника за неурологију и психијатрију за децу и омладину Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Дишенова и Бекерова мишићна дистрофија су обољења мушкараца, узрокована мутацијама у гену за дистрофин. Дишенова мишићна дистрофија је тежак облик болести која знатно скраћује животни век болеснику, док се Бекерова мишићна дистрофија одликује каснијим почетком и споријим током болести. Код 65 посто болесника с Дишеновом мишићном дистрофијом и Бекеровом мишићном дистрофијом појаву болести узрокују делеције једног или више егзона у гену за дистрофин, док су дупликације узрок болести код 6 до 7 посто болесника. Показано је да су егзони проксималног дела гена за дистрофин (егзони од броја 3 до 18) и егзони дисталног дела гена (егзони од броја 45 до 52) посебно подложни делецијама. Код преосталих 30 посто болесника с Дишеновом мишићном дистрофијом и Бекеровом мишићном дистрофијом пронађене су тачкасте мутације, мале делеције или инверзије у гену за овај протеин. Приказани су резултати анализе 28 несродних болесника с Дишеновом мишићном дистрофијом и Бекеровом мишићном дистрофијом. Код 57 посто болесника откривене су делеције у гену за дистрофин, при чему су све делеције смештене у дисталном делу гена. Анализована је веза између утицаја делеције на оквир читања и тежине клиничке слике. Показано је да су код већине болесника делеције које мењају оквир читања удружене с фенотипом Дишенове мишићне дистрофије, а делеције које не мењају оквир читања, с фенотипом Бекерове мишићне дистрофије, што је у сагласности с подацима из литературе.

Кључне речи: Дишенова и Бекерова мишићна дистрофија, дистрофин, делеције, егзони. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Дишенова мишићна дистрофија је једно од најчешћих леталних обољења мушкараца (у вези с хромозомом икс), с учесталошћу један према 3 500. Генетичку основу овог обољења чине мутације у гену за дистрофин. Такође, показано је да су мутације у истом гену одговорне и за Бекерову мишићну дистрофију. Клиничка слика болесника од Бекерове мишићне дистрофије испољава се као блажи облик од Дишенове мишићне дистрофије, а ова болест се јавља с учесталошћу један према 18 500 мушкараца [1].

Оболеле особе су мушког пола, док су жене углавном здрави преносиоци болести на потомство. Врло мали број особа женског пола откривен је с клиничком сликом Дишенове мишићне дистрофије/Бекерове мишићне дистрофије. Дишенова мишићна дистрофија и Бекерова мишићна дистрофија јављају се у породици код две трећине болесника, док се код преосталих болесника мутације јављају *de novo*.

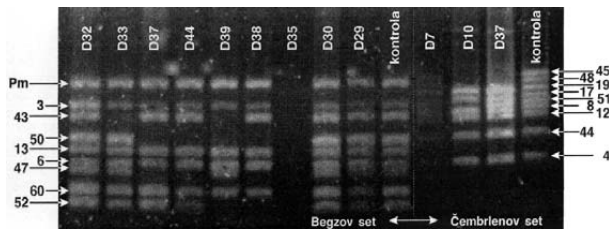
Код болесника од Дишенове мишићне дистрофије први симптоми болести запажају се у узрасту од око три године, да би до тринаесте године болесници постали везани за колица. Неизбежан смртни исход, најчешће услед инсуфицијенције респирације, наступа у трећој деценији живота, а код неких болесника и раније [2].

Класична Бекерова мишићна дистрофија се одликује каснијим почетком и споријим током болести. Четврта деценија живота је просечна старост када болесници губе способност самосталног кретања. Због изразите варијабилности брзине прогресије бо-

лести, сматра се да болесници који постају непокретни пре тринаесте године живота болују од Дишенове мишићне дистрофије, а они који постају везани за колица после шеснаесте године болују од Бекерове мишићне дистрофије [3]. Код 30–50 посто особа оболелих од Дишенове мишићне дистрофије јавља се блага ментална ретардација, с коефицијентом интелигенције мањим од 75, док су оболели од Бекерове мишићне дистрофије углавном нормалне интелигенције [4].

Ген за дистрофин смештен је на кратком краку хромозома икс, у региону *Xp21* [5, 6]. То је, до сада, највећи познати ген у хуманом геному, дужине око 2,5 милиона базних парова [7]. Ген за дистрофин садржи 79 егзона, који чине свега 0,6 посто његове дужине [8].

Код 60 до 65 посто болесника од Дишенове мишићне дистрофије и Бекерове мишићне дистрофије могу се открити делеције једног или више егзона [7, 9, 10], док су дупликације заступљене код 6 до 7 посто болесника [9, 11, 12]. За два региона гена за дистрофин показано је да су посебно подложна, како делецијама тако и дупликацијама. То су региони тзв. “*hot spot*” и налазе се један на петом крају гена (од егзона 3 до 18), а други у дисталном делу гена (од егзона 45 до 52) [3, 7, 13]. Тачкасте мутације, мале делеције и инверзије у гену за дистрофин откривене су код преосталих 30 посто болесника од Дишенове мишићне дистрофије/Бекерове мишићне дистрофије [14].



СЛИКА 1. Анализа продуката амплификације *PCR* на 2% *Nu-Sieve* агарозном гелу. Траке које недостају у односу на контролу, одговарају делетисаним егзонима. Стрелицама су означени редни бројеви амплификованих егзона дистрофин гена. *Pm* означава промотор.

FIGURE 1. Analysis of products of *PCR* amplification on a 2% *Nu Sieve* agarose gel. Lacking trips in relation to controls correspond to deleted exons. Arrows indicate ordinal numbers of amplified exons of dystrophic gene. *Pm* = promotor.

Дејвис (*Davies*) и сарадници [15] су уочили да се велике делеције у гену за дистрофин често могу открити код болесника с фенотипом Бекерове мишићне дистрофије, док се делеције само у једном егзону могу наћи код болесника од Дишенове мишићне дистрофије. На основу ових налаза може се закључити да величина делеције није кључни фактор који утиче на тежину клиничке слике.

Код особа оболелих од Дишенове мишићне дистрофије, мале делеције, инсерције и тачкасте мутације углавном доводе до промене оквира читања и временог прекидања транслације [15]. Код болесника од Бекерове мишићне дистрофије, тачкасте мутације, пронађене у гену за дистрофин код највећег броја болесника, представљају мутације које доводе до промене аминокиселина у протеину, или мутације у местима за искрајање пре-*iRNK*, које не ремете оквир читања. Такође, описани су и болесници од Дишенове мишићне дистрофије код којих су уочене делеције или тачкасте мутације које не доводе до промена оквира читања. Код ових болесника пронађене су делеције великих региона гена за дистрофин или мутације које доводе до промене висококонзервисаних и функционо битних аминокиселина у протеину [16].

Показано је да на тежину клиничке слике може утицати и регион гена у коме се налази мутација. Већина мутација код болесника од Бекерове мишићне дистрофије откривене су у делу гена који кодира штапићасти регион дистрофина. Описане су чак и велике делеције у овом региону код болесника с благим фенотипом Бекерове мишићне дистрофије [17]. Највећа до сада описана делеција удружена с фенотипом Бекерове мишићне дистрофије захватала је чак 35 егзона, који кодирају проксимални и средишњи део штапићастог домена дистрофина (егзони 13–48). Код болесника с типичним фенотипом Бекерове мишићне дистрофије најчешће се откривају делеције региона од 45. до 53. егзона, који кодирају дистални део штапићастог домена дистрофина [10].

Молекуларно-генетичким анализама се прецизно, на нивоу гена, може утврдити тип мутација у гену за дистрофин код болесника од Дишенове мишићне дистрофије и Бекерове мишићне дистрофије. За генетичке анализе се користи *DNK*, изолована из лимфо-

цита периферне крви, као и из хорионских чулица, амнионске течности, или крви плода, у сврхе пренаталне дијагностике.

МЕТОД РАДА

За откривање делеција у гену за дистрофин коришћен је метод мултиплекс *PCR* [18–20]. Овим методом могуће је открити 98 посто свих до сада откривених делеција у гену за дистрофин. У две одвојене реакције вршена је амплификација 18 егзона. У првој реакцији коришћен је Чемберленов сет прајмера [19], док је у другој коришћен Бегзов сет [20]. Прајмери, реакционе смеше и услови амплификације су у складу с протоколима *PCR*, описаним од наведених аутора.

Раздвајање продуката *PCR* вршено је на два-постотним агарозним геловима *NuSieve*, бојеним етидијум-бромидом (Слика 1).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Применом мултиплекс *PCR* анализована је *DNK* 28 несродних болесника од Дишенове мишићне дистрофије/Бекерове мишићне дистрофије. Код 16 од 28 (57 посто) болесника откривене су делеције у гену за дистрофин, што је у сагласности с подацима из литературе [7, 9, 10]. Код шест (од 16) болесника делеција је обухватала један егзон; код пет, делеција је обухватала осам егзона; код два, делеција је обухватала шест егзона, док су делеције пет, четири и три егзона откривене код по једног (од 16) болесника (Табела 1).

Треба нагласити да су код свих болесника откривене делеције дисталног региона (43–52. егзон), док ни код једног болесника нису откривене делеције у проксималном делу гена за дистрофин. У различитим студијама показано је да је око 75 посто (64–84 посто) делеција откривено у дисталном региону гена за дистрофин, док је 25 посто делеција откривено у

ТАБЕЛА 1. Откривене делеције у гену за дистрофин код анализованих болесника од Дишенове мишићне дистрофије/Бекерове мишићне дистрофије.

TABLE 1. Detected deletions in dystrophic gene in patients with DMD/BMD.

Број болесника Number of patients	Егзони захваћени делецијом Deleted exons	Број деле- тисаних егзона Number of deleted exons	Фенотип болесника Phenotype of patients
3	45	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscular dystrophy
1	44	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscular dystrophy
1	52	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscular dystrophy
1	43	1	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy
1	50-52	3	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscular dystrophy
1	47-50	4	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy
1	47-51	5	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy
1	45-50	6	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscular dystrophy
1	45-50	6	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy
4	45-52	8	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscular dystrophy
1	45-52	8	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy

ТАБЕЛА 2. Утицај појединих делеција на оквир читања и фенотип болесника.

TABLE 2. Effect of some deletions on frame deletions and phenotype of patients.

Деле- тиса- ни ег- зони Dele- ted exons	Тип деле- ције (у од- носу на оквир чи- тања) Type of deletion	Број бо- лес- ника Num- ber of patien- ts	Очекивани фенотип Expected pheno- type	Дијагностифи- ковани фенотип Diagnosed pheno- type
43	Ван фазе Out of frame	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy
44	Ван фазе Out of frame	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscu- lar dystrophy
45	Ван фазе Out of frame	3	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscu- lar dystrophy
52	Ван фазе Out of frame	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscu- lar dystrophy
45–50	Ван фазе Out of frame	2	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	1 Бекерова мишић- на дистрофија, 1 Дишенова мишићна дистрофија 1 Becker's muscular dystrophy, 4 Duch- enne's muscular dys- trophies
45–52	Ван фазе Out of frame	5	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	4 Дишенове ми- шићне дистрофије, 1 Бекерова мишић- на дистрофија 4 Duchenne's mus- cular dystrophies, 1 Becker's muscular dystrophy
47–50	Ван фазе Out of frame	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy
50–52	Ван фазе Out of frame	1	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	Дишенова мишићна дистрофија Duchenne's muscu- lar dystrophy
47–51	Ван фазе Out of frame	1	Бекерова мишићна дистрофија Duchenne's mus- cular dystrophy	Бекерова мишићна дистрофија Becker's muscular dystrophy

проксималном региону [10, 21–23]. Изузетак је сту-
дија болесника из филипинске популације у којој је
показана већа учесталост делеција у проксималном
региону [24]. Ова неподударност резултата може би-
ти последица малог броја анализованих болесника.

Поређењем учесталости делеција појединачних ег-
зона добијених у овом раду с резултатима Ден Ду-
нена (*den Dunnen*) и сарадника [25], може се уочити
да је учесталост делеција у региону између 45. и 52.
егзона највећа у овом истраживању. Ови резултати
су у сагласности и с резултатима Кенига (*Koenig*) и
сарадника [26, 7] и Фореста и сарадника [13], који-
ма је показано да је регион гена за дистрофин од 45.
до 52. егзона посебно подложен делецијама.

Код десет (од 16) болесника откривене делеције су
захватале 45. егзон, при чему је у свим случајевима

крај делеције пет-прим лоциран у 44. интрону. Пока-
зано је да су код 30 посто болесника делеције у гену
за дистрофин изазване прекидима у 44. интрону, при
чему су тачке прекида насумичног распореда [26,
27]. Различите тачке прекида у интронима могу бити
детерминишући фактор клиничке слике.

Тачан механизам настанка делеција у гену за дис-
трофин није познат. У регионима гена за дистрофин,
који су подложни делецијама, утврђене су бројне ре-
петитивне секвенције [28], као и висока учесталост
рекомбинација. Претпоставља се да неједнаки тзв.
кросинг-овер током оогенезе лежи у основи настан-
ка делеција у гену за дистрофин [29]. Истим механиз-
мом могу настати и дупликације, али је утврђено да
се оне јављају с далеко мањом учесталости. С друге
стране, показано је да рекомбинација хромозома до-
води до делеција без пратећих дупликација [30], та-
ко да се може претпоставити да овај вид рекомбина-
ције лежи у основи већине делеција у гену за дистро-
фин.

Откривене делеције у овом истраживању обухва-
тају ексоне гена који кодирају за дистални штапића-
сти домен дистрофина. Варијабилност фенотипа бо-
лесника код којих су откривене делеције у делу гена
који кодира штапићасти домен поменутог протеина
може указивати на постојање функционо различитих
целина у оквиру овог домена. Делеције у проксимал-
ном и централном делу региона, који кодира штапи-
ћасти домен дистрофина (9–44. егзон), не оштећују
значајно функцију протеина и типичне су за Бекеро-
ву мишићну дистрофију благе прогресије, док су де-
леције у дисталном делу овог региона (45–60. егзон)
типичне за клиничку слику Бекерове мишићне дис-
трофије умереног тока [10].

У разматрању корелације генотипа и фенотипа
код болесника од Дишенове мишићне дистрофије и
Бекерове мишићне дистрофије од посебног је знача-
ја хипотеза „оквира читања”, позната још и као Мо-
накова хипотеза [31]. По овој хипотези мутације ко-
је доводе до промене у оквиру читања асоциране су
с фенотипом Дишенове мишићне дистрофије, док су
мутације које не мењају оквир читања асоциране с
фенотипом Бекерове мишићне дистрофије. С обзи-
ром да је секвенција гена за дистрофин позната, на
основу познавања тачке прекида могуће је утврдити
да ли одређена делеција мења оквир читања или не
мења, односно, да ли ће се одређена мутација прика-
зати као фенотип Дишенове мишићне дистрофије
или Бекерове мишићне дистрофије. У групи болесни-
ка, анализованих у овом раду, све осим једне откри-
вене делеције доводе до промене оквира читања (Та-
бела 2). По Монаковој хипотези [31], код свих боле-
сника може се очекивати фенотип Дишенове мишић-
не дистрофије, док је код болесника с делецијом ег-
зона 47–51 очекиван фенотип Бекерове мишићне
дистрофије. Различите студије потврђују ове хипоте-
зе код око 92 посто болесника од Бекерове мишићне
дистрофије. Болесници код којих су откривене деле-
ције које померају оквир читања представљају изузе-
так. Молекуларно-генетичким анализама је показано
да код ових болесника може доћи до активације

криптичног промотора, алтернативног искрајања *iRNK*, реиницијације транслације формирањем новог стартног кодона, или до грешака у транслацији, при чему се рестаурише нормалан оквир читања и омогућава синтеза функционалног протеина [31, 32]

У овом раду су за пет испитаних болесника доказане делеције егзона 45–52 (Табела 1). Очекивани фенотип код свих ових болесника је Дишенова мишићна дистрофија [30–32]. Међутим, један од ових болесника клинички је дијагностикован као Бекерова мишићна дистрофија. Анализом *iRNK* дистрофина, изоловане из мишићног ткива болесника код којих су откривене делеције егзона 45–52, показано је да у неким случајевима долази до исецања 53. егзона, тј. до директног повезивања 44. и 54. егзона приликом искрајања *iRNK*, чиме се коригује оквир читања генетичке информације [33, 34], а што може објаснити фенотип Бекерове мишићне дистрофије и у овом случају.

Код једног од анализованих болесника откривена је делеција 43. егзона. По Монаковој хипотези, делеција 43. егзона доводи до појаве Дишенове мишићне дистрофије. Међутим, код овог болесника је клинички дијагностикован фенотип Бекерове мишићне дистрофије. Важно је истаћи да метод мултиплекс *PCR*, коришћен у овом раду, није у могућности да открива делеције између 19. и 43. егзона, тако да није искључена могућност да је код овог болесника делетисан још неки егзон. Уколико јесте, могуће је да код овог болесника постоји дужа делеција која не ремети оквир читања и која даје фенотип Бекерове мишићне дистрофије.

Болесник с делецијом егзона 47–50 дијагностикован је као Бекерова мишићна дистрофија, иако је на основу секвенције егзон-интрон очекивани фенотип овог болесника Дишенова мишићна дистрофија [30–32]. Исто непоклапање је нађено и за једног од два болесника с откривеном делецијом егзона 45–50. Искрајање 51. егзона или његова делеција (што није могло бити потврђено помоћу *multiplex PCR*) може омогућити кориговање оквира читања генетичке шифре у оба случаја. Међутим, у литератури за сада нема оваквих података.

На основу анализе корелација генотип-фенотип, Монакова хипотеза „оквира читања” потврђена је у овом раду код 80 посто болесника (код болесника с делецијом 43. егзона није било могуће утврдити да ли је још неки егзон делетисан, тако да ни разматрање корелације генотип-фенотип није могуће). Овај проценат је нешто мањи него у другим студијама [7, 13], укључујући и студије на болеснику с Дишеновом мишићном дистрофијом и Бекеровом мишићном дистрофијом из југословенске популације [35].

ЛИТЕРАТУРА

- Emery, AEH. *Duchenne Muscular Dystrophy* (2nd ed). Oxford University Press, Oxford UK 1993;55-9.
- Radojčić, B. *Klinička neurologija, Medicina danas*, Beograd 1982;200-12.
- Bushby KMD. Genetic and clinical correlations of Xp21 muscular dystrophy. *J Inher Metab Dis* 1992;15(4):551-64.
- Rapaport D, Passos-Bueno MR, Brandao L, Love D, Vainzof M, Zatz M. Apparent association of Mental Retardation and specific patterns of deletions screened with probes Cf56a and Cf23a in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1991;39:437-41.
- Verellen-Dumoulin C, Freund M, De Meyer R, Laterre C, Frederic J, Thompson MW et al. Expression of an X-linked muscular dystrophy in a female due to translocation involving Xp21 and non-random inactivation of the normal X chromosome. *Hum Genet* 1984;67:115-9.
- Francke U, Ochs HD, De Martinville B, Giacalone J, Lindgren V, Distèche C. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa and McLeod syndrome. *Am J Hum Genet* 1985;37:250-67.
- Koenig M, Beggs AH, Moyer M, Scherpf S, Heindrich K, Bettecken T et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 1989;45:498-506.
- Tennison CN, Klamut HJ, Worton RG. The human dystrophin gene requires 16 hours to be transcribed and is cotranscriptionally spliced. *Nat Genet* 1995;9:184-90.
- den Dunnen JT, Grootsholten PM, Bakker E, Blonden LAJ, Ginjaar HB, Wapenaar MC et al. Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. *Am J Hum Genet* 1989;45:835-47.
- Beggs AH, Hoffman EP, Snyder JR, Arahata K, Specht L, Shapiro F et al. Exploring the molecular basis for variability among patients with Becker muscular dystrophy: dystrophin gene and protein studies. *Am J Hum Genet* 1991;49:54-67.
- Hu X, Ray PN, Murphy EG, Thompson MW, Worton RG. Duplication mutation at the Duchenne muscular dystrophy locus: its frequency, distribution, origin, and phenotype-genotype correlation. *Am J Hum Genet* 1990;46:682-95.
- Hiraiishi Y, Kato S, Ishihara T et al. Quantitative Southern blot analysis in the dystrophin gene of Japanese patients with Duchenne or Becker muscular dystrophy: A high frequency of duplications. *J Med Genet* 1992;29:897-9.
- Forrest SM, Cross GS, Flint T, Speer A, Robson KJH, Davies KE. Further studies of gene deletions that cause Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Genomics* 1988;2:109-14.
- Roberts RG, Gardner RJ, Bobrow M. Searching for the 1 in 2,400,000: a review of dystrophin gene point mutations. *Hum Mutat* 1994;4:1-11.
- Davies KE, Smith TJ, Bunday S, Read AP, Flint T, Bell M et al. Mild and severe muscular dystrophy associated with deletions in Xp21 of the human X chromosome. *J Med Genet* 1988;25:9-13.
- Goldberg LR, Hausmanowa-Petrusewicz I, Fidzianska A, Duggan DJ, Steinberg LS, Hoffman EP. A dystrophin missense mutation showing persistence of dystrophin and dystrophin-associated proteins yet a severe phenotype. *Ann Neurol* 1998;44(6):971-6.
- Passos-Bueno MR, Vainzof M, Zatz M. Half the dystrophin gene is apparently enough for a mild clinical course: confirmation of its potential use for gene therapy. *Hum Mol Genet* 1994;3:919-22.
- Chamberlain JS, Pearlman JA, Muzny DM, Gibbs RA, Ranier JE, Reeves AA et al. Expression of the murine Duchenne muscular dystrophy gene in muscle and brain. *Science* 1988;239:1416-8.
- Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, Caskey CT. Multiplex PCR for the diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. In: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, and White TJ (Eds). *PCR Protocols: a Guide to Methods and Applications*. Academic Press, San Diego 1990;272-81.
- Beggs AH, Koenig M, Boyce FM, Kunkel LM. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990;86:45-8.
- Bushby KMD, Gardner-Medvin D. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. I. Natural history. *J Neurol* 1993;240:298.
- Comi GP, Prella A, Bresolin N et al. Clinical variability in Becker muscular dystrophy: Genetic, biochemical and immunohistochemical correlates. *Brain* 1994;117(1):355-8.
- Hausmanowa-Petrusewicz I, Fidzianska A, Niebroj-Dobosz I et al. Interrelationship between clinical features genetic mutation and dystrophin expression in patients with Becker muscular dystrophy. *Acta Cardiomiol* 1995;7:95-9.
- Cutingo CM, Padilla C, Takenaka Y, Yamasaki Y, Matsui M, Nishio H. More deletions in the 5' region than in central region of the dystrophin gene were identified among Phillipino Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *Am J Mol Genet* 1995;59:266-8.
- den Dunnen JT, Bakker BE. Leiden muscular dystrophy pages (on line, <http://www.dmd.nl>), 2000;1, March 27.
- Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener CA, Kunkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987;50:509-17.
- Baumbach LL, Chamberlain JS, Ward PA, Farwell NJ, Caskey CT. Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology* 1989;39:465-74.

DUCHENNE'S/BECKER'S MUSCULAR DYSTROPHY: ANALYSIS OF GENOTYPE-PHENOTYPE CORRELATION IN 28 PATIENTS

M. KECKAREVITSH¹, D. SAVITSH¹, B. CHULJKOVITSH¹, N. ZAMUROVITSH¹, T. MAJOR¹, D. KECKAREVITSH¹, S. TODOROVITSH², S. ROMAC¹

1. School of Biology, University of Belgrade, Belgrade; 2. School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

Duchenne's and Becker's muscular dystrophy (DMD & BMD) is a X linked disease caused by mutations in the dystrophic gene. DMD is the malign form of the disease, which significantly shortens the lifetime of the patient, while BMD has late onset with slow progression. Sixty five percent of DMD and BMD cases are caused by deletion of one or more exons in the dystrophic gene, while duplications cause these diseases in 6 to 7% of the cases. There are two hot spots for deletions and duplications. These are exons in the proximal part of the gene (3rd to 18th) and exons of a distal part of the gene (45th to 52nd). The remaining 30% of DMD and BMD cases are caused by point mutations, small deletions or inversions in the dystrophic gene. The correlation between

the severity of the disease and the position of deletion shows that most of the out of frame deletions cause DMD phenotype, while in frame deletions result in BMD phenotype. We report on the results of 28 non-related DMD and BMD patients. In 57% of cases deletions were detected and all were found in the distal hot spot of the gene. These results suggest that in most of the cases, out of frame deletions produce DMD phenotype while in frame deletions result in BMD phenotype. This is in compliance with data from literature.

Key words: Duchenne's and Becker's muscular dystrophy, dystrophic, deletion, exons. (SRP ARH CELOK LEK).

28. Francis MJ, Morrison KM, Campbell L, Grewal PK, Christodoulou Z, Daniels RJ et al. A contig of non-chimeric YACs containing the spinal muscular atrophy gene in 5q13. *Hum Mol Genet* 1993;2:1161-7.
29. Oudet C, Hanauer A, Clemens P, Caskey CT, Mandel JL. Two hot spots of recombination in the DMD-gene correlate with the deletion prone regions. *Hum Mol Genet* 1992;1:599-603.
30. Cooper DN, Krawczak M, Antonarakis SE. The nature and mechanisms of human gene mutation. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W; Valle D (Eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. McGraw-Hill, New York 1995;259-91.
31. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988;2:90-5.
32. Takeshima Y, Nishio H, Narita N, Wada H, Ishikawa Y, Ishikawa Y et al. Amino-terminal deletion of 53% of dystrophin results in an intermediate Duchenne-Becker muscular dystrophy phenotype. *Neurology* 1994;44:1648-51.
33. Winnard AV, Mendell JR, Prior TW, Florence J, Burghes AHM. Frameshift deletions of exons 3-7 and revertant fibers in Duchenne muscular dystrophy: mechanisms of dystrophin production. *Am J Hum Genet* 1995;56:158-66.
34. Roberts RG, Barby TFM, Manners E, Bobrow M, Bentley DR. Direct detection of dystrophin gene rearrangements by analysis of dystrophin mRNA in peripheral blood lymphocytes. *Am J Hum Genet* 1991;49:298-310.
35. Lalić T, Guć-Ščekić M, Đurišić M, Radivojević D, Zamurović D, Todorović S. Genetic linkage for carrier identification and prenatal diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy; *Genet* 1999;3(2):163-70.

STANKA ROMAC
Biološki fakultet
11 000 Beograd, Studentski trg 16
P. fah 52
Tel-faks: 639-100

ПРОЦЕНА БРЗИНЕ ПРОГРЕСИЈЕ ХРОНИЧНОГ ОДБАЦИВАЊА ТРАНСПЛАНТИСАНОГ БУБРЕГА ПОМОЋУ НУКЛЕАРНОГ АНТИГЕНА ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ ЋЕЛИЈА

Сања СИМИЋ-ОГРИЗОВИЋ, Ангелина СТАРЧЕВИЋ-БОЖОВИЋ,
Радмила БЛАГОЈЕВИЋ, Драгана РАДИВОЈЕВИЋ, Љубица БУКАНОВИЋ
Институт за урологију и нефрологију Клинике за нефрологију, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Хронично одбацивање трансплантисаног бубрега је најважнији и најчешћи узрок хроничне инсуфицијенције калема. Циљ студије је испитивање експресије нуклеарног антигена пролиферације ћелија у васкуларном, гломерулном и тубулоинтерстицијумском делу ткива, добијеног биопсијом трансплантисаног бубрега с хроничним одбацивањем, и могућност предвиђања брзине прогресије хроничне инсуфицијенције калема помоћу овог метода. Ретроспективно, после биопсије калема, процењиван је клинички ток 27 болесника с дијагнозом хроничног одбацивања, а болесници су сврстани у две групе према брзини прогресије хроничне инсуфицијенције калема: група с брзом прогресијом од десет болесника и група са спором прогресијом од 17 болесника. За испитивање експресије нуклеарног антигена пролиферације ћелија коришћен је имунохистохемијски стрептавидин-биотин-пероксидазни метод бојења с моноклонским антителом (*PC-10*, *DACO*). Експресија нуклеарног антигена пролиферације ћелија у ћелијама глатких мишића и лимфоцитима интима крвних судова, у мезангијуму гломерула и у лимфоцитима тубулоинтерстицијумског дела процењивана је семиквантитативно (скала од нуле до три), а разлика између група је статистички тестирана. Поређење између група је показало да је интензитет пролиферације ћелија у групи с брзом прогресијом значајно већи него у групи са спором прогресијом у сва три посматрана дела ткива добијеног биопсијом: васкуларни (2,6 vs 1,23), гломерулни (1,9 vs 0,88) и тубулоинтерстицијумски (2,0 vs 0,44). Такође, постоји и статистички значајна позитивна корелација између нагиба регресионе линије и интензитета пролиферације ћелија у васкуларном ($r = 0,671$), гломерулном ($r = 0,552$) и тубулоинтерстицијумском ($r = 0,567$) делу. Испитивања су показала да интензитет пролиферације ћелија у сва три посматрана дела значајно корелише с брзином прогресије хроничне инсуфицијенције калема и да је могуће предвидети брзину прогресије тубулоинтерстицијумске хроничне инсуфицијенције калема помоћу процене експресије нуклеарног антигена пролиферације ћелија.

Кључне речи: трансплантација бубрега, хронично одбацивање, нуклеарни антиген пролиферације ћелија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Последњих година знатно је продужено време преживљавања болесника, као и трансплантисаног бубрега, у раном посттрансплантационом периоду, пре свега услед напретка у презервацији органа, бољем лечењу акутних одбацивања, као и због мање смртности услед инфекција [1]. Међутим, време преживљавања калема у каснијем посттрансплантационом периоду остало је исто, без обзира на велики напредак у имunosупресивној терапији. Ипак, хронично одбацивање остаје најважнији узрок хроничне инсуфицијенције калема. Подаци из литературе указују да је хронично одбацивање одговорно за губитак чак 50 посто калема у току десет година после трансплантације [2–4].

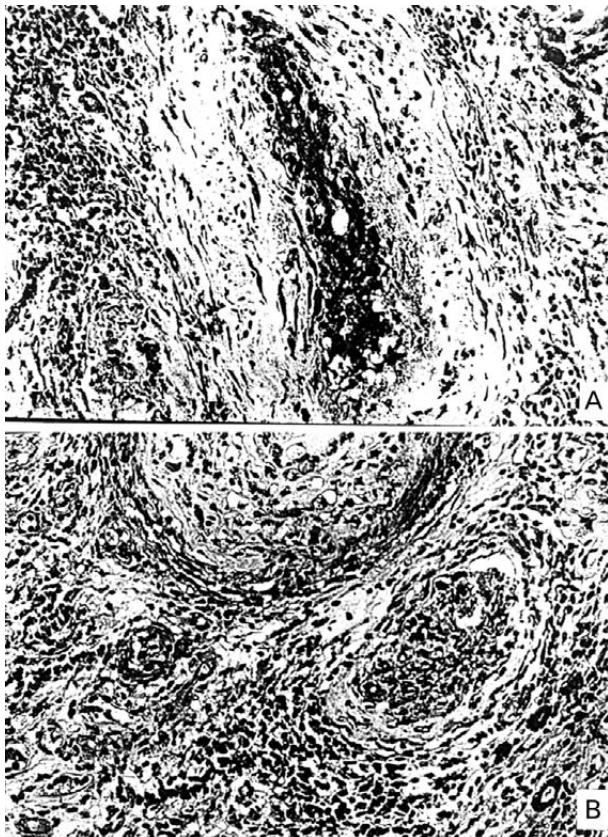
Хронично одбацивање се одликује спорим и прогресивним смањењем филтрације гломерула, праћеним протеинуријом и артеријском хипертензијом, а хистопатолошки акумулацијом инфламационих ћелија, пролиферацијом фибробласта, ћелија глатких мишића и мезангијума. Ове промене воде ка артериосклерози, гломерулосклерози и фибрози интерстицијума. Прогресивне морфолошке промене у васкуларном, гломерулском и тубулоинтерстицијумском делу калема бубрега, што одликују хронично одбацивање, директно корелишу са смањењем функције бубрега и губитком калема [5].

Мало је студија у којима је проучавана могућност предвиђања брзине прогресије хроничне инсуфицијенције калема узроковане хроничним одбацивањем. Имајући то у виду и користећи нуклеарни антиген пролиферације ћелија (*PCNA*) као маркер пролиферације ћелија, циљ ове ретроспективне студије био је да се процени да ли се на основу интензитета пролиферације ћелија у васкуларном, гломерулском и тубулоинтерстицијумском делу ткива калема с хроничним одбацивањем, добијеног биопсијом, може предвидети брзина прогресије хроничне инсуфицијенције калема узроковане хроничним одбацивањем.

МЕТОД РАДА

У раду је ретроспективно анализовано 27 болесника код којих је учињена трансплантација бубрега у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду између 1987. и 1994. године, с претходно постављеном дијагнозом хроничног одбацивања. Двадесет и један болесник је био мушког пола, а шест женског, просечне старости $33,81 \pm 10,54$ година (од 18 до 56 година). Код 22 болесника бубрег је трансплантисан од живог сродног даваоца, а код пет од умрле особе.

Дијагноза хроничног одбацивања постављена је на основу клиничких параметара, као што су: протеинурија већа од 1 g/24h , артеријска хипертензија, креатинин у серуму преко $200 \text{ } \mu\text{mol/L}$ најраније шест месеци после трансплантације, и на основу патохистолошког налаза (класификација по Банфу).



СЛИКА 1. Експресија PCNA у васкуларном делу ткива калема добијеног биопсијом код болесника с брзом прогресијом – А (PCNA $\times$ 87,5) и болесника са спором прогресијом – В (PCNA $\times$ 87,5).

FIGURE 1. PCNA staining in renal allograft biopsy-vascular compartment-fast progression group – A (PCNA $\times$ 87.5) and slow progression group – B (PCNA $\times$ 87.5).

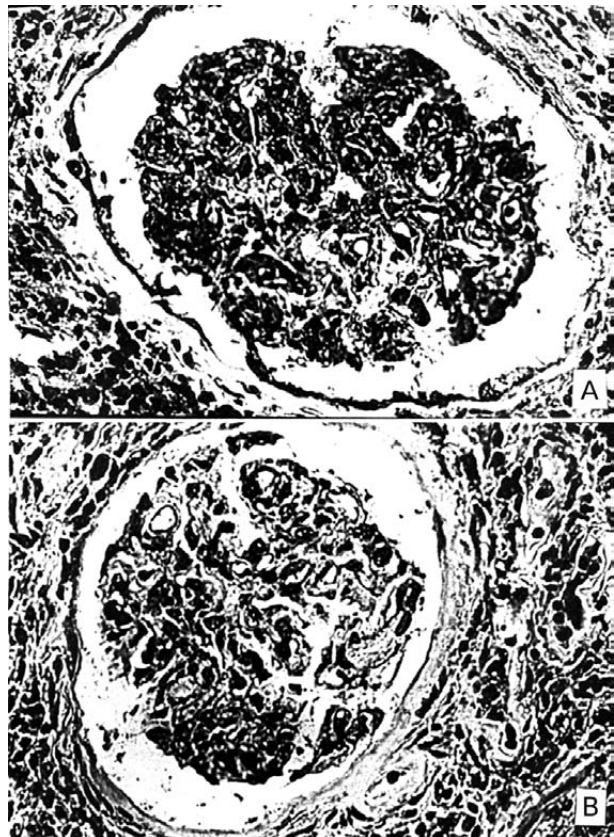
Клинички ток болесника је ретроспективно, од дана биопсије, анализиран и надгледан 24 месеца код 14 болесника, до почетка хемодијализе код 11 болесника, и до изненадне смрти код два болесника. Према брзини прогресије хроничног одбацивања болесници су сврстани у две групе: у групу с брзом прогресијом (нагиб регресионе линије већи од минус 0,130) и у групу са спором прогресијом (нагиб регресионе линије мањи од минус 0,130).

Имуносупресивна терапија је примењивана према протоколу, а састојала се од антилимфоцитног глобулина, циклоспорина, азатиоприна и стероидних хормона.

Метод испитивања моноклонског антигена на нуклеарни антиген пролиферације ћелија

У раду су коришћени парафински исечци ткива болесника код којих је раније утврђена дијагноза хроничног одбацивања калема (27 болесника). За испитивање моноклонског антигена на нуклеарни антиген пролиферације ћелија у ткиву, добијеном биопсијом, коришћен је стрептавидин-биотин-пероксидазни метод бојења (кит моноклонског нуклеарног антигена пролиферације ћелија фирме DAKO) према наведеним упутствима [6].

Позитиван налаз на нуклеарни антиген пролиферације ћелија у појединим деловима патохистолошког препарата кодиран је од „један“ до „три“, а патохистолошки препарат нормалних тонзила служио је као позитиван контролни налаз.



СЛИКА 2. Експресија PCNA у гломерулском делу ткива калема добијеног биопсијом код болесника с брзом прогресијом – А (PCNA $\times$ 350) и болесника са спором прогресијом – В (PCNA $\times$ 350).

FIGURE 2. PCNA staining in renal allograft biopsy-glomerular compartment-fast progression group – A (PCNA $\times$ 350) and slow progression group – B (PCNA $\times$ 350).

ТАБЕЛА 1. Подаци о болесницима.

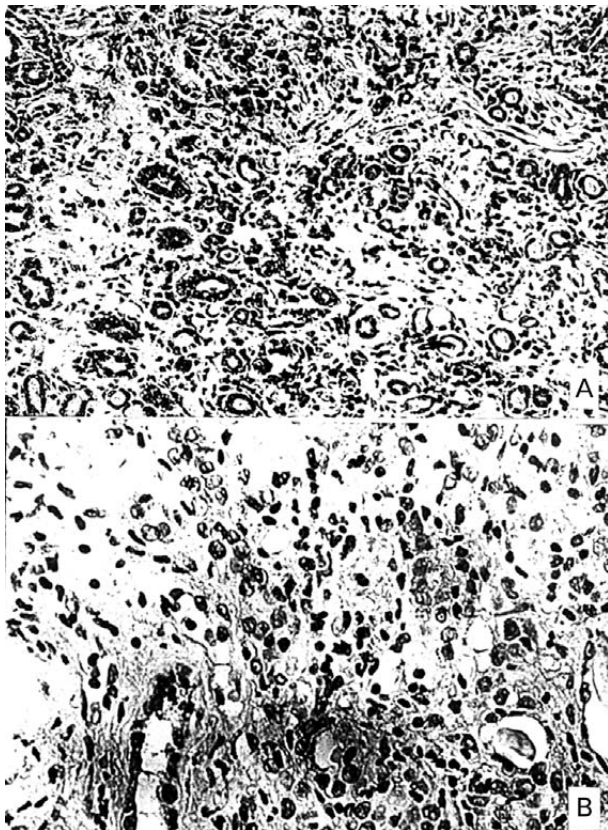
TABLE 1. Data on patients.

Групе Groups	Пол (м/ж) Sex (m/f)	Старост (године) Age (years)	Давалац (ж/к) Donor origin (l/c)	Нагиб регресионе линије Slope of regression line
Брзо прогресијућа Fast progression	9/1	34.27 $\pm$ 9.88	10/0	-0.278 $\pm$ 0.086
Споро прогресијућа Slow progression	12/5	37.4 $\pm$ 0.7	12/5	-0.087 $\pm$ 0.039
Статистичка значајност Statistical difference	p > 0.05	p > 0.05	p > 0.05	P < 0.05

ж – живи сродни давалац; l – living related donor;
к – кадавер; c – cadaver;

Статистички методи

У раду су примењене дескриптивне статистичке анализе, као што је аритметичка средина с мерама дисперзије, стандардна девијација, а за тестирање статистичких значајности разлика коришћен је т-тест. Прогресија инсуфицијенције калема бубрега процењивана је на основу нагиба регресионе линије, добијене на основу промене реципрочне концентрације креатинина у функцији времена. Степен корелације између испитиваних параметара утврђиван је помоћу коефицијента линеарне корелације.



СЛИКА 3. Експресија PCNA у тубулоинтерстицијумском делу ткива калема добијеног биопсијом код болесника с брзом прогресијом – А (PCNA $\times$ 87.5) и болесника са спором прогресијом – В (PCNA $\times$ 350).

FIGURE 3. PCNA staining in renal allograft biopsy-TIN compartment-fast progression group – А (PCNA $\times$ 87.5) and slow progression group – В (PCNA $\times$ 350).

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 су приказани подаци о болесницима по групама. Може се уочити да се групе нису статистички значајно разликовале по заступљености полова, просечној старости и врсти трансплантације. Постоји статистички значајна разлика у брзини прогресије хроничне инсуфицијенције калема, односно, нагиб регресионе линије за групу болесника с брзом прогресијом хроничног одбацивања значајно је већи од нагиба групе болесника са спором прогресијом.

На сликама 1–3 приказана је експресија нуклеарног антигена пролиферације ћелија у васкуларном, гломерулском и тубулоинтерстицијумском делу ткива калема добијеног биопсијом. Нуклеарни антиген пролиферације ћелија је протеин у једру ћелије који учествује у циклусима ћелија, посебно у регулацији пролиферације ћелија, тако да представља маркер пролиферације. Помоћу моноклонског антитела, које се везује за овај антиген у једру ћелија у пролиферацији, једра се обоје од светлораон до тамнораон.

У табелама 2 и 3 приказани су резултати семиквантитативне процене експресије нуклеарног антигена пролиферације ћелија у гломерулима (пролиферација ћелија мезангијума), интерстицијуму и тубулима (пролиферација лимфоцита) и крвним судовима

ТАБЕЛА 2. Семиквантитативна процена експресије PCNA у ткиву болесника, добијеном биопсијом, с брзом прогресијом хроничне инсуфицијенције калема трансплантисаног бубрега.
TABLE 2 Scores of PCNA immunoreactivity in glomerular, TIN and vascular compartment - patients from fast progression group.

Болесници Patients	Пролиферација мезангијума у гломерулима Glomerular mesangial proliferation	Пролиферација лимфоцита у TIN-у Lymphocytes in TIN	Пролиферација лимфоцита и ГМЋ у интими крвних судова SMC and lymphocytes in vascular intima
1.	2	2	3
2.	2	2	2
3.	2	3	2
4.	3	2	3
5.	1	2	3
6.	2	2	3
7.	1	2	3
8.	2	2	2
9.	2	1	3
10.	2	2	2

ГМЋ = ћелије глатких мишића
SMC = smooth muscle cells

ТАБЕЛА 3. Семиквантитативна процена експресије PCNA у ткиву добијеном биопсијом код болесника са спором прогресијом хроничне инсуфицијенције калема трансплантисаног бубрега.

TABLE 3. Scores of PCNA immunoreactivity in glomerular, TIN and vascular compartment - patients from slow-progression group.

Болесници Patients	Пролиферација мезангијума у гломерулима Glomerular mesangial proliferation	Пролиферација лимфоцита у TIN-у Lymphocytes in TIN	Пролиферација лимфоцита и ГМЋ у интими крвних судова SMC and lymphocytes in vascular intima
1.	0	1	1
2.	1	2	1
3.	1	1	1
4.	1	1	1
5.	1	1	1
6.	1	1	0
7.	1	1	1
8.	1	3	2
9.	1	1	2
10.	0	1	2
11.	1	1	1
12.	1	1	1
13.	1	1	1
14.	2	2	2
15.	0	0	1
16.	2	2	2
17.	0	1	1

ГМЋ = ћелије глатких мишића
SMC = smooth muscle cells

(пролиферација ћелија глатких мишића и лимфоцита) код болесника с брзом и спором прогресијом хроничне инсуфицијенције калема, узрокованом хроничним одбацивањем. У табели 4 приказани су резултати поређења експресије нуклеарног антигена пролиферације ћелија између испитиваних група. Експресија нуклеарног антигена пролиферације ћелија, односно интензитет пролиферације ћелија, значајно је већа у групи болесника с брзом прогресијом у сва три посматрана дела ткива калема добијеног биопсијом.

Такође, испитивања су показала да интензитет пролиферације ћелија у васкуларном, тубулоинтерстицијумском и гломерулском делу ткива добијеног биопсијом значајно корелише с нагибом регресионе линије односно брзином прогресије хроничне инсуфицијенције калема (Табела 5).

ТАБЕЛА 4. Поређење аритметичких средина семиквантитативне процене експресије PCNA у ткиву добијеног биопсијом код болесника с брзом и групе болесника са спором прогресијом хроничне инсуфицијенције калема трансплантисаног бубрега.

TABLE 4. Means $\pm$ standard deviation of PCNA immunoreactivity scores in different tissue compartments in fast and slow progression group and statistical significance of differences between the means of the groups.

Групе Groups	Пролиферација мезангијума у гломерулима Glomerular mesangial proliferation	Пролиферација лимфоцита у TIN-у Lymphocytes in TIN	Пролиферација лимфоцита и ГМЋ у интими крвних судова SMC and lymphocytes in vascular intima
Брзо прогресишућа Fast progression	1.9 $\pm$ 0.53	2.0 $\pm$ 0.44	2.6 $\pm$ 0.48
Споро прогресишућа Slow progression	0.88 $\pm$ 0.58	1.2 $\pm$ 0.64	1.23 $\pm$ 0.54
Статистичка значајност Statistical difference	p < 0.01	p < 0.05	p < 0.0001

ГМЋ = ћелије глатких мишића.
SMC = smooth muscle cells.

ТАБЕЛА 5. Коефицијент корелације (r) између експресије PCNA у различитим деловима ткива добијеног биопсијом и нагиба регресионе линије израчунато за све болеснике.

TABLE 5. Coefficient of correlation (r) between PCNA immunoreactivity scores in different tissue compartments and slope of regression lines of all patients examined.

	Пролиферација мезангијума у гломерулима Glomerular mesangial proliferation	Пролиферација лимфоцита у TIN-у Lymphocytes in TIN	Пролиферација лимфоцита и ГМЋ у интими крвних судова SMC and lymphocytes in vascular intima
R	0.552	0.567	0.671
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01

ГМЋ = ћелије глатких мишића.
SMC = smooth muscle cells.

ДИСКУСИЈА

Узроци хроничне инсуфицијенције трансплантисаног бубрега, осим хроничног одбацивања, може бити и нефротоксичност циклоспорина, понављање епизоде акутног одбацивања, рекурентна болест бубрега, хируршке и уролошке компликације. Међутим, хронично одбацивање је најважније, јер најчешће доводи до губитка калема у каснијем посттрансплантационом периоду. Овај поремећај се одликује најизраженијом анемијом, артеријском хипертензијом и протеинуријом, али и најбржом прогресијом болести [7].

У многим студијама с нативним бубрезима, испитујући корелацију филтрације гломерула с морфолошким променама у гломерулима или интерстицијуму, доказано је да на прогресију болести бубрега утичу међусобне интеракције промена у структури ткива бубрега и функције бубрега [8–10]. Нажалост, слични радови у трансплантационој нефрологији ретки су.

Последњом изменом Банфове класификације искристализовано је степенавање хроничних промена у гломерулима при одбацивању. Појава тзв. плус-минус дуплих контура на квадрат у капиларној петљи, које настају услед интерпозиције мезангијума, представљају најспецифичније промене у хроничној трансплантационој гломерулопатији [11]. Керби (Kerby) и сарадници [12] су указали на повећану експресију

фактора раста фибробласта-један, рецептора фактора раста фибробласта и нуклеарног антигена пролиферације ћелија у мезангијским и епителним ћелијама при хроничном одбацивању трансплантисаног бубрега.

Последњих година је показано да на исход прогресивних облика гломерулонефритиса нативних бубрега утиче пре степен промена у тубулоинтерстицијуму него степен промена у гломерулима [13, 14]. У хроничном одбацивању трансплантисаног бубрега промене у тубулоинтерстицијуму могу бити веома опсежне, с оштећењем тубула, запаљењем и фиброзом интерстицијума. У студији Торма (Thorm) и сарадника [15] показано је да мерење пролиферације ћелија у биопсијским ткивима калема, нуклеарни антиген пролиферације ћелија може бити добар показатељ акутног одбацивања ћелија, чак и ако се инфилтрати ћелија налазе у фокусима.

Појава оклузивних промена у крвним судовима ткива калема бубрега главно је обележје хроничног одбацивања. Тачни патофизиолошки догађаји који доводе до стварања неоинтима нису још увек довољно расветљени. У студији у којој су лезије интима у хроничном одбацивању проучаване морфолошки и имунохистохемијски, Гулдесбро (Gouldesbrough) и сарадници [16] су уочили комплексне и активне интеракције између ћелија ендотела, макрофагних ћелија, лимфоцита Т и ћелија глатких мишића. Такође, Керби и сарадници [17] су указали на повећану експресију фактора раста фибробласта-један, рецептора за фактор раста фибробласта и нуклеарног антигена пролиферације ћелија на зиду крвних судова у хроничном одбацивању трансплантисаног бубрега.

Из наведеног се може закључити да је повећана експресија нуклеарног антигена пролиферације ћелија, како у ћелијама гломерула тако и у инфилтратима интерстицијума, већ у литератури описивана како у акутним тако и у хроничним одбацивањима трансплантисаног бубрега. С друге стране, у хемато-онколошким студијама често се нуклеарни антиген пролиферације ћелија користи не само као маркер пролиферације ћелија већ и као фактор прогнозе [18–20].

У овој студији први пут је процењена могућност да се, помоћу испитивања експресије нуклеарног антигена пролиферације ћелија у ткивима калема с хроничним одбацивањем, предвиди брзина прогресије хроничне инсуфицијенције калема. Испитивања су показала да две групе болесника с различитом брзином прогресије хроничне инсуфицијенције калема показују и различит интензитет пролиферације ћелија у васкуларном, гломерулском и тубулоинтерстицијумском делу, односно да је пролиферација интензивнија у групи болесника с брзом прогресијом. Такође, сигнификантно значајна корелација је доказана између нагиба регресионе криве и степена пролиферације ћелија.

На основу наведених испитивања може се закључити да је употребом нуклеарног антигена пролиферације ћелија као маркера пролиферације ћелија, могуће предвидети брзину хроничне инсуфицијенције калема узроковану хроничним одбацивањем.

PCNA IN ASSESSMENT OF PROGRESSION RATE OF CHRONIC RENAL ALLOGRAFT REJECTION

S. SIMITSH-OGRIZOVITSH, LJ. DJUKANOVITSH, A. STARCHEVITSH-BOZHOVITSH,
R. BLAGOJEVITSH, D. RADIVOJEVITSH

Institute of Urology and Nephrology, Ward of Nephrology, Belgrade

Since the introduction of kidney transplantation, the short-term patient and graft survival have been progressively improving, but the long-term graft survival and half-life of transplants have not. Beyond doubt, chronic rejection (CR) remains the major cause of chronic graft failure and is responsible for the loss over 10 years of 50% of grafts. (1-4).

CR is characterized clinically by proteinuria, hypertension and declining renal function, and pathologically by arteriosclerosis, glomerulosclerosis and interstitial fibrosis. The progressive morphological changes of glomerular, vascular and tubulointerstitial (TIN) compartments in renal allografts experiencing chronic rejection correlate directly with declining renal function and the eventual graft loss [5]. In consideration of this fact and using proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a marker of cell proliferation, a retrospective analysis of renal allograft biopsies was carried out with the aim to determine whether quantification of the cell proliferation activity in three tissue compartments may be used as a prognostic index of CR progression.

SUBJECTS AND METHODS

Clinical course and biopsy specimens of 27 patients with clinically and morphologically confirmed (Banff schema) diagnosis of CR were retrospectively evaluated.

Patients were transplanted between 1988 and 1994 at our Institute and regularly followed-up for at least 2 years after transplantation (14 patients), or till haemodialysis has been resumed (11 patients) or till death (2 patients).

The progression rate of renal graft function deterioration was estimated by slopes of regression lines obtained by plotting $1/sCr$ vs time. According to the progression rate after biopsy patients were divided into two groups: fast progression group (10 patients) and slow progression group (17 patients).

Immunosuppressive regimens included induction with anti-lymphocyte globulin followed with cyclosporine, steroids and azathioprine.

Immunohistochemistry. Sections of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue were stained for PCNA with monoclonal mouse anti-proliferating cell nuclear antigen (clone PC 10, Dako) as follows in ref. [6]. PCNA immunoreactivity of smooth muscle cells and lymphocytes in vascular intima, lymphocytes in TIN and glomerular mesangium proliferation was assessed by semiquantitative scoring (scale 0-3). Normal tonsil was used as a positive control. Differences between groups were evaluated using Student's t-test. Pearson's correlation test was used to study the relationship between variables. P values <0.05 were considered as significant.

RESULTS

Data on patients are presented in Table 1. The only statistical difference was in progression of chronic graft failure presented by regression lines obtained by plotting $1/sCr$ vs time.

PCNA protein expressions in vascular, glomerular and TIN compartments for both groups are presented in Figs. 1-3. PC 10 immunoreactivity was confined to the nucleus. The pattern of staining was granular or diffuse.

Individual values of the scores of PCNA immunoreactivity in different tissue compartments for the groups examined are presented in Tables 2 and 3. Comparison of the means of PCNA immunoreactivity scores in different tissue compartments of fast and slow progression group showed that cells proliferation in glomerular, TIN and vascular compartments are significantly higher in the fast than in the slow progression group (Table 4). Besides, significant positive correlation was found between the slopes of the regression lines plotting $1/sCr$ vs. time and cells proliferation scores for all compartments (Table 5).

DISCUSSION

Chronic graft failure may occur due to CR, cyclosporine nephrotoxicity, repeated acute rejection, recurrent glomerular diseases, surgical and urological complications, but CR was recognized as the most common cause of chronic graft failure and renal graft loss [7].

Progression of renal disease reflects the interactive effects of changes in the structure and function. This notion has been examined many times in the native kidneys by studies correlating glomerular filtration rate with architectural deterioration in the glomerular or interstitial compartment [8-10]. Meanwhile, the similar studies in human renal allograft are scarce.

Increased PCNA immunodetection in glomerular cells as well as in interstitial infiltrates was described in acute and chronic renal graft rejection and diagnostic value of this finding was analyzed [12,15]. Similarly, PCNA was often examined immunohistochemically in lymphoma and solid tumours as a marker of cell proliferation, but its reliability as a prognostic factor was also evaluated [18-20]. In the present study the prognostic value of PCNA expression in different tissue compartments of renal grafts experiencing CR was examined for the first time. The present study revealed that two groups examined with the different chronic graft failure progression rate as the main difference had significantly different proliferation of cells in glomerular, TIN and vascular compartments. PCNA immunoreactivity scores in these three compartments were significantly higher in the fast than in slow progression group. The significant positive correlation between the slope of the regression line plotting $1/sCr$ vs. time and cell proliferation in glomerular, TIN and vascular compartments was also found. Therefore, it was suggested that the measurement of PCNA expression in renal graft tissue might be used as a prognostic index.

Key Words: Renal allograft rejection, PCNA marker. (SRP ARH CELOK LEK).

SANJA SIMIĆ-OGRIZOVIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinika za nefrologiju
11 000 Beograd, Pasterova 2
Tel.: 3618-444/2434
E-mail: dst@Eunet.yu

ЛИТЕРАТУРА

1. Paul LC. Chronic renal transplant loss. *Kidney Int* 1995;47:1491-9.
2. Hiesse C, Rieu P, Larue JR, Kriaa F, Goupy C, Benoit G et al. Late graft failure and death in renal transplant recipients: analysis in a single-center population of 1500 patients. *Transplant Proc* 1997;29:240-2.
3. Stein-Oakley AN, Jablonski P, Tzanidis A, Baxter K, Howden BO, Marrshal VC et al. Development of chronic injury and nature of interstitial infiltrate in a model of chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1993;56:1299-305.
4. Massay ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma ZM, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996;49:518-24.
5. Tullius SG, Hnacock WW, Heemann U, Azurna H, Tilney NL. Reversibility of chronic renal allograft rejection. Critical effect of time after transplantation suggests both host immune dependent and independent phases of progressive injury. *Transplantation* 1994;58:93-9.
6. Schmitt FC, Rabenhorst SH, Maecla SA, Colturato V, Melo LN. Estimation of growth fraction in fine needle aspirates from non-Hodgkin-s lymphoma using proliferating cell nuclear antigen. Correlation with the Kiel classification. *Acta Cytol* 1996;40:199-204.
7. Simic-Ogrizovic S, Djukanovic Lj, Stojkovic D, Blagojevic R, Sindjic M, Radivojevic D et al. Characteristic of chronic graft failure. *Med Istraz* 1999;33:50-6.
8. Neilson E.G. Tubulointerstitial injury and its role in progressive renal damage: Summary and conceding remarks. *Kidney Int* 1994;45(Suppl 45):116-7.
9. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, Atkins RC. Local macrophage proliferation in the progression of glomerular and tubulointerstitial injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;48:753-60.
10. Ingram A, Parbtani A, Thai K, Ly H, Shankland SJ, Morrissey G et al. Dietary supplementation with L-arginin limits cell proliferation in the remnant glomerulus. *Kidney Int* 1995;48:1857-65.
11. Solez K, Alexen RA, Benediktson, Burdik JF, Cohen AH, Colvin RB et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993;44:411-22.
12. Kerby JD, Verran DJ, Luo KL, Ding Q, Tagouri Y, Herrera G A et al. Immunolocalization of FGF-1 and receptors in glomerular lesions associated with chronic human renal allograft rejection. *Transplantation* 1996;27:19-200.
13. Strutz F, Neilson EG. The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. *Kidney Int* 1994;45(Suppl 45):106-10.
14. D-Amico G. Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular disease. *Nephron* 1999;83:289-95.
15. Thorn M, Palmer A, Catteli V, Cook T. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a diagnostic marker of acute rejection in routinely processed biopsies of renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:153-5.
16. Goulesbrough DR, Axelsen RA. Arterial endothelialitis in chronic renal allograft rejection: a histopathological and immunocytochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:35-40.
17. Kerby JD, Verran DJ, Luo KJL Ding Q, Tagouri Y, Herrera GA et al. Immunolocalization of FGF-1 and receptors in human renal allograft vasculopathy associated with chronic rejection. *Transplantation* 1996;62(4):467-75.
18. Kamel OW, Warlike RA, Banks PM. Localisation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA/cyclin) in workshop cases of Hodgkin-s disease and Non-Hodgkin-s lymphomas. *Semin Diagn Pathol* 1992;9:311-4.
19. Hall PA, Levison DA, Woods AL. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin section: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. *J Path* 1990;162:285-94.
20. Kleini PJ, Alnen K, Jalkanen S. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a prognostic factor in non-Hodgkin-s lymphoma. *Br J Cancer* 1992;66:739-43.

Рукопис је достављен Уредништву 6. III 2001. године

УЛТРАЗВУК И ХИРУРШКА ТЕРАПИЈА ТУМОРА КОЖЕ ЛИЦА

Зоран ПЕШИЋ¹, Драган МИХАИЛОВИЋ², Мирјана МИЛОСАВЉЕВИЋ³

1. Одељење за максиларно-фацијалну хирургију Стоматолошке клинике, Ниш; 2. Институт за патологију Клиничког центра, Ниш; 3. Клиника за кожне и полне болести Клиничког центра, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Тумори коже по својој бројности преовлађују међу малигним туморима. Најчешће се појављују на лицу. При клиничком прегледу тумора коже тешко је одредити њихову дубину продора, што отежава хируршко лечење. Циљ овог истраживања је одредити значај ехосонаографског прегледа високих фреквенција за хируршко лечење тумора коже лица. У истраживању смо поредили успешност хируршке терапије тумора коже лица у групи болесника, у којој је претходно учињен преглед ултразвуком високих фреквенција, и у контролној групи болесника, у којој исти преглед није учињен. Добијена разлика у резултатима близу је статистичке значајности ($p = 0,05016$), те сматрамо да преоперациони преглед тумора коже ултразвуком не треба одбацити као метод за побољшање успеха хируршког третмана тумора.

Кључне речи: тумори коже лица, хируршко лечење, ултразвук. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

У другој половини XX века ултразвук се као дијагностички метод примењује у бројним медицинским грама. Сеиденари и Ди Нардо [1, 2] су 1992. године показали како се прегледом помоћу ултразвука високе фреквенције добијају јасне слике различитих промена на кожи, како иритационе, тако и алергијске етиологије. Хофман (*Hoffmann*) [3] је 1993. користио ултразвук високе фреквенције за надгледање растања рана на кожи, а Јанг (*Young*) [4] 1996. за испитивање деловања различитих препарата на кожу. Осим алергијских, инфламационих, иритативних, те промена изазваних траумом, на кожи се релативно често откривају и тумори. Тумори коже представљају предмет интересовања бројних медицинских специјалности. Према налазима Милера (*Miller*) [5], они инциденцијом доминирају међу малигним туморима. Маркс, Чарнецки (*Czarnecki*) и већи број других аутора тврде да се најчешће појављују на лицу, а један од основних фактора који убрзавају њихову појаву јесте ултравиолетно зрачење из Сунчевог спектра [6, 7]. Лице човека, с једне стране, омогућава рану дијагностику ових тумора, док, с друге стране, близина битних анатомоморфолошких структура и естетски фактор постављају пред хирурга специфичне захтеве. Док се клиничким прегледом релативно јасно може одредити граница макроскопски здравог ткива по ширини, прецизно одређивање правца ширења и експанзије тумора према дубини није могуће. Радикална ексцизија измене коже, која подразумева уклањање ткива тумора у потпуности, представља незаобилазни услов хируршког лечења. Дијагностички методи који су се до сада користили (рендген, компјутеризована томографија) нису пружали податке од већег значаја код мањих тумора на кожи, у првом реду због слабе или у потпуности изостале визуелизације мањих промена меких ткива коже. Испитивања промена на кожи ултразвуком високе фреквенције новијег је датума [1–3], те се поставило питање могућности коришћења ултразвука високих фреквенција за процену експанзије тумора коже.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да утврдимо да ли се прегледом ултразвуком високе фреквенције пре хируршке интервенције умањује број нерадикално изведених хируршких ексцизија тумора коже лица, чиме би се значајно повећала успешност хируршке ексцизије, као једног од метода лечења тумора коже лица.

МЕТОД РАДА

Испитано је 85 болесника с 90 промена на кожи лица, издвојених у две групе: ултразвуком прегледана група од 40 болесника, с 45 тумора на кожи лица, и контролна група од 45 болесника, такође с 45 тумора на кожи лица. Болесници обе групе клинички су прегледани на Одељењу за максиларно-фацијалну хирургију Стоматолошке клинике у Нишу. Само болесницима у првој испитиваној групи, после клиничког прегледа измерена је дебелина тумора ултрасонаографским уређајем (фреквенција 20 MHz, *Hadsund Electronic, Cortex Technology, Denmark*), с пољем скенирања 22,4 × 22,4 mm и дубином продора 3 cm, да би подаци били анализирани на бе-моду. На Одељењу за максиларно-фацијалну хирургију учињена је ексцизија тумора болесницима у обе групе и узорци упућени на патохистолошку верификацију Институту за патологију Клиничког центра у Нишу. Тамо су одређени патохистолошки тип тумора, појава ткива тумора на ивицама препарата, и извршено је мерење максималних дијаметара тумора. Резултати су поређени за обе групе и статистички обрађени Јатесовом модификацијом теста хи-квадрат. Линеарном регресионом анализом утврђена је статистички значајност корелација између резултата добијених мерењем ултразвуком и резултата добијених мерењем на патохистолошким препаратима.

РЕЗУЛТАТИ

При анализи резултата добијених ултразвуком, као мерило за процену експанзије тумора кроз кожу подразумевао се налаз ултрасонаографијом хипоехогене зоне. Резултати ширине хипоехогене зоне приказани су у табели 1. У односу на резултате експанзије тумора учињене су хируршке ексцизије. Процена дебелине тумора на патохистолошким препаратима вршена је на 39 узорака, с обзиром да је шест узорака искључено (због лошег квалитета хистолошких исечака). Анализом линеарне регресије утврђена је статистич-

ТАБЕЛА 1. Резултати мерења величине тумора ултразвуком и патохистолошки препарати.

TABLE 1. Results of measurements of tumour depth by electrosonography on pathohistological specimens.

Резултати мерења ултразвуком <i>Echasonographic results</i>	Резултати мерења на патохистолошким препаратима <i>Pathohistologic results</i>	Резултати мерења ултразвуком <i>Echasonographic results</i>	Резултати мерења патохистолошким препаратима <i>Pathohistologic results</i>
1.92	2.1	0.9	1.3
5.05	4.47	1.5	2.6
6.9	5.5	2.51	1.84
8.26	6.8	4.57	8.9
6.01	4.2	4.25	2.6
6.3	8.4	10.1	15
4.1	3.9	3.5	1.7
9.37	5.26	5.94	4.74
5.76	2.89	3.31	0.13
5.42	6.8	2.83	2.1
3.79	2.3	7.73	3.2
4.89	3.6	6.92	2.72
2.33	1.5	4.2	3.1
2.38	1.5	3.7	2.1
5.2	4.29	3.67	2.41
5.56	4.54	6.3	3.98
5.3	4.6	3.45	2.56
2.43	2.45	8.99	5.11
5.88	5.8	7.27	3.34
0.28	1.2		

ТАБЕЛА 2. Патохистолошки типови малигних тумора коже лица испитиване и контролне групе.

TABLE 2. Pathohistological types of face skin tumours in examined and control groups.

Патохистолошки тип тумора <i>Pathohistological type of tumour</i>	Испитивана група <i>Patients</i>	Број болесника контролне групе <i>Controls</i>
Carcinoma basocellulare	29	19
Carcinoma planocellulare	9	9
Melanoma malignum	1	

ки значајна корелација између резултата мерења тумора ултразвуком и резултата добијених мерењем тумора на патохистолошким препаратима ($R = 0,64$, Табела 1). У првој, испитиваној групи, од 45 испитаних тумора, 39 је било малигних, од тога у 29 случаја је реч о базоцелуларном карциному, у девет о планоцелуларном карциному и у једном случају о малигном меланому (Табела 2). Сви тумори су ексцидирани радикално. У другој, контролној групи, од 45 тумора, у 28 случајева

у питању су биле малигне промене: у 19 случајева базоцелуларни карцином и у девет планоцелуларни карцином. Локализација тумора је и у испитиваној групи и у контролној групи била најчешће у регији образа и инфраорбити. У контролној групи, од 45 ексцизија, шест је изведено нерадикално, при чему је у три случаја реч о планоцелуларном карциному, а у три о базоцелуларном карциному. Статистичка анализа резултата испитиване групе и контролне групе указује да нема значајне разлике између група ($p = 0,05016$).

ДИСКУСИЈА

Може се рећи да једино радикална хируршка интервенција, којом се у потпуности уклања ткиво тумора, представља правилно изведену хируршку интервенцију. У испитиваној групи све промене тумора су ексцидирани радикално, што представља потпун успех. Телије тумора нису откривене ни у једном случају на ивицама патохистолошког препарата. Мосова хи-

руршка техника лечења тумора одликује се овако високом успешношћу јер сама подразумева апсолутно уклањање ткива тумора. Даље надгледање болесника показало да ли је хируршка ексцизија, с претходно начињеним прегледом ултразвуком, једнако ефикасна у лечењу тумора коже када се анализује појава рецидива тумора: Мосова хируршка техника, према Флемингу, показује свега 1 посто рецидива тумора у току петогодишњег надгледања болесника [8]. Налаз од 13 посто нерадикално изведених ексцизија у контролној групи одговара налазима које су навели Лешин (*Leshin*) и сарадници [9]. Резултат од $p = 0,05016$ указује да нема статистички значајне разлике у успешности лечења болесника између испитиване и контролне групе. Међутим, резултат је врло близу статистичке значајности, те је неопходно спровести и истраживања с већим бројем болесника, како би се добили прецизнији резултати. Хофман (*Hoffmann*) и сарадници [3] указују на коришћење ултразвука за испитивање растања рана на кожи, насталих после криотерапије тумора коже. Исти аутори наводе предности, као што су поновљивост, неинвазивност и релативно прихватљива материјална цена примене метода, као и тачност добијених приказа промена на кожи, што се и потврдило резултатима овог испитивања. Упоредивање резултата добијених мерењем тумора ултразвуком и патохистолошким препаратима ($R = 0,64$) потврђује њихову тезу да уређаји ултразвука, са сондом од 20 MHz, омогућују тачну и објективну процену дебљине тумора коже. Овим подацима хирург добија увид у трећу димензију продирања тумора, у његову дубину.

ЗАКЉУЧАК

Резултати добијени овим испитивањем указују на значај ехосонаграфије као дијагностичког метода за хируршку терапију тумора коже лица, јер се коришћењем преоперационог ехосонаграфског прегледа добијају подаци који пружају објективну слику експанзије тумора у дубину.

ЛИТЕРАТУРА

- Seidenari S, Di Nardo A. B scanning evaluation of irritant reactions with binary transformation and image analysis. *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1992;175(Suppl):9-13.
- Seidenari S, Di Nardo A. B scanning evaluation of allergic reactions with binary transformation and image analysis; *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1992;175(Suppl):3-7.
- Hoffmann K, Winkler K, el-Gammal-S, Altmeyer P. A wound healing model with sonographic monitoring. *Clin Exp Dermatol* 1993;(3):217-25.
- Young S, Brian A, Dyson M. High frequencies diagnostic ultrasonography, noninvasive quantitative aid testing the efficacy of moisturizers; *Intern J Esthetic Reconstr Surg* 1996;4(2):125-30.
- Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in United States incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;(5):774-8.
- Marks R. An overview of skin cancers, incidence and causation. *Cancer* 1995;75(2)(Suppl 15):607-12.
- Czarnecki D, O'Brien T, Meehan CJ. Nonmelanoma skin cancer; number of cancers and their distribution in outpatient. *Internat J Dermatol* 1994;33(6):416-7.
- Fleming I, Amonette MD, Monaghan T, Fleming I. Principles of management of basal and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1995;15(Suppl. 2):75:699-704.
- Leshin B, Yeatts P, Ansher Montano G, Dutton J. Management of periocular basal cell carcinoma: Mohs micrographic surgery versus radiotherapy. *Surv Ophthalmol* 1993;38(2):193-212.

ECHOSONOGRAPHY AND SURGICAL THERAPY OF FACIAL SKIN TUMOURS

Z. PESHITSH¹, D. MILOVITSH², M. MILOSAVLJEVITSH³

1. Department of Maxillofacial Surgery, Ward of Dentistry, Nish; 2. Institute of Pathology, Clinical Centre, Nish;

3. Department of Dermatovenereology, Clinical Centre, Nish

In the second half of the 20 century, echosonography has been used in many medical specialities. In 1992 and 1993 highfrequencies echosonography was used in the examination of irritant and allergic skin lesions in order to examine the effects of different therapeutical agents on the skin lesions [1-4].

Hoffmann used highfrequencies echosonography in the examination of healing of skin lesions [3]. By their incidence skin tumours are the largest group of newly discovered tumours, and their usual location is on the face [5-7]. By clinical examination it is not possible to precisely determine the depth of tumour border; therefore, the radically performed surgical excision is the only correct surgical treatment.

The aim of this study was to estimate the results of preoperatively performed high frequencies echosonography in order to reduce the number of incorrectly performed surgical excisions of skin tumours.

The group was composed of 40 patients with 45 tumours, who first underwent echosonographic diagnostic procedure (20 MHz, Hadsund electronic, Hadsund Technology, Denmark) and then surgical excision; patients in control group (45 patients with 45 tumours) were only subjected to surgical excision. Excised tumours were then pathohistologically analyzed, and measurements of tumour depth progression were performed. Margins of pathohistological specimen were controlled for the presence of tumour cells. Results of measurements of tumour depth obtained by echosonography and pathohistological measurements were compared. By Jate's modification of χ^2 test results regarding correct and incorrect surgical excision in patients and control group were compared. By linear regression analysis results of tu-

mour depth obtained by echosonographic and pathohistologic examinations were compared.

Hypoechogen zone echosonographic results were used like criteria for tumour expansion. Results of tumour depth measurements are presented in Table 1. Linear regression analysis showed ($R = 0.64$) that echosonographic examination gave objective pictures of tumour depth. Six specimens were excluded from this examination, and only the presence of tumour cells on specimen margins were analysed. All tumours in patients were excised radically; in control group tumour cells were present on pathohistological specimens margins of six cases. In comparison $p = 0.5016$ was a not significant value.

Success of 100% of specimens correctly excised in operated patients is the success which is very close to success of Moh's micrographic surgery (by Fleming only 1% of tumour relapse in a five-year follow-up period) [8]. Result of 13.33% of incorrect excision in control group is close to results obtained by Leshin and al [9]. Result of $p = 0.05016$ is not statistically significant, but is very close to statistically significant values. This might require future examinations in a larger group of patients. Results of $R = 0.64$ correlate with results obtained by Hoffmann [3], because they show that highfrequencies ultrasound examination gives an objective picture of skin tumours depth. Results of this examination show that preoperative highfrequencies ultrasound examination can determine the progression of tumour depth, and give to surgeon data which can help him to perform correct surgical excisions.

Key words: Skin, tumours, face, ultrasound. (SRP SRH CELOK LEK).

ЗАШТИТА БУБРЕГА ТОКОМ ХИРУРШКИХ ИНТЕРВЕНЦИЈА НА ИНФРАРЕНАЛНОЈ АОРТИ

Мирјана Б. СТАНИЋ¹, Радомир Б. СИНЂЕЛИЋ¹, Војислава НЕШКОВИЋ²,
Лазар Б. ДАВИДОВИЋ¹, Слободан Л. ЛОТИНА¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за
кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд.

КРАТАК САДРЖАЈ: Упркос напретку у третману, операционе захвате на инфрареналној аорти у одређеном проценту прати инсуфицијенција бубрега, оптерећена високим морталитетом. Циљ овог рада је да се утврди оправданост протекције функције бубрега током хируршких захвата на инфрареналној аорти. Истраживањем је обухваћено 80 болесника који су због оклузивне или анеуризматске болести аорте оперисани на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду, у периоду од октобра 1996. до маја 1998. године. Болесници су сврстани у две групе: групу А, којој интраоперационо није чињена протекција функције бубрега, и група В, којој је интраоперационо рађена протекција. Код свих болесника групе В („група с протекцијом”), десет минута пре клемовања аорте примењен је интравенски 20-процентни манитол, 0.3 g/kg. После клемовања аорте, примењен је фуросемид (20–40 mg), или допамин, у инфузији (1–3 µg/kg/min), до краја хируршке операције. Болесницима су у серуму мерени: уреа, креатинин, електролити, протеини; затим, осмоларност плазме и урина, клиренс слободне воде, клиренс креатинина, диуреза свакога сата, унос течности, средњи артеријски притисак и централни венски притисак, као и трајање клемоване аорте. Добијени подаци су статистички приказани као аритметичка средина, плус-минус стандардна девијација. За процену значајности разлике коришћен је те-тест. Разлика у параметрима периоперационе функције бубрега између групе болесника с протекцијом и без протекције функције бубрега није била статистички значајна, на основу чега би се могло рећи да протекција није потребна. Међутим, треба имати у виду две чињенице. Прво, време клемоване аорте у овој студији знатно је краће од времена клемоване аорте у другим студијама, па су потребна додатна испитивања функције бубрега у популацији с дужим временом исхемије. Друго, реч је о болесницима код којих је функција бубрега пре операције била нормална. Од значаја би било оваквом студијом испитати болеснике са знатно дуготрајније клемованом аортом, болеснике с клемованом аортом супраренално, као и оне код којих је преоперационо функција бубрега била оштећена.

Кључне речи: инфраренална аорта, протекција бубрега. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Упркос напретку у реконструкционој хирургији аорте, анестезиолошким поступцима и интензивној терапији, смањена функција бубрега после хируршких интервенција на аорти инфраренално остаје важан проблем у постоперационом периоду [1]. Појава инсуфицијенције бубрега после ових интервенција праћена је високим морталитетом [2]. Због тога се посебна пажња придаје могућностима протекције функције бубрега.

Циљ рада је да се утврди оправданост протекције функције бубрега у реконструкционој хирургији инфрареналне аорте.

МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћено 80 болесника хируршки оперисаних на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду, у периоду од октобра 1996. до маја 1998. године. Болесници су подвргнути хируршкој интервенцији због аортооклузивне или инфрареналне анеуризматске болести аорте.

Осим рутинских показатеља функције бубрега (уреа и креатинин у серуму, преглед урина), свим болесницима је преоперационо испитан клиренс креатинина и клиренс слободне воде.

Из испитивања су били искључени сви болесници са супраренално постављеном клемом на аорти или с клемом између реналних артерија, болесници с руптуром анеури-

зме абдоминалне аорте и болесници с претходно оштећеном функцијом бубрега.

Болесници који су задовољавали мерила за учешће у студији сврстани су у две групе: групу А (40 болесника), којој интраоперационо није учињена протекција функције бубрега, и групу В (40 болесника), којој је интраоперационо урађена протекција. Одбир болесника за групу А или В био је случајан (рандомизована студија).

Сви болесници су премедиковани мидазоламом, 5 mg, интрамускуларно, 45 минута пре увођења у анестезију и пласиране су им две широке интравенске каниле (14 или 16 G). Увођење у анестезију је учињено етомидатом, 0.3 mg/kg, и фентанилом, 0.05–0.1 mg, а интубација је учињена после релаксације постигнуте сукцинил-холином, 1 mg/kg. Анестезија је одржавана мешом гасова кисеоника и азотног оксидула, у односу један према један, и изофлурана, а аналгезија додатним дозама фентанила (појединачне дозе 0.1–0.15 mg). Релаксација скелетне мускулатуре одржавана је додатним дозама панкуронијума, 0.05 mg/kg.

Пре увођења у анестезију болесницима је пласирана артеријска канила у *a. radialis*, ради континуисаног мерења артеријског притиска. После увођења у анестезију постављен је централни венски катетер (дволуменски, 16 G). Болесницима је током операције континуисано праћен електрокардиограм (други и прекордијални одвод). Пласирани су им уринарни катетер и назогастрична сонда.

Постоперационо су сви болесници били на механичкој потпори вентилације плућа (IPPV или SIMV), а екстубисани су сходно мерилима за екстубацију. Код свих болесника

из групе *B*, десет минута пре клемовања аорте, примењен је интравенски 20-процентни манитол, 0,3 g/kg, а после клемовања аорте, фуросемид (20–40 mg) или допамин у инфузији (1–3 µg/kg/min), до краја операције (Табела 1).

Функција бубрега је надгледана и процењивана интраоперационо и прва три постоперационо дана, с идејом да ће се инсуфицијенција бубрега, која је последица инфрареналног клемовања аорте, испољити у овом периоду. Сви фактори, преренални и ренални (хиповолемија, хипопротеинија, инсуфицијенција срца, интраоперациона траума реналних артерија, вена, уретера, емболизација атероматозним плаком), који би могли да доведу до дисфункције бубрега искључени су, тако да би евентуална појава дисфункције бубрега могла да се припише једино утицају клемовања аорте.

Уреа, креатинин, електролити и протеини у серуму, осмоларност плазме и урина, клиренс слободне воде, клиренс креатинина, диуреза сваког сата, унос течности, средњи артеријски притисак, централни венски притисак, као и време трајања клемоване аорте, испитивани су преоперационо, после увођења у анестезију, за време клемовања аорте, два сата после клемовања аорте, осам сати после клемовања аорте, првог, другог и трећег постоперационог дана.

ТАБЕЛА 1. Протекција бубрега.

TABLE 1. Protection of kidneys.

	Број болесника Number of patients	(%)
Манитол Mannitol	23	58
Манитол + Допамин Mannitol Dopamine	8	20
Манитол+ Фуросемид Mannitol Furosemide	9	23
Укупно Total	40	100

ТАБЕЛА 2. Коегзистирајуће болести.

TABLE 2. Coexisting diseases.

	Група А Group A	Група В Group B
CAD	8	6*
HTA	30	24*
CHF	3	2*
COPD	8	4*
DM	4	3*

ЛЕГЕНДА: CAD = коронарна артеријска болест; HTA = артеријска хипертензија; CHF = конгестивна срчана слабост; COPD = хронична опструктивна плућна болест; DM = diabetes mellitus; * = нема статистички значајне разлике

LEGEND: CAD = Coronary Artery Diseases; HTA = Arterial Hypertension; CHF = Congestive Heart Failure; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Diseases; DM = Diabetes Mellitus;

* = without statistic difference

За преоперационо и периоперационо процену функције бубрега коришћена су два параметра, клиренс слободне воде и креатинин у серуму. Као знак почетне дисфункције бубрега сматран је клиренс слободне воде од -15 до +15 mL/h.

Знаком преоперационе инсуфицијенције бубрега сматрао се ниво креатинина у серуму изнад 168 µmol/L. Периоперационе реналне компликације су се дефинисале као транзиторне и перзистентне. Транзиторна инсуфицијенција бубрега се дефинише као повећана максимална концентрација креатинина у серуму за више од 20 посто од основне концентрације, с максималном од најмање 168 µmol/L. Перзистентна инсуфицијенција бубрега се дефинише као повећан ниво креатинина при изласку болесника из болнице више од 20 посто у односу на ниво пре операције, с максималном најмање 168 µmol/L [13]. Време трајања клемоване аорте дефинише се као време у коме је оклудисан проксимални прилив крви.

Добијени подаци су статистички приказани као аритметичке средине плус-минус стандардна девијација. За процену значајности разлике коришћен је те-тест. Процењивана је значајност разлике појединих обележја (изражених као аритметичке средине) између групе А и групе В; појава транзиторне или перзистентне акутне инсуфицијенције бубрега у свакој групи, значајност разлике појављивања у групи А и групи В.

РЕЗУЛТАТИ

У групи А било је 35 (88 посто) особа мушког пола и 5 (12 посто) особа женског пола, просечне старости 64,32 ± 9,65 година. У групи В било је 34 (85 посто) мушкараца и 6 (15 посто) жена, просечне старости 62,00 ± 7,75 година. У односу на пол и године старости није било статистички значајне разлике између болесника у групи А и В ($p > 0,05$). Од укупног броја оперисаних болесника, 46 (58 посто) је оперисано због аортооклузивне болести, а 34 (42 посто) због анеуризматске болести аорте. У групи А било је 26 болесника с аортооклузивном болести и 14 болесника с анеуризматском болести аорте, док је у групи В било по 20 болесника с аортооклузивном болести односно с анеуризматском болести аорте ($p > 0,05$).

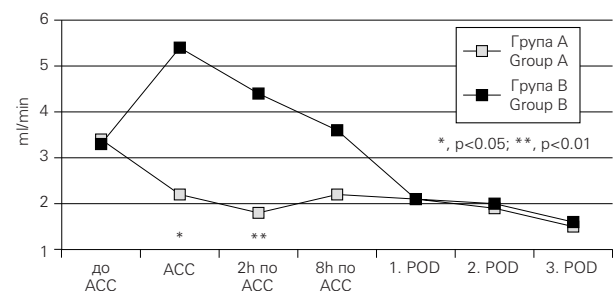
Групе А и В су биле сличне и по коегзистирајућим болестима (Табела 2).

Није било статистички значајне разлике у аритметичким срединама уреје и креатинина у серуму, клиренса креатинина, хемодинамских параметара, уноса кристалоида и хомологне крви између болесника групе А и В, нити у једном референтном времену.

Због техничких немогућности, клиренс слободне воде је мерен у пет референтних времена. Изостављено је мерење у периоду до клемовања аорте, за период времена клемоване аорте и два сата после клемовања аорте. Није било статистички значајне разлике у резултатима CH_2O по групама.

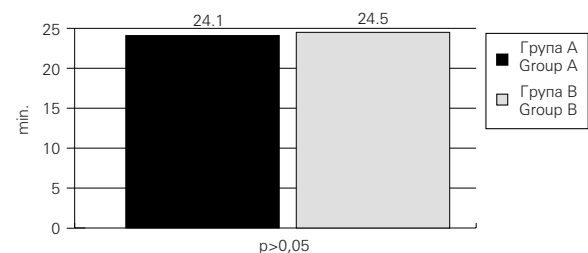
Однос минутне диурезе у групама А и В изложен је у графикаону 1.

Просечна минутна диуреза је била статистички значајно већа у групи с протекцијом бубрега у трећем и четвртном референтном времену (за период кле-



ГРАФИКОН 1. Минутна диуреза по групама (mL/min).

GRAPH 1. Urinary output in groups (mL/min).



ГРАФИКОН 2. Време клемоване аорте (min).

GRAPH 2. Aortic cross clamping time (min).

моване аорте и два сата после клемовања аорте). Диуреза у осталим референтним временима била је без статистички значајне разлике између две групе.

Није било статистички значајне разлике у осмо-ларности урина, као ни у електролитима у серуму (Na^+ и K^+) између група болесника.

У погледу времена трајања клемоване аорте, групе су биле хомогене (Графикон 2). Средње време клемоване аорте било је готово идентично у обе групе. Само код једне болеснице у групи без протекције, клима на аорти је стајала 70 min, и код ње је постоперационо настао пад диурезе до испод 0,5 mL/kg/h (без појаве ARS).

На основу ових резултата види се да су група А и В биле изузетно хомогене. Параметри који су коришћени за процену инсуфицијенције бубрега били су у границама нормалних опсега за обе групе. Код неколико болесника било је појединачних одступања. Према унапред утврђеним мерилима, само код једног болесника у групи В настала је инсуфицијенција бубрега, и то транзиторна. Клиренс слободне воде био је све време негативан, с тим што се негативност смањила пре пораста нивоа креатинина.

ДИСКУСИЈА И ЗАКЉУЧАК

Улога бубрега је да одржавају хомеостазу волумена и састава течности путем промена волумена и састава урина. Промене у хемодинамици и функцији бубрега, условљене хируршким интервенцијама на абдоминалној аорти, одавно су познате. Педесетих година овог века почело је веће занимање за овај проблем. Промене у функцији бубрега после супрареналног клемовања аорте биле су очекиване и релативно познате. Међутим, промене условљене инфрареналним клемовањем аорте биле су и остале прилично неразјашњене до данас. Инфраренално клемовање аорте доводи до смањења перфузије бубрега, гломерулне филтрације и диурезе. Такве промене су најинтензивније у прва два сата после клемовања, али се одржавају 24 сата после клемовања аорте. Ретка, али најчешће фатална компликација у инфрареналној аортној хирургији, акутна инсуфицијенција бубрега, изазвала је повећано интересовање за овај проблем, с препоруком протекције функције бубрега [1, 5, 6].

Данас је општеприхваћено да је узрок поремећаја функције бубрега смањен проток крви кроз бубрега после инфрареналног клемовања аорте, а да је узрок смањеног протока повећан васкуларни отпор у бубрезима, тј. констрикција аферентних артериола. Шта је то што изазива спазам аферентних артериола, није поуздано познато. Новији радови су показали да је губитак синтетазе азотног оксида најодговорнији за смањење протока крви у бубрегу после исхемично-реперфузионе повреде [7, 8]. Промене функције бубрега, условљене операцијама абдоминалне аорте могу бити различитог интензитета: од благе натриурезе до тешке акутне олигуријске инсуфицијенције бубрега. Морталитет болесника с акутном инсуфицијенцијом бубрега иде до 80 посто [4]. Инциденција акутне инсуфицијенције бубрега код

елективних хируршких операција на аорти је 1–13 посто, а у инфрареналној аортној селективној хирургији 2,7–5 посто [11, 12]. У нашој студији инциденција акутне инсуфицијенције бубрега је 1,23 посто. С обзиром на висок морталитет болесника са АБС после хируршких интервенција на инфрареналној аорти, примена мера протекције бубрега сматра се обавезном током ових хируршких операција [5, 9, 10].

Свим болесницима у овом раду анестезија је вођена на исти начин. Различити хирурзи су оперисали болеснике, али је операциона техника била истоветна. Основна претпоставка је била да код болесника с нормалном функцијом бубрега нема потребе вршити никакву протекцију бубрега пре хируршке интервенције. Већа учесталост акутних поремећаја функције бубрега у групи болесника без протекције, значила би да је употреба протекције бубрега оправдана.

У нашој студији само код једног болесника у групи В настала је ТРС. Повишене концентрације креатинина и уреје вратиле су се на физиолошке нивое до краја студије. Клиренс слободне воде код овог болесника био је све време испитивања негативан.

Сви остали параметри функције бубрега били су у физиолошким границама код обе групе испитаника. Једина статистички значајна разлика између параметара групе А и групе В била је у количини диурезе у трећем и четвртом референтном времену, јер су болесници групе В примили пре клемовања аорте манитол, а касније фуросемид или допамин.

У другим студијама, у којима је испитиван проблем функције бубрега у инфрареналној хирургији аорте, појава акутне инсуфицијенције бубрега различито је заступљена (2,7–15,3 посто) [2, 3, 5, 11, 12]. Нарочито је висока учесталост ТРС (до 75 посто) [5, 6]. У нашем истраживању само код једног болесника је настала пролазна азотемија, и тај болесник је припадао групи с протекцијом.

Морталитет у овој студији је био нула, а није било ни других компликација у постоперационом току (у периоду надгледања болесника, прва три постоперациона дана).

Време трајања клемоване аорте, тј. трајање исхемије, у овој студији такође одступа од података забележених у другим студијама [3, 12, 14]. Пошто су промене функције бубрега директно зависне од времена трајања исхемије, могуће је да су наши добри резултати последица управо кратког времена клемоване аорте, које је знатно краће него у другим студијама.

Упркос све бољем разумевању промена хемодинамике бубрега у току инфраренално клемоване аорте, појава акутне инсуфицијенције бубрега као компликације ових операција остаје и даље велики проблем. Настојања да се протекцијом функције бубрега овај проблем елиминирају нису довела до очекиваних резултата. Овим истраживањем се показало да је протекција бубрега изазвала само повећану диурезу, а да није било никаквих корисних ефеката.

На основу ове студије, не виде се никакве предности протекције бубрега. Напротив, транзиторна инсуфицијенција бубрега јавила се управо код болесни-

RENAL PROTECTION DURING THE OPERATION OF INFRARENAL AORTA

M. B. STANITSH¹, R. B. SINDJELITSH¹, V. NESHKOVITSH², L. B. DAVIDOVITSH¹, S. L. LOTINA¹.

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

INTRODUCTION

Despite the progress in surgical and anaesthetic management, decreased renal function is still observed after abdominal infrarenal aortic surgery and remains an important problem in postoperative period. Although data regarding the efficacy of perioperative renal protection are conflicting, it is widely believed that renal protection before aortic cross-clamping is beneficial and therefore is commonly used. The aim of this study was to evaluate the impact of renal protection in patients undergoing elective infrarenal aortic surgery (1ARS).

PATIENTS AND METHODS

We have prospectively studied 80 patients undergoing elective infrarenal aortic surgery from October 1996 to May 1998 in the Clinical Centre of Serbia, because of aorto-occlusive disease or aortic aneurysm. Patients were excluded from the study for three reasons: prior renal dysfunction, suprarenal aortic cross-clamping and ruptured aortic aneurysm. We have randomized the patients in two groups: without renal protection- group A (n = 40) and with renal protection- group B (n = 40).

Preanaesthetic medication consisted of midazolam (5 mg i.m.). Anaesthesia was induced with etomidat 0.3 mg/kg, fentanyl 0.05-0.1 mg and succinyl-holin 1mg/kg. Ventilation was controlled using 50% of nitrous oxide and oxygen. Supplemental anaesthesia consisted of isofluran and fentanyl, in order to maintain the mean arterial pressure and heart rate $\pm$ 20% regarding preoperative values. In all patients two peripheral vein and radial artery catheters were cannulated before anaesthesia. Central venous catheter and Foley urinary bladder catheter were inserted after the induction of anaesthesia. Two-lead electrocardiograms were recorded. All patients in group B were given intravenously mannitol (0.3 g/kg) before aortic cross-clamping (ACC). After aortic cross-clamping, these patients received furosemide (20-40 mg) or dopamine (1-3 μ g/kg/min) to the end of surgery (Table 1).

In 8 time points (preoperatively, after induction, during ACC, 2 and 8 hours after ACC, on day 1, 2 and 3 postoperatively) haemodynamic parameters (mean arterial and central venous pressure), volume load, urinary output, creatinine and free-water clearance, serum electrolytes, BUN, creatinine, plasma and urine osmolality and ACC time were analyzed in each patient.

Renal complications were classified as transient or persistent. Transient renal dysfunction was defined as a greater rise

than 20% rise in peak serum creatinine level over baseline serum creatinine level, with a peak of at least 168 μ mol/L. Persistent renal insufficiency was defined as a greater rise than 20% rise in discharge serum creatinine level over baseline serum creatinine level, with a peak of at least 168 μ mol/L. Moreover, renal insufficiency was defined as a free-water clearance greater than -15 ml/h. Aortic cross-clamping time was defined as a period in which the proximal inflow was occluded.

The results were expressed as means $\pm$ SD. Statistical difference detected with Student's t-test, with $p < 0.05$ being considered significant.

RESULTS

Patients in groups A and B were similar regarding the age (64.32 vs. 62.00), sex (males 35, females vs. males 34, females 6) and preoperative diseases. (Tab. 2)

No difference was found between groups regarding any of the parameters (BUN, serum creatinine, electrolytes, volume load, creatinine and free-water clearance, haemodynamic parameters, plasma and urine osmolality). Urinary output was higher in group B during and 2 hours after ACC. (Graph 1.)

ACC time was similar in two groups (24.1 min vs 24.5 min). (Graph. 2)

Only one patient in group B revealed transitory renal insufficiency, not requiring special treatment.

These data indicate that renal protection did not influence renal function. Short ACC time may have impact on the obtained results. Our results suggest that renal protection should not be considered as mandatory for elective infrarenal aortic surgery. Because of the short ACC time observed in this study (in comparison to other studies), further studies of renal protection in patients with longer ACC time are needed.

Key words: Infrarenal aorta, renal protection. (SRP ARH CELOK LEK).

Mirjana Stanić
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 8
Tel.: + 381 113617777

ка коме је рађена протекција. Наш став је био да инфраренално клемована аорта изазива низ биохемијских промена, које нису штетне и којима се организам прилагођава у новонасталој стресној ситуацији. Чини се да промене хемодинамике бубрега, условљене инфраренално клемованом аортом, заиста постоје и да су само део одбрамбеног, ауторегулационог механизма организма на исхемијско-реперфузиону

повреду. Свако ремећење ових механизма применом диуретских средстава или неких других медикамената код болесника с очуваном функцијом бубрега и с клемованом аортом, краткотрајнијом од 45 минута, није ни од какве користи.

Наше испитивање није показало статистички значајну разлику у параметрима функције бубрега пре хируршке операције између групе болесника с про-

текцијом и без протекције функције бубрега, на основу чега би се могло закључити да протекција није потребна, када је реч о болесницима с очуваном функцијом бубрега. Међутим, не сме се изгубити из вида чињеница да је време трајања клемоване аорте у овој студији знатно краће од времена клемоване аорте у другим студијама, па су потребна додатна испитивања функције бубрега у популацији с дужим временом исхемије, супрареналном клемованом аортом или оболелим бубрезима пре операције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gamulin Z, Forster A, Morel D et al. Effects of infrarenal aortic cross clamping on renal hemodynamics in humans. *Anesthesiology* 1984;61:394-9.
2. Berisa F, Seaman M, Adu D et al. Prognostic factors in acute renal failure following aneurysm surgery. *J Med* 1990;279:689-98.
3. Breckwoldt WL, Mackey WC, Belkin M et al. The effect of suprarenal cross-clamping on abdominal aortic aneurysm repair. *Arch Surg* 1992;127:520-4.
4. Abbot WA, Austen WG. The reversal of renal cortical ischemia during aortic vasodilator prostanooids. *J Cardiovasc Surg* 1996;37:97-103.

5. Bush HL, Huse JB, Johnson WC et al. Prevention of renal insufficiency after abdominal aortic resection by optimal volume loading. *Arch Surg* 1981;116:1517-22.
6. Colson P, Capdevilla H, Cuchet D et al. Does choice of the anesthetic influence renal function during infrarenal aortic surgery? *Anesth Analg* 1992;74:481-5.
7. Myers SI, Turnage RH, Hernandez R, et al. Autoregulation of renal and splanchnic blood flow following infrarenal aortic clamping is mediated by nitric oxide and on renal blood flow distribution. *J Cardiovasc Surg* 1996;37:97-103.
8. Cristol JP, Thiemerman C, Mitchel JA et al. Support of renal blood flow after ischemic reperfusion injury by endogenous formation of nitric oxide and of cyclooxygenase vasodilator metabolites. *Br J Pharmac* 1993;109:188-94.
9. Hanley MJ, Davidson K. Prior mannitol and furosemid infusion in a model of ischemic acute renal failure. *Am J Physiol* 1981;241(5):56-64.
10. Stein M, James PM, Kelly J. Renal protection during aortic cross clamping. *Am Surg* 1972;38:681-9.
11. Diehl JT, Cali RF, Hertzner NR et al. Complications of abdominal aortic reconstruction. *Ann Surg* 1983;197:49-6.
12. McCombs PR, Roberts B. Acute renal failure following resection of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:175-8.
13. Johnston KV, Scobie TK. Multicenter prospective study of non-ruptured abdominal aortic aneurysms, I: population and operative management. *J Vasc Surg* 1988;7:69-81.
14. Alpert RA, Roizen MF, Hamilton WK et al. Intraoperative urinary output does not predict postoperative renal function in patients undergoing abdominal aortic revascularisation. *Surgery* 1983;63:707-11.

Рукопис је достављен Уредништву 6. III 2001. године

ПРИКАЗИ КЊИГА

СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО, 1872–2002.

Аутор: Жарко Вуковић

Писати о Српском лекарском друштву, његовој историји, начинити озбиљну историографију здравствене заштите у Србији, прилично је замашан подухват. Када имамо у виду да је реч о нашој најстаријој друштвеној и струковној организацији, која је несумњиво обележила једну епоху и једно време, задатак може бити веома тежак. Тог задатка латио се и успешно га обавио др Жарко Вуковић.

Књига се састоји од неколико поглавља, а свако, само за себе, представља узбудљиво штиво, било да је реч о 130 година СЛД и његовим јубилејима, или о историографији здравствене заштите у Србији, или да је прича о истакнутим српским лекарима.

Оригиналност, контроверзност и фасцинантност су три незаобилазна и значајна атрибута ове својеврсне хронике српске медицине. Оригиналност коришћеног материјала као извора података и оригиналност идеје с којом писац прилази теми, основне су одлике овог историографског дела. Вуковић, да би испричао причу о СЛД и стању здравствене службе и здравствене заштите у Србији, послужио се написима у *Српским новинама*, које су у своје време непристрасно и веома објективно доносиле суд о стању здравља народа, његовој здравственој култури, али и о проблемима с којима су се свакодневно сретали здравствена служба и њени лекари. Тако су *Српске новине* пратиле и настајање СЛД и сва збивања око тог централног догађаја. До сада нико пре Вуковића, колико је познато аутору ових редова, није уочио оцене и поруке које су у виду серијала објављивале *Српске новине* и које „неће оставити равнодушним ни данашњег лекара, којем су познати проблеми с којима се у свакодневном раду сусреће — да из ових редова не види поруку која је и нама упућена”.

Аутор се свесно изложио могућим критикама своје књиге, готово сигуран да ће она произвести полемику и у данашњем СЛД. Али, Вуковић не жели да говори ни о чему апологетски, већ реално и објективно, следећи свој животни кредо.

Контроверзност Вуковићевог дела огледа се у томе што пише друкчије од својих претходника, историчара медицине. Међутим, његово виђење ствари и чињеница везаних не само за СЛД већ и за целокупно стање здравствене културе и здравствене заштите у Србији, природније је, истинитије и поштеније. Ако читалац пред собом има две књиге, а то се сасвим природно намеће, *Споменицу СЛД 1872–1972*, посвећену стогодишњем, и Вуковићеву, посвећену стотридесетогодишњем јубилеју најстарије наше лекарске асоцијације, упознаће два различита, контроверзна погледа на људе и догађаје. У *Споменици*, исто тако, приказани су важни и значајни подаци из историје медицине, али на прилично праволинијски начин, каткад превише идеализовано и улепшано. Жарко Вуковић нам, пак, разбија досадашње илузије о нечему што смо посматрали у много позитивнијем светлу. Он не избегава да каже истину, ма како била болна, не избегава да открије и негативне стране поступака многих личности о којима смо имали идеализовану слику. Уосталом, као да је тон свему дао Волтер, који је писао *“On doit des égards aux vivants, on ne doit aux morts que la vérité”* (Обзире дугујемо живима, мртвима само дугујемо истину).

Вуковић, што је можда и најважније, исправља неправду нанету многима, професорима Медицинског факултета, лекарима, другим посленицима у здравству, напосе, и владарској кући Обреновића, чије су улоге у утемељењу здравствене службе и здравствене заштите у Србији неправедно маргинализоване или прећуткиване, првенствено из политичких разлога.

Насиљак на 177. страници

АНАЛИЗА МОРТАЛИТЕТА ОД РАКА ДЕБЕЛОГ ЦРЕВА У КОХОРТАМА У РЕПУБЛИЦИ СРБИЈИ ОД 1971. ДО 1996. ГОДИНЕ

Олга ГАЈИЋ-ВЕЉАНОСКИ¹, Мирјана ЈАРЕБИНСКИ², Ана ЈОВИЋЕВИЋ-БЕКИЋ¹,
Татјана ПЕКМЕЗОВИЋ²

1. Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд; 2. Институт за епидемиологију Медицинског
факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Почетком седамдесетих година прошлога века, смртност од рака дебелог црева у структури морталитета од свих малигних тумора у Републици Србији налазила се на петом месту за женску, а на четвртном месту за мушку популацију. Од 1982. године, у женској, односно 1992. године, у мушкој популацији, рак дебелог црева преузео је друго место иза рака дојке, односно рака плућа. Циљ ове дескриптивно-епидемиолошке анализе јесте процена кретања смртности од рака дебелог црева у популацији Републике Србије, с посебним освртом на ефекат варијација у кохортама у оквиру истих група узраста од 1971. до 1996. године. Стопе морталитета од карцинома колоректума израчунате су на основу доступних података за посматрани период. У процени ефекта старости на ризик умирања, израчунате су стопе морталитета од рака дебелог црева специфичне за узраст формираних кохорта особа рођених почев од 1892–96. до 1972–76. године, и умрлих у одређеном периоду времена. За израчунавање стандардизованих стопа морталитета коришћен је метод директне стандардизације, према популацији света. Сигнификантност линеарног регресионог коефицијента у анализи трендова морталитета у времену проверена је Фишеровим тестом. Просечна стандардизована стопа морталитета за рак дебелог црева, у посматраном периоду, износила је 11,2 на 100 000 мушкараца (95 посто IP : 10,1–12,3), и 8,3 на 100 000 жена (95 посто IP : 7,7–8,9). Кретање смртности, представљено секуларним линеарним трендом, показује високо статистички сигнификантан пораст како код особа мушког ($y = 11,2 + 0,2x$; $p = 0,000$), тако и код особа женског пола ($y = 8,3 + 0,1x$; $p = 0,000$). Анализом специфичних стопа у кохортама, у оквиру истих група узраста, утврђен је изразитији пораст умирања од рака дебелог црева за особе старије од четрдесет година, код оба пола. Специфичне стопе смртности мушке популације између 45 и 59 година, односно старије, биле су 2 до 2,5 пута веће код најмлађих кохорта него код најстарије генерације. У женској популацији, промене морталитетних стопа постају израженије код особа старијих од 50 година. У оквиру појединих група узраста, код жена најмлађих кохорта ризик умирања био је око два пута већи него код најстарије генерације. Кохорте појединих група узраста, посматране у сукцесивним петогодишњим интервалима, показују највећи морталитет од рака колоректума у најстаријој групи (преко 75 година) мушкараца ($y = 109,8 + 9,9x$; $p = 0,012$) и жена ($y = 81,5 + 4,5x$; $p = 0,003$).

Кључне речи: рак дебелог црева, морталитет, анализа кохорта. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Рак дебелог црева један је од најчешћих малигних тумора у популацијама оба пола развијених земаља. Према подацима Светске здравствене организације, рак дебелог црева се у групи малигних тумора налазио на четвртном месту с процењених 875 000 новооболелих особа, и око пола милиона умрлих болесника, посматрајући свет у целини у 1996. години. Учесће рака дебелог црева износило је 8,5 посто у групи свих инцидентних оболевања од карцинома. Удео рака колоректума у укупној смртности од малигних тумора износи око 7,0 посто [1].

У централној и источној Европи, морталитет од карцинома колоректума је највећи у Чешкој Републици (26,3/100 000) и у Мађарској (25,5/100 000) [2]. У земаљама Европске Заједнице, најниже стопе умирања се бележе у јужноевропским земаљама — Грчкој (7,5/100 000), Италији (13,8/100 000) и Шпанији (14,2/100 000) [3]. Почетком седамдесетих година прошлога века, морталитет од карцинома колоректума у Републици Србији (Србија) био је на петом месту за женску, и на четвртном месту за мушку популацију у структури смртности од свих малигнома [4]. У Србији, током осамдесетих година прошлога века

код женске, и деведесетих година, код мушке популације, рак дебелог црева преузима друго место у структури морталитета од свих малигних неоплазми. Карцином колона се јавља с готово истом учесталошћу код оба пола, док је рак ректума чешћи код мушкараца у већини земаља света [5]. Обе локализације тумора се најчешће јављају изнад 50 година живота [6].

Циљ овог рада је процена ризика умирања од рака дебелог црева у популацији Србије, с посебним освртом на утицај варијација у кохортама у оквиру истих група узраста за период 1971–1996. године.

МЕТОД РАДА

С обзиром да број новооболелих особа и инциденција од рака колоректума још увек нису потпуно познати за Србију у целини, у раду су анализирани подаци о морталитету из непубликованог материјала Републичког завода за статистику. Коришћени подаци се односе на особе умрле од рака колона и ректума (шифре 153 и 154 у VIII и IX ревизији Међународне класификације болести, повреда и узрока смрти), свих малигнома (шифре 140–208, VIII ревизија и 140–209, IX ревизија), свих узрока смрти (шифре 000–999, VIII ревизија и 001–999, IX ревизија), симптома и недефинисаних стања (шифре 780–797, VIII ревизија, и 780–799,

IX ревизија). Као деноминатор за израчунавање сирових стопа коришћени су подаци о становништву из година пописа (1971, 1981, 1991) и процене о броју становника за остале године [7–9]. Специфичне стопе mortalитета од рака дебелог црева, према узрасту и полу, израчунате су за формиране кохорте особа рођених почев од 1892–96. до 1972–76. године, и умрлих у одређеном периоду времена. За израчунавање стандардизованих стопа mortalитета коришћен је метод директне стандардизације, према популацији света [10]. Интервал поверења (IP) за израчунате стопе mortalитета, одређен је на нивоу вероватноће од 95 посто. Као тест сигнификантности линеарног регресионог коефицијента у анализи трендова времена mortalитета коришћен је Фишеров тест [11].

РЕЗУЛТАТИ

У Србији, за период од 1971. до 1996. године, приметно је опала смртност од свих малигних неоплазми дигестивног система у односу на укупан mortalитет од рака, од 42,0 посто на 32,3 посто. Међутим, ризик умирања од рака дебелог црева, као и његово учешће у структури малигних тумора, повећао се. Илустрације ради, удео смртности од рака дебелог црева у укупном mortalитету од малигних неоплазми код мушкараца се повећао од 7,5 посто у 1971. на 10,5 посто у 1996. години, а у односу на структуру mortalитета од малигнома дигестивног система, од 20,7 посто на 32,8 посто. Код жена, учешће овог тумора у структури смртности од свих малигнома повећало се од 8,5 посто на 11,6 посто, а у односу на групу малигних тумора дигестивних органа од 23,0 посто на 35,6 посто. Од 1982. године у женској популацији, односно 1992. године у мушкој популацији, рак дебелог црева преузео је друго место иза рака дојке, односно рака плућа (Графикони 1 и 2). У рангирању смртности од малигних тумора код жена, следе рак плућа, грлића материце и желуца. Код мушкараца, мање постотно учешће од рака дебелог црева било је за рак желуца, простате и јетре.

Просечна стандардизована стопа mortalитета за рак колоректума, у посматраном периоду, износила је 11,2 на 100 000 мушкараца (95 посто IP: 10,1–12,3), и 8,3 на 100 000 жена (95 посто IP: 7,7–8,9). Кретање смртности, представљено секуларним линеарним трендом, показује статистички високо сигнификантан пораст, како код особа мушког ($y = 11,2 + 0,2x$; $p = 0,000$) тако и код особа женског пола ($y = 8,3 + 0,1x$; $p = 0,000$).

ТАБЕЛА 1. Тренд mortalитета од рака дебелог црева према узрасту. Србија 1971–1996.

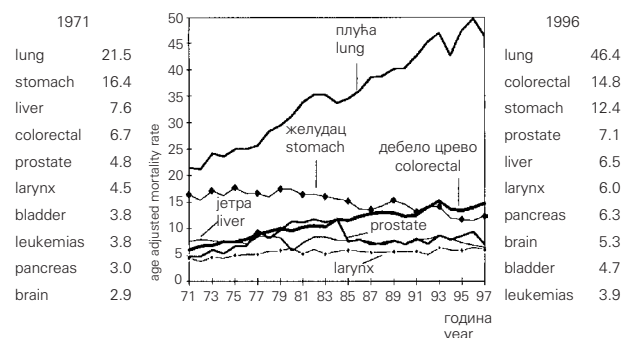
TABLE 1. Colorectal cancer mortality trends according to age. Serbia, 1971–1996.

Група узраста Age group	Линеарни тренд, мушки пол Linear trend, males	Линеарни тренд, женски пол Linear trend, females
40–44	$y = 5.3 + 0.3x$; $p = 0.153$	$y = 4.3 + 0.5x$; $p = 0.066$
45–49	$y = 9.7 + 0.6x$; $p = 0.015$	$y = 7.5 + 0.1x$; $p = 0.672$
50–54	$y = 16.4 + 1.0x$; $p = 0.049$	$y = 11.8 + 0.7x$; $p = 0.121$
55–59	$y = 27.2 + 1.9x$; $p = 0.005$	$y = 20.0 + 0.8x$; $p = 0.032$
60–64	$y = 41.9 + 3.0x$; $p = 0.005$	$y = 32.3 + 1.9x$; $p = 0.021$
65–69	$y = 67.4 + 5.4x$; $p = 0.003$	$y = 47.4 + 3.0x$; $p = 0.026$
70–74	$y = 102.5 + 8.5x$; $p = 0.000$	$y = 66.9 + 2.5x$; $p = 0.111$
75+	$y = 109.8 + 9.9x$; $p = 0.012$	$y = 81.5 + 4.5x$; $p = 0.022$

Према линеарном тренду mortalитета за поједине групе узраста, највећи, статистички значајан, просечни годишњи пораст умирања од рака колоректума за мушку популацију бележи се за особе узраста 65 и више година (у просеку 7,8 посто), а за особе женског пола између 60 и 69 година (у просеку 5,9 посто) (Табела 1).

Анализом стопа специфичних за узраст мушке популације и поређењем млађих са старијим кохортама односно генерацијама, запажа се да ризик умирања од рака дебелог црева изразитије расте у млађим кохортама, почев од 40. године, а са статистичком значајношћу од 45. године (Табела 1). Стопе mortalитета у узрасту између 45 и 59 година, односно за особе старе 60 и више година, биле су два пута, односно два и по пута веће у најмлађим кохортама у поређењу с најстаријим генерацијама (Табела 2). Илустрације ради, ако се посматрају стопе mortalитета за узраст 70–74. године, код мушкараца рођених између 1922. и 1926. године, ризик умирања од рака дебелог црева већи је два и по пута (139,3 на 100 000) него за кохорте рођене 25 година раније (58,77 на 100 000).

Код жена млађих од 50 година, промене стопа mortalитета за кохорте појединих група узраста сла-

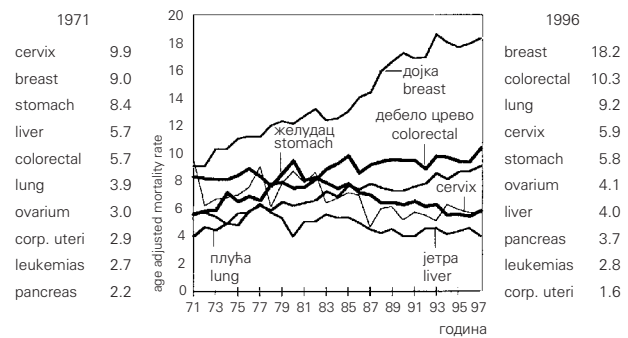


ГРАФИКОН 1. Смртност* од рака дебелог црева у односу на најчешће локализације код мушкараца. Србија 1971–1996.

* стандардизоване стопе према популацији света

GRAPH 1. Colorectal cancer mortality* among the most frequent sites in males. Serbia, 1971–1996.

* age adjusted rates per 100,000 world standard population



ГРАФИКОН 2. Смртност* од рака дебелог црева у односу на најчешће локализације код жена. Србија 1971–1996.

* стандардизоване стопе према популацији света

GRAPH 2. Colorectal cancer mortality* among the most frequent sites in females. Serbia, 1971–1996.

* age adjusted rates per 100,000 world standard population

бије су изражене (Табела 3). У групама узраста преко педесет година, код жена најмлађих генерација, ризик умирања је већи око два пута него за најстарије кохорте. Поређења ради, ако се посматрају стопе морталитета између 65 и 69 година, за кохорте рођене између 1927. и 1931. године, ризик умирања од рака дебелог црева био је двоструко већи (61,0/100 000) него за кохорте рођене 25 година раније (30,5/100 000).

Стопе морталитета од рака колоректума специфичне за узраст, посматране у појединим пресецима времена популација које припадају различитим кохортама, показују да се највеће величине за оба пола бележе у најстаријем узрасту (75 и више година).

Ради потпунијег увида у квалитет података о морталитету који су у овом раду послужили као основа за анализу умирања од карцинома колоректума, посматран је и удео недефинисаних узрока смрти у структури умирања у Србији. У периоду 1971–1996. године може се констатовати смањење удела процента недефинисаних узрока смрти у укупном морталитету, од 33,1 посто у 1971, на 6,8 посто у 1996. години. Боља дијагностика узрока смрти у Србији вероватно је делом утицала и на бољи квалитет података морталитета о карциному колоректума.

ТАБЕЛА 2. Узрасно-специфичне стопе морталитета од рака дебелог црева на 100 000 мушкараца. Србија 1971–1996.

TABLE 2. Colorectal cancer age-specific death rates per 100,000 in males. Serbia, 1971–1996.

Кохорте према години рођења Birth Cohorts	Група узраста Age group											
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
1892-96.												
1897-01.												
1902-06.												
1907-11.												
1912-16.												
1917-21.												
1922-26.												
1927-31.												
1932-36.												
1937-41.												
1942-46.												
1947-51.												
1952-56.												
1957-61.												
1962-66.												
1967-71.												
1972-76.												

ТАБЕЛА 3. Узрасно-специфичне стопе морталитета од рака дебелог црева на 100,000 жена. Србија, 1971–1996.

TABLE 3. Colorectal cancer age-specific death rates per 100,000 in females. Serbia, 1971–1996.

Кохорте према години рођења Birth Cohorts	Група узраста Age group											
	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75+
1892-96.												
1897-01.												
1902-06.												
1907-11.												
1912-16.												
1917-21.												
1922-26.												
1927-31.												
1932-36.												
1937-41.												
1942-46.												
1947-51.												
1952-56.												
1957-61.												
1962-66.												
1967-71.												
1972-76.												

ДИСКУСИЈА

У Србији, рак дебелог црева је један од водећих узрока смрти код особа оба пола. У рангирању десет најчешћих локализација, налази се већ дуже времена на другом месту у структури морталитета од малигних тумора за особе оба пола. Посматрањем дистрибуције морталитета од појединих малигних тумора у земљама југоисточне Европе и Средњег истока, примећују се велике разлике у односу на најучесталије локализације. Тако, код мушкараца у Бугарској и Хрватској, у 1994. години, рак колоректума налазио се на трећем месту иза рака плућа и желуца, а у Грчкој, на четвртном месту, иза рака плућа и простате, лимфома и леукемија. У женској популацији ових земаља заузима друго место, иза рака дојке. У Албанији, као и у земљама Средњег истока, рак дебелог црева се није налазио међу шест најчешћих локализација малигних тумора код оба пола [12].

У америчкој популацији, карцином колоректума на трећем је месту као узрок смрти, с учешћем у структури малигних тумора од 10,8 посто за оба пола [13]. Примећује се опадање стопе морталитета у САД за период од двадесет година (1971–73. vs. 1991–93. године), и то за 12 посто код мушкараца и 25 посто код жена. Опадање смртности је последица

пада инциденције и повећаног времена преживљавања болесника. Истраживања сугеришу да разлог за овакав пад може бити и учесталија примена сигмоидоскопског скрининга и уклањање полипа, чиме се предупредује прогресија у инвазивни карцином [14].

Кретање смртности од рака дебелог црева у Србији, за период 1971–1996. године, показује статистички високо сигнификантан пораст за оба пола. У односу на ризик умирања, Србији би у прегледу Светске здравствене организације за 1996. годину припало 33. место међу 46 земаља света [15]. У овом прегледу, распон просечних стандардизованих стопа (1992–1995. године) изузетно је велик: код мушкараца се креће од 2,3/100 000 у Албанији до 34,4/100 000 у Чешкој, а код жена од 2,1/100 000 у Албанији до 19,0/100 000 у Мађарској [2,13]. Просечна стандардизована стопа морталитета у САД, за период 1991–1993. године, износила је 15,1/100 000 жена, односно 22,3/100 000 мушкараца [14].

У овом раду, анализом стопа специфичних за узраст утврђен је пораст ризика умирања од рака дебелог црева за оба пола, посебно у генерацијама старијим од четрдесет година. У периоду 1960–1994. године, код мушкараца, узраста између 25 и 64 године, изразито је опадање смртности од рака дебелог црева у Шведској и Великој

COHORT ANALYSIS OF COLORECTAL CANCER MORTALITY IN THE REPUBLIC OF SERBIA OVER THE PERIOD 1971-1996

O. GAJITSH-VELJANOSKI¹, M. JAREBINSKI², A. JOVITSHEVITSH-BEKITSH¹, T. PEKMEZOVITSH²

1. Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Epidemiology, School of Medicine, Belgrade

Colorectal cancer is one of the most frequent malignant neoplasms in both sexes within developed countries. In the Republic of Serbia (Serbia), colorectal cancer mortality in 1971 ranged 5 in females, and 4 in males; it became the second leading malignancy in 1982 in females (after breast cancer), and in 1992 in males (after lung cancer).

The objective of this descriptive-epidemiological study was to examine colorectal cancer mortality in Serbian population, particularly the effect of cohort variations on death rates in defined age groups over the period 1971-1996.

Mortality rates were calculated from unpublished national vital statistics data of the Institute of Statistics of the Republic of Serbia. To estimate the age effect on colorectal cancer mortality, specific death rates were computed for cohorts born between 1892-96 and 1972-76, and died at subsequent time periods. The mortality rates were adjusted by direct method, using the world standard population. Confidence intervals (CI) for death rates were assessed with 95% level of probability. In time trend analysis of mortality, Fisher's test was used as a significance test for linear regression coefficient.

In the study period (1971-1996), a share of all digestive tumours in cancer mortality has decreased from 42.0% to 32.3%. However, the mortality risk of colorectal cancer and its share in cancer mortality have increased. For example, in men, the share of colorectal cancer in digestive cancer mortality increased from 20.7% (1971) to 32.8% (1996) and in overall cancer mortality from 7.5% to 10.5%. In women, the share of colorectal cancer in digestive cancer mortality increased from 23.0% (1971) to 35.6% (1996), and in overall cancer mortality from 8.5% to 11.6%.

The average colorectal cancer age-adjusted death rates (1971-1996) were 11.2 per 100,000 men (95% CI: 10.1-12.3), and 8.3 per 100,000 women (95% CI: 7.7-8.9). The secular linear mortality trends showed significant increase

both in males ($y = 11.2 + 0.2x$; $p = 0.000$), and females ($y = 8.3 + 0.1x$; $p = 0.000$).

The highest rise in age-specific death rates, according to linear mortality trends, was observed in males over 65 years (7.8% annually), and females between 60 and 69 years (5.9% annually).

In cohort analysis of age-specific rates in males, younger birth cohorts were compared with older ones. The increasing colorectal cancer mortality risk has been observed for ages over 40, with statistical significance in age groups over 45. In ages between 45 and 59, and over 60, the youngest birth cohorts were at 2 and 2.5-fold higher cancer mortality risk than birth cohorts of the oldest generations. For example, the age specific colorectal cancer death rates in a 70-74 year group were 2.5-fold higher in men born between 1922 and 1926 (139.3/100,000) than in cohorts born 25 years earlier (58.7/100,000).

In cohort analysis of age-specific rates in females, changes in the age under 50 were not so expressive. In all age groups over 50, women of younger generations were at 2-fold higher cancer mortality risk than the oldest ones. The age specific colorectal cancer death rates in a 65-69 year group were doubled in women born between 1927 and 1931 (61.0/100 000), than in cohorts born 25 years earlier (30.5/100 000).

According to the present mortality trends, the further increase in colorectal cancer death rates, especially in the ages over 40, should be expected in future generations. Consistent increase in mortality risk in all younger birth cohorts of older ages, as well as in successive five-year age groups of the observed generations, could reflect the continuous increase in colorectal cancer incidence attributed to predominantly environmental exposures.

Key words: Colorectal cancer, mortality, cohort analysis. (SRP ARH CELOK LEK).

Британији, и нешто успореније у Француској и Италији. Међутим, у Бугарској, републикама бивше Југославије и у Румунији, од седамдесетих година прошлога века уочава се стабилан пораст тренда смртности. Почев од осамдесетих година примећује се пораст ризика и у Грчкој и Шпанији [16]. Код жена, у истом периоду посматрања и за исту групу узраста, истиче се знатно опадање смртности од карцинома колоректума у Великој Британији (од 19,5 на 10,4/100 000), за разлику од веома знатног пораста у Бугарској (од 6,7 на 14,3/100 000). На основу анализе смртности у кохортама од рака дебелог црева у Мађарској, у току 31-годишњег периода испитивања (1955–1985), слично резултатима ове студије, уочава се пораст ризика умирања млађих кохорта оба пола

[17]. Анализа стопа морталитета у кохортама од рака дебелог црева у Србији, за посматрани 26-годишњи период, указује на прилично уједначене, ниске стопе за особе оба пола млађе од 40 година, што би се могло објаснити перзистентно дугим латентним периодом болести. Конзистентан пораст ризика умирања у свим кохортама у старијим групама узраста, као и у сукцесивним групама узраста посматраних генерација, поткрепљује све израженији утицај фактора средине који доприносе порасту инциденције, и следствено морталитета. Квалитетнији подаци статистике морталитета, као последица смањеног удела недефинисаних узрока смрти, мада не без могућег утицаја [18], не би могли да објасне овако изражени растући тренд умирања од рака дебелог црева у Србији.

ЛИТЕРАТУРА

1. WCRF/ AICR. Colon, rectum. In: WCRF/ AICR (Eds). Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington: World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 1997; Chapter 4.10:216-51.
2. Eckhardt S. Reflections on oncology in Central and Eastern Europe. *Ann Oncology* 1999;10(Suppl 6):3-7.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IACR/tess, Lyon 2001.
4. Mitrović N, Jovićević-Bekić A, Gajić O. Descriptive epidemiology of cancer in Serbia. In: Pavlidis N, Kardamakis D, Costa A (Eds). *Cancer Control in the European Mediterranean Balkans and Middle East Countries*. ESO, Athens, Greece 1998:119-28.
5. Wingo PA, Tong T, Bolden S. *Cancer Statistics 1995*. CA-A 1995;45:8-11.
6. Ries L, Hankey B, Miller B, Hartman A, Edwards B (Eds). *Cancer Statistics Review 1973-1988*. National Cancer Institute, Bethesda 1991.
7. Procene stanovništva SR Jugoslavije prema polu i starosti u periodu 1948-1992. *Stanovništvo* 43. Savezni zavod za statistiku 1995.
8. Procene stanovništva i prirodno kretanje stanovništva u 1993. godini, *Stanovništvo* 50. Savezni zavod za statistiku 1996.
9. Procene stanovništva SR Jugoslavije prema polu, starosti i tipu naselja u 1994. godini. *Stanovništvo* 51. Savezni zavod za statistiku 1996.
10. Isabel dos Santos Silva. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. IARC, Lyon 1999.
11. Fleiss JI. *Statistical Methods for Rates and Proportions*. John Wiley, New York 1981.
12. Kogevinas M. Cancer in the mediterranean countries: an overview. In: Pavlidis N, Kardamakis D, Costa A (Eds). *Cancer Control in the European Mediterranean Balkans and Middle East Countries*. ESO, Athens 1998:12-21.
13. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures-1998*. American Cancer Society, Atlanta 1998.
14. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures-1997*. American Cancer Society, Atlanta 1997.
15. Lynn A, Gloeckler R. Cancer death rates among 50 countries. In: Harras A, Edwards BK, Blot WJ et al (Eds). *Cancer Rates and Risks*. National Cancer Institute. NIH Pub No 96-901, Bethesda 1996.
16. Benos A. Cancer mortality trends in selected European countries (1960-1994) with an emphasis to the European mediterranean countries. In: Pavlidis N, Kardamakis D, Costa A (Eds). *Cancer Control in the European Mediterranean Balkans and Middle East Countries*. ESO, Athens 1998:72-86.
17. Peter Z. The descriptive epidemiological situation of cancer in Hungary. In: Zatonski W, Boyle P, Tyczynski J (Eds). *Cancer Prevention: Vital Statistics to Intervention*. PA Interpress, Warsaw 1990.
18. Jarebinski M, Vlajinac H, Adanja B i sar. Neke karakteristike smrtnosti od raka kolona i rektuma u SR Srbiji van pokrajina. *Vojnosanitet Pregled* 1984;6:492-5.

OLGA GAJIĆ-VELJANOSKI
Odeljenje epidemiologije i prevencije
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
11 000 Beograd, Pasterova 14
Tel.: 011/3610-949

Рукопис је достављен Уредништву 19. III 2001. године

ПРИКАЗИ КЊИГА

(Наставак са 172. странице)

Конечно, контроверзност није мана, напротив, она је највећа вредност Вуковићевог књиге. Иако мање по обиму и броју страница од *Споменице СЛД 1872-1972.*, по скромном мишљењу потписника овог текста Вуковићево *Српско лекарско друштво 1872-2002.* представља много садржајније дело.

Ништа мање значајна није ни фасцинантност материјала који Вуковић ставља читаоцима на увид. Схватимо да много тога нисмо знали, о много чему имали смо предрасуде. Свакако, не можемо остати равнодушни пред чињеницом да је „Србија током Првог светског рата изгубила 23 посто свог становништва“, да су то били „губици који су зачудили свет“, а „у земљи после завршетка рата није било детета млађег од три године“. Како оправдати и разумети размишљање једног лекара на кључном месту у српском војном санитету, који би по природи ствари требало да буде хуманиста и филантроп, а који тврди „да ми сви осећамо да наша будућност лежи у топу и пушци. У овим приликама ми морамо војску што боље да наоружамо...“? Да ли је потребан икакав коментар после одговора министра унутрашњих дела др Михајлу Марковићу, који је тражио да се усавршава из хирургије у Бечу, да је тамо потпуно непотребно одлазити, јер „ми и међу нашим сељацима имамо довољно хирурга који умеју да наместе угануте зглобове, да лече преломе костију и ране... Да видите само нашег жандара каква чуда он чини. Ниједан му бечки професор није раван“? Има можда и важнијих података који би се могли цитирати, али не и оних који више значе и који су илустративнији.

Пишући о плејади знаменитих српских лекара, Вуковић одбацује устаљене формуле. Опет прибегава оригиналном концепту, сматрајући да су биографски подаци ових најугледнијих чланова СЛД свима добро познати и да је доста тога већ писано о њиховом животу и раду. Стога аутор открива читаоцима ону страну њихове личности која је готово непозната јавности и која представља кључ за суштинско разумевање рада и делања великана српске медицине.

Ова хроника, писана јасно и занимљиво, која непрекидно задржава читаочеву пажњу од прве до последње странице, с великим бројем судеоника и догађаја, покреће низ занимљивих тема и порука. Једна од порука је да многи данашњи проблеми у заштити здравља нису нови — трају већ деценијама, па и више од једног столећа. Истини за вољу, изгледа да је здравље народа последња брига свакој власти, сваком режиму.

И на крају, не умањујући значај и допринос Владимира Станојевића, наша историја медицине добила је једног од својих најзначајнијих, најоригиналнијих и најупорнијих истраживача модерног поимања ове гране медицинске науке, др Жарка Вуковића. Одавно присутан у нашој јавности, објавивши више стотина радова, чланака и фељтона из историје медицине, успео је поред овог подухвата да, с посебним истраживачким жаром и љубављу, исто тако осветли сву важност рада добровољачке мисије болница жена Шкотске на нашем тлу.

Букашин Антић

УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ ДИЈАГНОСТИКОВАНИХ ДИСМОРФОЛОШКИХ ЗНАКОВА НА КОЖИ И ПРЕМА РАЧУНАРСКОМ ПРОГРАМУ (*POSSUM*) КОД ШТИЋЕНИКА ДОМА ЗА ДЕЦУ И ОДРАСЛЕ ОМЕТЕНЕ У РАЗВОЈУ У ВЕТЕРНИКУ – НОВИ САД

Слободан СТОЈАНОВИЋ¹, Александар КРСТИЋ², Мирјана ПОЉАЧКИ¹,
Синиша ТАСИЋ¹

1. Клиника за кожно-венеричне болести Клиничког центра, Нови Сад; 2. Институт за здравствену
заштиту деце и омладине, Нови Сад

КРАТАК САДРЖАЈ: Истраживана је учесталост дисморфолошких знакова у популацији штићеника Дома за децу и одрасле у Ветернику, што би на посредан начин говорило и о различитим наследно и конгенитално насталим болестима коже и генетским синдромима у истој средини. У прикупљању болесничког материјала коришћени су: метод дерматовенеролошко-генетичког дисморфолошког прегледа коже путем анализе дисморфолошких својстава коже и малформација минор, помоћу рачунарског програма тзв. Сlike стандардних синдрома и непрепознатих малформација, односно *POSSUM* (*Pictures of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations, Version 4.0*), метод клиничко-генетичког дисморфолошког прегледа и метод цитогенетске анализе. Статистичка анализа учињена је применом непараметријске методологије мултипле регресионе анализе (*Log* – линеарна анализа), помоћу статистичког пакета програма (*Statistics for Windows 4.5*). У испитиваној групи прегледан је сваки присутни штићеник Дома за децу и одрасле, ометене у развоју, у Ветернику – Нови Сад. Укупно су прегледана 504 штићеника, од тога 269 мушких и 235 женских, с односом према полу 1:1,14, у корист мушког пола. Резултати истраживања су показали да постоји статистички сигнификантна разлика у корист испитиване групе у погледу дисморфолошких знакова на кожи у односу на општу популацију Војводине.

Кључне речи: кожа, дисморфолошки знакови, рачунарски програм *POSSUM*, популационо-генетска студија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

За препознавање појединих обољења, посебно генодерматоза, нужно је добро познавање дерматолошке пропедевтике болести коже и целокупне науке о болесницима с болестима коже. Када је реч о наследним болестима моногенског или полигенског наслеђивања, потребно је и познавање клиничке генетике. Пошто је мали број оних који поседују експертско знање из обе области, коришћење савремених рачунарских програма (софтвера), који удружују знање стручњака-специјалиста и на лак, очигледан начин, у виду слика, омогућују препознавање и диферентовање болесника с наследним болестима коже, од огромне је помоћи, јер омогућава да се постави тачна дијагноза и изван великих медицинских центара. Један од таквих програма је *POSSUM* (*Pictures of Standard Symptoms and Undiagnosed Malformations*) или Сlike стандардних синдрома и недијагностикованих малформација [1, 2], који садржи клиничке пропедевтичке знаке наследно и конгенитално насталих болести коже и/или генетски условљених обољења и синдрома, типове њиховог наслеђивања, као и диференцијално-дијагностички приказ генодерматоза и/или генетских болести и синдрома. Овај програм се данас користи као метод дерматовенеролошко-генетичког прегледа који омогућава да се према одређеним дисморфолошким знацима на кожи постави сумња на одређену генодерматозу односно генетску болест или синдром. Програм садржи укупно 106

дисморфолошких знакова на кожи, који у складу с осталим клиничким налазима на другим органима и органским системима, као и уобичајеним и специјалним лабораторијским и цитогенетским анализама, могу указати на наследне и конгениталне болести коже и синдрома у одређеној популацији становништва.

Користећи се, пре свега, стандардним методама у медицинској генетици, употребљен је овај помоћни метод у евалуацији генодерматоза и/или генетских болести и синдрома, у циљу одређивања учесталости дисморфолошких знакова у популацији штићеника Дома за децу и одрасле у Ветернику – Нови Сад, што би на посредан начин говорило и о различитим конгенитално насталим болестима коже и генетским синдромима у истој средини.

МЕТОД РАДА

Истраживање је проспективно, обављено током 1995. године. Прегледани су сви штићеници Дома за децу и одрасле ометене у развоју, у Ветернику, чиме је добијена испитивана група. Обављен је клиничко-дерматовенеролошки преглед, уз коришћење рачунарског програма (*POSSUM*), и применом осталих наведених метода медицинске генетике. У испитиваној групи прегледан је сваки присутни штићеник Дома за децу и одрасле ометене у развоју у Ветернику. Укупно су прегледана 504 штићеника, од тога 269 мушких и 235 женских, с односом према полу један према 1,14, у корист мушког пола. На прегледима нису била још додатна 42 штићеника (31 мушки или женски), што би у

времену испитивања чинило укупан број штићеника од 546 (300 мушких и 246 женских), као и однос према половима један према 1,22, у корист мушког пола. Просечна животна доб мушких испитаника била је 20 година, а женских 25 година. Просечна животна доб свих испитаника износила је 22 године. У односу на пол и животну доб испитаника према декадама, запажа се да је највећи број мушких испитаника у животном добу 10–19 година (109 испитаника), а женских 20–29 година (85 испитаника) (Табела 1). Најмлађи испитаник је мушког пола (6 година), а најстарији женског (59 година).

РЕЗУЛТАТИ

Користећи се методологијом детекције дисморфолошких знакова према програму POSSUM, прегледано је дерматовенеролошки свих 504 испитаника. Откривен је укупно 61 дисморфолошки знак на кожи испитаника, што је приказано у табели 2.

Анализом овако прикупљеног и обрађеног материјала, испитивана је асоцијација више појединих дисморфолошких знакова на кожи код одређених испитаника у смислу целокупног или парцијалног испољавања одређених генодерматоза, односно генетских синдрома. У том смислу, најочљивија је била удруженост следећа три дисморфолошка знака: адеом себацеум, шагринирана кожа и унгвални фиброми (Коененови тумори). Сви испитаници с овим дисморфолошким знацима су (према подацима из документације) боловали и од епилепсије различитог порекла. Према томе, на основу удружености дисморфолошких знакова на кожи и епилепсије, сви такви испитаници су боловали од болести Бурнвил-Прингл (*Morbus Bourneville-Pringle*) (епилоја), неурокутане генодерматозе (факоматозе), која се наслеђује аутосомно-доминантно (Слика 1). У табели 3 приказани су сви релевантни подаци о оболелим испитаницима и експресивности болести Бурнвил-Прингл код испитаника.

Из табеле 3 следи да је код наших испитаника најсталнији знак болести Бурнвил-Прингл *Adenoma sebaceum*, док су шагринирана кожа и унгвални фиброми забележени код по једног оболелог испитаника. У истој табели приказана је и дистрибуција оболелих испитаника од епилеје, према полу и животном добу. Запажа се однос према полу један према 1,5, у корист мушког пола.

Применом статистичког модела линеарне анализе LOG (мултипле регресионе анализе), тестиране су разлике између фреквенција дисморфолошких знакова на кожи (према програму POSSUM) међу штићеницима Дома за децу ометену у развоју у Ветернику – Нови Сад, у односу на очекиване фреквенције дисморфолошких знакова војвођанске популације становништва оболелог од генетских болести и генодерматоза. Добијен је следећи резултат. Највећи корелациони допринос сигнификантне разлике, између добијених и очекиваних величина у популацији становништва оболелог од генетских болести и генодерматоза даје интеракција између пола и животног доба. При томе, статистичка сигнификантност у тесту хи-квадрат, за дисморфолошке знаке од 1 до 30, износи 172,2693, на нивоу вероватноће $p = 0,5228656$,

при 174 степена слободе. Статистичка сигнификантност у тесту хи-квадрат, за дисморфолошке знаке од 31 до 60, износи 239,2048, на нивоу вероватноће $p = 1,000\ 000$, за 354 степена слободе.

ДИСКУСИЈА

На основу дисморфолошких знакова и малформационог сора минор, могло се запазити генетско порекло манифестација одређене дерматозе на кожи. С обзиром да споменути рачунарски програм поседује и диференцијално-дијагностички сврстане генодерматозе и/или генетске болести и синдрома према одређеним дисморфолошким знацима на кожи, исти знаци су могли тачно указати на одређене генодерматозе и/или генетске болести и синдрома који су код испитаника у питању. Још тачнију дијагностику генетске болести или синдрома, у склопу које се појављује одређена генодерматоза, овај програм омогућава следећим придруживањем: резултата испитивања оболелих особа путем методологије породичне анамнезе с родословљем (пре свега, тип наслеђивања и пенетрантност гена); затим, метода цитогенетске анализе кариотипа оболелих испитаника из болесничког материјала (пре свега, крви); дерматолифских метода испитивања, којима се између осталог оцењивала могућност налаза фрагилног синдрома икс (везаног за различити степен менталне ретардације код оболелог испитаника од генодерматозе и/или генетске болести) [3], односно, изостанак конгениталних дерматолифских шара на прстима, као код неких облика анхидротичне ектодермне дисплазије [4]; метод патолошко-хистолошке анализе материјала добијеног би-

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција штићеника Дома за децу и одрасле ометене у развоју, према полу и животном добу (по декадама).
TABLE 1. Distribution of patients in the Home for developmentally handicapped children and adults in Veternik - Novi Sad, by sex and age (in decades).

Пол Sex	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Укупно Total
Мушки – Male	29	109	100	29	2	0	269
Женски – Female	16	58	85	52	18	6	235
Укупно – Total	45	167	185	81	20	6	504



СЛИКА 1. Adenoma sebaceum код Morbus Bourneville-Pringle.
FIGURE 1. Adenoma sebaceum by Morbus Bourneville-Pringle.

ТАБЕЛА 2. Дисморфолошки знаци на кожи, према програму POSSUM, код штићеника Дома за децу и одрасле ометене у развоју, према полу.

TABLE 2. Presence of dysmorphological signs on the skin, by POSSUM, in patients of the Home for developmentally handicapped children and adults in Veternik - Novi Sad, by sex.

Редни број	Дисморфолошки знак на кожи Dysmorphological sign on the skin	Мушки Male	Женски Female	Укупно Total	%
1.	Изражена пегавост коже (ефелиде) – знак 122 Expressed freckles (ephelides) – sign 122	26	46	72	5.95
2.	Висока линија косе чеоно (залисци) – знак 193 High frontal hair line, wiskers – sign 193	72	26	98	8.09
3.	Ниска линија косе, чеоно – знак 194 Low frontal hair line – sign 194	89	92	181	14.95
4.	Ниска линија косе на потиљку – знак 195 Low nape hair line – sign 195	57	52	109	9.00
5.	Canities praematura capillitii – знак 167 Canities praematura capillitii – sign 167	4	18	22	1.82
6.	Накострешена коса – знак 180 Bristling hair – sign 180	9	8	17	1.40
7.	Бели прамен косе – знак 170 White tuft – sign 170	0	1	1	0.08
8.	Груба коса – знак 179 Wiry hair – sign 179	7	1	8	0.66
9.	Ретка коса – знак 191 Sparse hair – sign 191	87	13	100	8.26
10.	Изражена маљавост тела – знак 52 Expressed body hairness – sign 52	14	2	16	1.32
11.	Смањена маљавост тела – знак 53 Small body hairness – sign 53	3	0	3	0.25
12.	Длакава мрља – знак 72 Hair-covered macula – sign 72	1	0	1	0.08
13.	Striae cutis – знак 66 Striae cutis – sign 66	0	10	10	0.83
14.	Хронична паронихија – знак 210 Chronic paronychia – sign 210	1	0	1	0.08
15.	Naevus pigmentosus cutis – знак 120 Naevus pigmentosus cutis – sign 120	44	31	75	6.19
16.	Lentigo cutis – знак 123 Lentigo cutis – sign 123	0	1	1	0.08
17.	Мрља боје беле кафе – знак 121 White coffee macula – sign 121	4	2	6	0.50
18.	Teleangiectasiae cutis – знак 136 Teleangiectasiae cutis – sign 136	0	2	2	0.17
19.	Вирусне брадавице на кожи – знак 148 Viral cutaneous wart – sign 148	8	6	14	1.16
20.	Lipoma cutis – знак 153 Lipoma cutis – sign 153	2	0	2	0.17
21.	Adenoma sebaceum – знак 154 Adenoma sebaceum – sign 154	3	2	5	0.41
22.	Шагринирани део коже – знак 73 Rough skin – sign 73	0	1	1	0.08
23.	Унгвални фиброми – знак 209 Ungual fibroma – sign 209	1	0	1	0.08
24.	Појачано знојење (хиперхидроза) – знак 54 Hyperhidrosis – sign 54	1	0	1	0.08
25.	Вунаста коса – знак 181 Fleece hair – sign 181	1	0	1	0.08
26.	Тумори коже (недефинисани) – знак 164 Skin tumours (unidentified) – sign 164	5	11	16	1.32
27.	Улцерације – знак 70 Ulceration – sign 70	7	5	12	1.00
28.	Патолошки ожиљци – знак 71 Pathologic scar – sign 71	22	14	36	2.97
29.	Сакрални синус (јамица) – знак 74 Sacral sinus (dimple) – sign 74	1	2	3	0.25
30.	Васкуларне ненормалности коже – знак 146 Vascular cutaneous abnormality – sign 146	46	50	96	7.93
31.	Cutis marmorata – знак 90 Cutis marmorata – sign 90	0	4	4	0.33
32.	Инфекција коже (celulitis) – знак 89 Skin infection (cellulitis) – sign 89	21	15	36	2.97
33.	Локализовани недостатак косе – знак 192 Localized lack of hair – sign 92	31	19	50	4.13
34.	Варикозне вене – знак 142 Varicose veins – sign 142	2	9	11	0.91
35.	Haemangioma - n. flammeus – знак 138 Haemangioma-n. flammeus – sign 138	2	3	5	0.41
36.	Lipoatrophia cutis – знак 96 Lipoatrophia cutis – sign 96	1	0	1	0.08
37.	Наборана кожа – знак 101 Wrinkled skin – sign 101	4	3	7	0.58
38.	Неправилан распоред косе на поглавини – знак 189 Irregular top hair – sign 189	2	0	2	0.17
39.	Кератодермија – знак 67 Keratoderma – sign 67	6	7	13	1.07
40.	Сува кожа – знак 86 Dry skin – sign 86	1	0	1	0.08
41.	Танка кожа – знак 95 Thin skin – sign 95	0	1	1	0.08
42.	Дебела кожа – знак 97 Thick skin – sign 97	0	2	2	0.17
43.	Цисте коже – знак 155 Skin cysts – sign 155	4	1	5	0.41
44.	Eczema - dermatitis – знак 87 Eczema - dermatitis – sign 87	14	5	19	1.57
45.	Витилиго – знак 112 Vitiligo – sign 112	2	2	4	0.33
46.	Дифузно смањене пигментације коже – знак 168 Diffuse reduction of skin pigmentation – sign 168	2	9	11	0.91
47.	Друге пигментне промене коже – знак 133 Other pigmentary cutaneous changes – sign 133	7	3	10	0.83
48.	Мрљасто-пругасто повећане пигментације коже – знак 118 Spotty-striped cutaneous pigmentation – sign 118	8	12	20	1.65
49.	Мрљасто-пругасте депигментације коже – знак 115 Spotty-striped cutaneous depigmentation – sign 115	3	2	5	0.41
50.	Абнормална пигментација косе – знак 165 Abnormal hair pigmentation – sign 165	1	0	1	0.08
51.	Себореја – знак 64 Seborrhea – sign 64	11	1	12	1.00
52.	Друге аднексалне абнормалности (акне) – знак 62 Other adnexal abnormalities (acne) – sign 62	21	8	29	2.39
53.	Уртикарија и пруритус – знак 93 Urticaria and pruritus – sign 93	4	4	8	0.66
54.	Еритродерма и еритема – знак 92 Erythroderma and erythema – sign 92	2	2	4	0.33
55.	Раш на кожи досад неспоменут – знак 94 Cutaneous rash – sign 94	3	4	7	0.58
56.	Абнормалне дифузне кожные промене – знак 84 Abnormal diffuse cutaneous changes – sign 84	5	4	9	0.74
57.	Диспластични, задебљани и дисколорисани нокти – знак 206 Dysplastic, thick and dyschromic nails – sign 206	4	5	9	0.74
58.	Поцепани нокти – знак 208 Torn fingernails – sign 208	1	0	1	0.08
59.	Други дефекти ноктију – знак 214 Other fingernail defect – sign 124	6	7	13	1.07%
	УКУПНО TOTAL	683	528	1211	100.00

опсијом коже код особа оболелих од генодерматоза, као и метода скрининг-тестова у медицинској генетици [5].

Неки аутори у новијој литератури спомињу више оваквих програма, који се користе у пропедевтици клиничко-генетичког прегледа особа са синдромима малформација, заснованих на дескриптивном алгоритму [2, 6]. Исти аутори оцењују вредност ових програма на основу коефицијента сигурности (извесности – “*a coefficient of certitude*”), наводећи да је овај коефицијент највећи када постоји највећи могући степен слагања запажених дисморфолошких знакова и знакова који су наведени у самом програму за одређену категорију клиничке дијагностике генетске болести или синдрома. Највећи коефицијент сигурности, према њима, показују програми стручњака-специјалиста. Ови аутори наводе да највећи проблем у раду с овим програмима представља мали број необичних (или нових) генетских синдрома, који се појављују с посебном комбинацијом генетских аномалија, а нису обухваћени рачунарским програмом. Такође, оцена вредности клиничких знакова, што дају различити испитивачи при њиховој примени, различита је услед још увек недовољне усаглашености рачунарских програма у пропедевтичкој семантици знакова. Програм POSSUM се сматра, према њима, почетним програмом (“*novice’s strategy*”), чија је база података у сагласности с појединим експертским програмима на горњој граници од 40 посто за поједину варијаблу категорије у статистичком смислу, односно, за сет знакова типичних за одређену дијагностику генетске болести или синдрома. Највећу сличност стварној клиничкој слици оболеле особе показују експертски програми (“*expert’s strategy*”) који садрже компетитивно сложене дијагнозе генетских болести или синдрома према редоследу статистичке вероватноће [6].

У односу на испитивану групу штићеника Дома за децу и одрасле ометене у развоју, запажен је утицај превасходно мушког пола млађег животног доба (109 испитаника у животној доби 10–19 година) на сигнификантну разлику дисморфолошких знакова у односу на општу популацију Војводине. Запажена је убедљива преваленција млађих узраста у испитиваној групи код оба пола, с укупним бројем од 397 испитаника (78,3 посто), у распону 0–29 година живота (Табела 2), што је статистички сигнификантно у односу на општу популацију у смислу дисморфолошких знакова на кожи. С обзиром на то да се конгениталне аномалије, генодерматозе и/или генетске болести и синдроми превасходно појављују у млађим добним групама, постаје јаснија корелација појаве већег броја различитих дисморфолошких знакова у испитиваној групи у односу на општу популацију.

Према клиничким дисморфолошким знацима на кожи, уз упоређење с дисморфолошким знацима на кожи код генетских болести и синдрома које садржи програм POSSUM, могуће је оценити удруженост дисморфолошких знакова код испитаника у смислу одређених генодерматоза и/или генетских болести и синдрома. При томе је важно напоменути да тиме от-

ТАБЕЛА 3. Појава дисморфолошких знакова на кожи и асоцираних симптома код испитаника у експерименталној групи особа оболелих од Бурневил–Принглове болести (епилоја).

TABLE 3. Presence of dysmorphological signs on the skin and associated symptoms in patients in a experimentally diseased group with Boumevill’s-Pringle’s disorders (epiloia).

Пол Sex	Доб Age	Удруженост дисморфолошких знакова на кожи Association of dysmorphological signs on the skin	Асоцирани симптоми Associated symptoms	Дијагноза Diagnosis
Женски Female	26 год. years	1. Adenoma sebaceum paranasalis 2. Шагринирани пливци на леђима и лумбосакрално Back and lumbosacral plaques	Епилепсија Epilepsy	M. Bourneville-Pringle
Мушки Male	20 год. years	1. Adenoma sebaceum paranasalis et reg. frontis 2. Унгвални фиброми (Коененови тумори) на V прсту десног стопала Ungual fibroma (Koenen’s tumours) at the V right toe	Епилепсија Epilepsy	M. Bourneville-Pringle
Мушки Male	24 год. years	1. Adenoma sebaceum paranasalis	Епилепсија Epilepsy	M. Bourneville-Pringle
Мушки Male	24 год. years	1. Adenoma sebaceum paranasalis	Епилепсија Epilepsy	M. Bourneville-Pringle
Женски Female	24 год. years	1. Adenoma sebaceum paranasalis	Епилепсија Epilepsy	M. Bourneville-Pringle

кривање одређених генодерматоза стиче важну улогу и у детекцији одређених генетских болести односно синдрома. Стога, програм POSSUM може послужити као важан помоћни дијагностички метод у евалуацији генодерматоза и/или генетских болести и синдрома. У том смислу, најочљивија је била потпуна или делимична удруженост односно налаз следећа три дисморфолошка знака – *sebaceum adenoma*, шагринирана кожа и унгвални фиброми (Коененови тумори). Сви болесници с овим дисморфолошким знацима боловали су и од епилепсије различитог порекла.

ЗАКЉУЧАК

Из свега изнесеног јасно следи да постоји статистички сигнификантна разлика у корист испитиване групе у погледу налаза дисморфолошких знакова на кожи у односу на општу популацију Војводине, а самим тим и да постоји значајно већа вероватноћа налаза генодерматоза и/или генетских болести и синдрома у испитиваној групи у односу на општу војвођанску популацију.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stojanović S. Populaciono-genetska studija genetski uslovljenih dermatoza u Vojvodini. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta, Novi Sad 1997.
2. Stojanović S, Poljački M, Krstić A. POSSUM metod dermatovenerološko-genetskog pregleda. Zbornik radova s V beogradskih dermatoloških dana, Beograd 1998;1:106-8.

FREQUENCY OF DYSMORPHOLOGICAL SIGNS BY POSSUM AT THE HOME FOR DEVELOPMENTALLY HANDICAPPED CHILDREN AND ADULTS IN VETERNIK-NOVI SAD

S. STOJANOVITSH¹, A.R KRSTITSH², M. POLJACHKI¹, S. TASITSH¹

1. Department of Dermatovenerology, Clinical Centre, Novi Sad; 2. Institute of Sanitary Protection of Children and Adolescents, Novi Sad

The authors have examined frequency of dysmorphological signs by POSSUM at the Home for developmentally handicapped children and adults in Vetemik - Novi Sad. The aim was to establish possible different hereditary and congenital skin diseases and genetic syndromes in this population. The study was based on the following methods: method of family history including genealogy; dermatoglyphic methods; screening tests methodology in medical genetics; method of cytogenetic analysis; histo-pathological analysis; method of dermatovenerologic, genetic and dysmorphologic examinations of skin diseases by analysis of dysmorphological signs on the skin using a special computer programme. The study

included 504 wards with 269 males and 235 females, and sex ratio of 1:1.14 in favour to males. Non-parametric statistics and Log-linear analysis revealed a statistically significant difference between the incidence of dysmorphological signs in the studied group and the Vojvodina population. The obtained incidence of dysmorphological signs in the examined group is presented in tables. Our results regarding the incidence of dysmorphological signs in the examined group showed significantly increased values in comparison to the population of Vojvodina.

Key words: Dysmorphological signs, POSSUM, population genetic studies. (SRP ARH CELOK LEK).

3. Rodewald A, Chopra VP. Quantitative dermatoglyphic markers in fra-X-syndrome. *Anthropol Anz* 1991;49(1-2):121-7.
4. Limova M, Blacker KL, LeBoit PE. Congenital absence of dermatoglyphs. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2 Pt 2):355-8.
5. Krstić A, Popić-Paljić F, Jovanović-Privrodski i sar. Genetika u pedijatriji. U: *Pedijatrija. Savremena administracija*, Beograd 1993;1 141 -210.
6. Pelz J, Arendt V, Kunze J. Computer assisted diagnosis of malformation syndromes: an evaluation of three databases (LDDb, POSSUM, and SYNDROC). *Am J Med Genet* 1996;63(1):257-67.

SLOBODAN STOJANOVIĆ
Klinika za kožno-venerične bolesti
Klinički centar
21 000 Novi Sad, Hajduk Veljka 1-3
Tel.: 612-022, lok. 3291

Рукопис је достављен Уредништву 19. III 2001. године

КЛИНИЧКО-ПАТОМОРФОЛОШКА КОРЕЛАЦИЈА КОД БОЛЕСНИКА СА СИМПТОМАТСКИМ ДИСТОНИЈАМА

Наташа ИВАНОВИЋ¹, Марина СВЕТЕЛ², Душко КОЗИЋ³, Роберт СЕМНИЦ³,
Владимир С. КОСТИЋ²

1. Дом здравља, Младеновац; 2. Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд;
3. Институт за нуклеарну магнетну резонанцу, Сремска Каменица

КРАТАК САДРЖАЈ: Симптоматске дистоније могу бити последица различитих метаболичких, дегенерационих болести, коришћења одређених лекова или излагања токсинима, али само симптоматске дистоније с фокусном лезијом структура пружају значајан „прозор“ за, макар индиректно, разумевање етиопатогенезе и патоморфолошког супстрата идиопатских дистонија. Истраживање је обухватило 57 болесника са симптоматском дистонијом, с фокусном или мултифокусном лезијом у основи, од чега је генерализована дистонија била код седам, хемидистонија код 18, сегментна код шест, тортиколис код седам, блефароспазам код шест, дистонија руке код седам, спазмодична дисфонија код три и оромандибулна дистонија код три болесника. Мождани удар је био статистички високо значајно најчешћи узрок лезије структуре (33 од 57 болесника или 58 посто). Релевантне патоморфолошке промене су биле код 50 од 57 (88 посто) болесника, при чему су лезије нуклеуса лентиформиса (укључујући и појединачна оштећења путамена и глобуса палидуса) била код 25 (44 посто), таламуса код 12 (21 посто) и можданог стабла код шест (11 посто) болесника. Генерализована дистонија је најчешће била повезана с билатералном лезијом путамена, хемидистонија с лезијом контралатералног путамена, тортиколис с оштећењем нуклеуса каудатуса, дистонија руке с лезијом таламуса и блефароспазам с лезијом горњег дела стабла мозга.

Кључне речи: симптоматска дистонија, базалне ганглије. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Дистонија је продужена невољна контракција мишића која доводи до увртања, репетитивних покрета и заузимања ненормалних положаја [1]. О патоанатомским променама, природи и локализацији неурона „*pace-maker*“, одговорних за продужену контракцију мишића, и биохемијским поремећајима код идиопатских дистонија зна се мало. Њихова нејасна етиопатогенеза разлог је интересовања за симптоматске дистоније, посебно за оне узроковане дефинисаним и прецизно локализованим лезијама структура. Оне пружају значајан „прозор“ за, макар индиректно, уочавање потенцијалног патоморфолошког супстрата идиопатских дистонија, с претпоставком да би фокусна лезија у симптоматским дистонијама имала за корелат још увек препознатих промена код идиопатских дистонија, било на биохемијском, било на нивоу молекула.

Циљ нашег истраживања био је да, анализирајући 57 болесника са симптоматском дистонијом, покушамо да установимо релевантне структуре, чије би оштећење било значајно за појаву дистоније уопште, те да утврдимо клиничку специфичност у односу на локализацију морфолошке лезије и испитамо клиничко-патоморфолошку корелацију.

МЕТОДИ РАДА

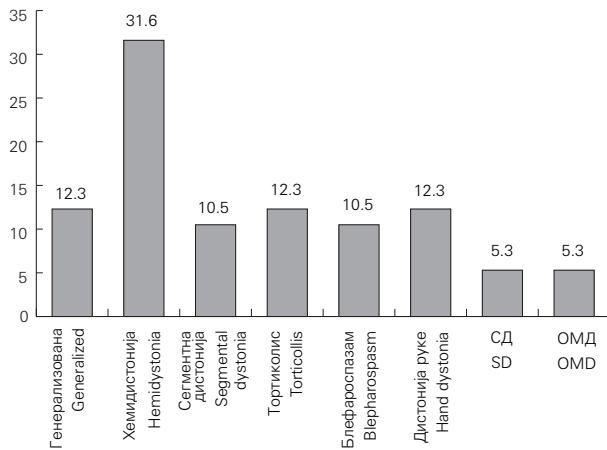
Индекс случајева у овој студији чинили су болесници лечени у Институту за неурологију Клиничког центра Србије у Београду, код којих је дијагноза дистоније постављена у периоду од 1987. до 1999. године. Од 358 болесника с дистонијом издвојена је, после детаљног прегледа независно од два неуролога (ВСК, МС), група од 57 болесника с јасно дефинисаном лезијом структуре централног нервног система. Сви они су задовољили унапред дефинисана мерила:

(1) налаз дистоније различите дистрибуције (фокусна, сегментна, генерализована дистонија и хемидистонија); (2) задовољавајућа анамнеза о порођају и раном психомоторном развоју; (3) искључена могућност коришћења лекова или излагања токсинима; (4) нормални резултати тестова у допунским испитивањима за искључивање других познатих (метаболичких или неуродегенерационих) узрока симптоматских дистонија; (5) налаз јасне лезије структуре централног нервног система, која је у временској корелацији с манифестацијама дистоније и која је потврђена радиолошким методама визуализације (компјутерска томографија или нуклеарна магнетска резонанција).

Све неурорадиолошке налазе детаљно су и независно анализовала два неурорадиолога (ДК, РС), а јасном и релевантном лезијом структуре сматрали смо: (1) изолована оштећења појединих једара базалних ганглија (*nc. caudatus*, *putamen*, *globus pallidus*), односно само оштећење таламуса или можданог стабла; (2) удружена оштећења појединих једара базалних ганглија, таламуса или стабла мозга с оштећењем околних структура (кора мозга, капсула интерна, центрум семиовале). Лезије изван ових структура, као и налазе атрофије кортекса и супкортекса, нисмо прихватили као оштећења од значаја за дистонију.

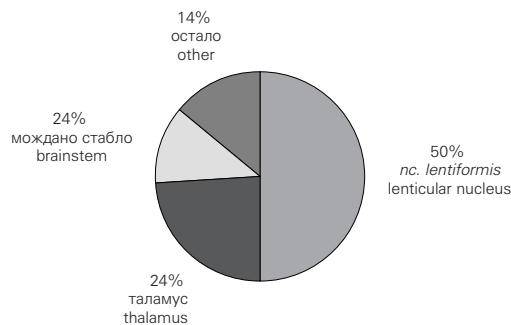
РЕЗУЛТАТИ

Од 57 испитаних болесника, генерализована симптоматска дистонија била је код седам (12 посто), хемидистонија код 18 (32 посто), сегментна дистонија код шест (11 посто), фокусна дистонија код 26, од којих тортиколис код седам (12 посто), блефароспазам код шест (11 посто), дистонија руке/шаке код седам (12 посто), спазмодична дисфонија код три (5 посто) и оромандибулна дистонија код три (5 посто), при чему је хемидистонија статистички значајно најчешћи облик симптоматске дистоније с лезијом структуре (Графикон 1).



ГРАФИКОН 1. Дистрибуција дистонија код 57 наших болесника (%).

GRAPH 1. Distribution of dystonia in 57 patients (%).



ГРАФИКОН 2. Најчешће ледиране структуре код болесника с дистонијом.

GRAPH 2. The most frequently damaged structures in patients with dystonia.

На почетку болести наши болесници су били просечно стари 44,5 година: најмлађи 15, а најстарији 72 године. Трајање болести у време истраживања било је просечно 9,2 године (медијана 8; опсег 0,5–41 година). Симптоматска дистонија се код 35 болесника (61 посто) развила непосредно после деловања потенцијалног изазивача, док се код 22 (39 посто) јавила после латентног периода од просечних 1,7 година, с опсегом од једног месеца до 18 година.

Лезије структуре код наших болесника биле су последица деловања различитих узрочника (тумори, повреде главе, мултипла склероза и др.), али је мождани удар био најчешћи етиолошки фактор ($p < 0,01$) (Табела 1).

Патоморфолошке промене биле су код 50 од 57 (88 посто) болесника, док код седам (12 посто) знатне лезије нису откривене. Од 57 болесника с релевантним оштећењем, код 25 (44 посто) била је лезија нуклеуса лентиформиса, укључујући и појединачна оштећења путамена и глобуса палидуса, док су код 12 (21 посто) биле промене у таламусу, а код шест (11 посто) у горњем делу можданог стабла (Графикон 2).

Генерализована симетрична дистонија била је код седам (12 посто) болесника. Код два наша болесника обострана лезија путамена настала је после исхемијског инсульта, код трећег је била обострана

ТАБЕЛА 1. Етиологија дистоније повезане с фокусним лезијама.

TABLE 1. Aetiology of dystonia associated with focal lesion.

Узрок Aetiology	Болесници Patients		Дистрибуција дистоније Type of dystonia							
	Број Number	%	Г G	Х H	С S	Т T	Б B	Ш HD	СД SD	ОМД OMD
Мождани удар Infraction	33/57	57.9	6	10	3	2	3	6	1	2
Тумор Tumour	6/57	10.5	/	/	2	1	2	1	/	/
Повреда главе Head trauma	3/57	5.3	/	2	/	/	1	/	/	/
Периферна повреда Peripheral lesion	1/57	1.7	/	/	/	/	/	/	/	/
Мултипла склероза Multiple sclerosis	3/57	5.3	/	2	/	1	/	/	/	/
Системски лупус Systemic lupus	2/57	3.5	/	1	/	/	/	/	1	/
M. Sjögren	2/57	3.5	/	/	1	/	/	/	1	/
Енцефалитис Encephalitis	1/57	1.7	/	/	/	/	/	/	/	/
Комплек. кичм. мождине Complication of spinal cord	1/57	1.7	/	/	/	1	/	/	/	/
Таламотомија Thalamotomy	1/57	1.7	/	1	/	/	/	/	/	/
АВ малформација AV malformation	1/57	1.7	/	/	/	/	/	/	/	/
Калц. базалних ганглија Calc. of basal ganglia	3/57	5.3	/	/	/	2	/	/	/	1

Г = генерализована; Х = хемидистонија; С = сегментна; Т = тортиколис; Б = блефароспазам; Ш = дистонија шаке; СД = спазмодична дистонија; ОМД = оромандибулна дистонија

G-generalized, H-hemidystonia, S-segmental, T-torticollis, B-blepharospasm, HD-hand dystonia, SD-spasmodic dysphonia, OMD-oramandibular dystonia

исхемијска лезија путамена, удружена с оштећењем десне капсуле интерне, док је код четвртог обострана лезија путамена била удружена с оштећењем нуклеуса каудатуса и десног таламуса после прележаног енцефалитиса. Код пете болеснице мождани удар је довео до обостраног оштећења нуклеуса каудатуса, док је код шестог болесника исти етиолошки фактор оштетио нуклеус каудатус и нуклеус лентиформис с леве стране и десни глобус палидус. Само код седмог болесника је било унилатерално оштећење нуклеуса лентиформиса, при чему нисмо могли да искључимо мали, лакунарни инфаркт и у контралатералним структурама (Табела 2).

Хемидистонија је регистрована код 18 од 57 (32 посто) наших болесника, од којих код четири није било релевантне лезије. Код свих болесника хемидистонија је била дистрибуисана контралатерално од локализације лезије, с изузетком обостраног оштећења путамена и дистоније десне половине тела код једног болесника. Повезаност хемидистоније с лезијом путамена била је код седам наших болесника. Изаоловано оштећење нуклеуса лентиформиса било је код два болесника, док је изоловано оштећење таламуса било, такође, код два болесника. Шире лезије су забележене код три болесника, и то: удружено оштећење ну-

клеуса лентиформиса и продужене мождине код једног, удружено оштећење нуклеуса лентиформиса и таламуса код другог, и комбиновано оштећење нуклеуса каудатуса и коре темпоралног режња код трећег болесника (Табела 3).

Сејменина дистонија је била код шест (11 посто) наших болесника, од којих код двоје дифузне, нерелевантне промене. Код првог болесника, дистонија врата и десне руке била је повезана с обостраним оштећењем глобуса палидуса. Код другог болесника се дистонија трупа и леве руке развила после оштећења десног таламуса и десне темпоропаријеталне коре. Код трећег болесника, сегментна брахијална дистонија била је последица обостране калцификације нуклеуса лентиформиса и нуклеуса каудатуса, а код четвртог, дистонија врата, оромандибуларна дистонија и блефароспазам, оштећења главе десног нуклеуса каудатуса.

Дистонија врата била је код седам (12 посто) наших болесника, а само код једног није била релевантна промена. Код прва три наша болесника, тортиколис је био последица унилатералне или билатералне лезије нуклеуса каудатуса. Код четвртог болесника, тортиколис је био повезан с оштећењем инферолатералног дела путамена, а код петог с калцификацијом десног нуклеуса лентиформиса. Код шестог нашег болесника, тортиколис је био последица компресије и мијеломалације сегмената C5-C6 кичмене мождине.

Блефароспазам је регистрован код шест (11 посто) наших болесника. Код првог, блефароспазам је био последица исхемијског инсульта који је захватио нуклеус каудатус и путамен, с десне стране и централни мезенцефалон. Код другог болесника блефароспазам је био повезан с тумором у пределу левог таламуса, а код трећег с тумором горњег мезенцефалона. Мождани удар с билатералном лезијом понса и десног мезенцефалона узроковао је блефароспазам код четвртог болесника, док је исти етиолошки фактор оштетио десни понс и довео до блефароспазма десног ока код петог болесника. Блефароспазам с обостраним оштећењем мезенцефалона и левог таламуса био је последица повреде главе код шестог бо-

ТАБЕЛА 2. Патоморфолошки супстрат код болесника с генерализованом дистонијом.

TABLE 2. Pathomorphological substratum in patients with generalized dystonia.

Болесник Patient	Локализација лезије Localization of lesions	Узрок Aetiology
1	Обострано путамен Bilateral putamen	Мождани удар Infarction
2	Обострано путамен Bilateral putamen	Мождани удар Infarction
3	Обострано путамен, десна капсула интерна Bilateral putamen, right capsula interna	Мождани удар Infarction
4	Обострано путамен, нукл. каудатус и таламус десно Bilateral putamen, nucleus caudatus and right thalamus	Енцефалитис Encephalitis
5	Обострано нукл. каудатус Bilateral nucleus caudatus	Мождани удар Infarction
6	Нукл. лентиформис и нукл. каудатус лево, глобус палидус десно Left lenticulo-caudate, right globus pallidus	Мождани удар Infarction
7	Десни нукл. лентиформис Right lenticular nucleus	Мождани удар Infarction

ТАБЕЛА 3. Патоморфолошки супстрат код болесника с хемидистонијом.

TABLE 3. Pathomorphological substratum in patients with hemidystonia.

Болесник Patient	Дистрибуција дистоније Type of dystonia	Локализација лезије Localization of lesions	Узрок Aetiology
1	Десно Right	Путамен лево Left putamen	СЛЕ SLE
2	Десно Right	Нукл. лентиформис лево Left lenticular nucleus	Мождани удар Infarction
3	Лево Left	Путамен десно Right putamen	Мождани удар Infarction
4	Лево Left	Нукл. лентиформис десно Right lenticular nucleus	Мождани удар Infarction
5	Лево Left	Нукл. лентиформис десно и темпорална кора Right temporo-lenticular	АВ-малформација AV-malformation
6	Десно Right	Путамен лево Left putamen	Мождани удар Infarction
7	Десно Right	Без релевантних промена Without relevant lesions	Повреда главе Head trauma
8	Лево Left	Путамен десно Right putamen	Повреда главе Head trauma
9	Лево Left	Нукл. лентиформис десно и таламус Right lenticular nucleus, thalamus	Мождани удар Infarction
10	Лево Left	Нукл. лентиформис десно и прод. мождина Right lenticular nucleus, medulla oblongata	Мултипла склероза Sclerosis multiplex
11	Десно Right	Без релевантних промена Without relevant lesions	Мождани удар Infarction
12	Лево Left	Путамен десно Right putamen	Мождани удар Infarction
13	Десно Right	Путамен обострано Bilateral putamen	Мождани удар Infarction
14	Лево Left	Без релевантних промена Without relevant lesions	Мултипла склероза Sclerosis multiplex
15	Лево Left	Без релевантних промена Without relevant lesions	Периферна повреда Peripheral injury
16	Лево Left	Таламус десно Right thalamus	Таламотомија Thalamotomy
17	Лево Left	Путамен десно Right putamen	Мождани удар Infarction
18	Лево Left	Таламус десно Right thalamus	Мождани удар Infarction

СЛЕ = системски лупус еритематозус; АВ-малформација = артеријско-венска малформација.

SLE - systemic lupus erythematosus; AV-malformation - arteriovenous malformation.

лесника. Дакле, од шест болесника, код пет су биле унилатералне или билатералне лезије горњег дела можданог стабла (Табела 5).

Дистонија руке/шаке била је код седам (12 посто) наших болесника. Код прва четири болесника, дистонија десне руке била је последица можданог удара у пределу левог таламуса. Тумор који је захватио главу левог нуклеуса каудатуса довео је до настанка дистоније десне шаке код петог болесника, док је дистонија исте локализације била последица инфаркта левог путамена код шестог, и левог путамена и глобуса палидуса код седмог болесника (Табела 6).

Спазмодична дистонија је постојала код три наше болеснице. Код прве је, у оквиру системског лупуса еритематозуса, била обострана лезија нуклеуса лентиформиса, понса, централног мезенцефалона и горњих једара таламуса, код друге болеснице је, у

оквиру Сјогренове болести, било оштећење главе десног нуклеуса каудатуса, док је код треће, спазмодична дисфонија била повезана с исхемијским оштећењем главе левог нуклеуса каудатуса.

Оромандибулна дистонија је била код три наша болесника. Код првог болесника, оромандибулна дистонија је била повезана с калцификацијом главе левог нуклеуса каудатуса. Исхемијски инсулт је код другог болесника довео до обостраног оштећења путамена, а код трећег до лезије десног мезенцефалона.

ДИСКУСИЈА

Фокусне лезије које су условиле дистонију нађене су код 50 (од 57) наших болесника са симптоматском дистонијом. Познато је да лезије базалних ганглија могу да индукују различите типове невољних покрета, али је дистонија најчешћа међу њима (36 посто) [4]. Најчешће ледиране структуре биле су нуклеус лентиформис, оштећен код 25 (44 посто) болесника, укључујући и путамен и глобус палидус појединачно; затим таламус код 12 (21 посто) и горњи део можданог стабла код шест (11 посто) оболелих особа. Оваква захваћеност је забележена у највећем броју сличних студија [4, 8, 9]. Само код четири од 57 (7 посто) болесника била су оштећења нуклеуса каудатуса, што смо и очекивали, с обзиром да је лезија нуклеуса каудатуса ретко повезана с дискинезијама, при чему је дистонија била само код 9 посто болесника [4]. Иако су детаљно анализирани сви неурорадиолошки налази, није било могуће увек апсолутно прецизно лоцирати лезију, али смо је прихватили као релевантну само уколико је била јасно изолована у структурама базалних ганглија.

Најчешћи узрок лезије структура у нашој студији био је мождани удар (57 посто), нешто ређе су у питању били тумори (11 посто), док су сви етиолошки фактори виђени знатно ређе (повреде главе, периферне трауме, мултипла склероза, системски лупус еритематозус, енцефалитис, артерио-венске малформације и др.).

Следећи задатак нашег истраживања био је да се испита однос између клиничке слике (дистрибуција дистоније) и оштећених структура. Од седам наших болесника с *генерализованом дистонијом*, код четири (57 посто) биле су билатералне лезије путамена, код два (29 посто) нуклеуса лентиформиса и код једног глобуса палидуса. Код већине наших болесника реч је била о можданом удару, а само код једног у питању је било стање после енцефалитиса. Код три (од седам) наших болесника, генерализована дистонија се развила после латенције од просечне 1,2 године. Генерализована симптоматска дистонија углавном је последица обостраног оштећења базалних ганглија [2–4]. Описана је и повезаност обостраних лезија лентикуларних једара и генерализоване дистоније код болесника с дијагнозом Лејпове болести [5] и инфантилне некрозе стријатума [6], као и удруженост генерализоване дистоније с обостраном некрозом палидума после тровања угљен-моноксидом [7]. Занимљиво је да је код болесника с неуролошким обликом Вилсонове болести, генерализована дистонија

статистички значајно повезана с билатералном лезијом путамена [30]. Од 18 болесника с *хемидистонијом*, код једног је била лезија путамена и код четири (22 посто) нуклеуса лентиформиса. Најчешћи узроци су били мождани удар (код десет од 18), мултипла склероза (код два), повреде главе (2), АВ мал-

ТАБЕЛА 4. Патоморфолошки супстрат код болесника с тортиколисом.

TABLE 4. Pathomorphological substratum in patients with torticollis.

Болесник Patient	Локализација лезије Localization of lesion	Узрок Aetiology
1	Нукл. каудатус Nucleus caudatus	Мождани удар Infarction
2	Нукл. каудатус Nucleus caudatus	Мултипла склероза Sclerosis multiplex
3	Нукл. каудатус Nucleus caudatus	Калцификације базалних ганглија Basal ganglia calcification
4	Инферолатерални путамен Inferolateral putamen	Тумор Tumour
5	Нукл. лентиформис Lenticular nucleus	Калцификације базалних ганглија Basal ganglia calcification
6	C5-C6 с мијеломалацијом C5-C6 with myelomalacia	Компресија кичмене мождине Compression of medulla spinalis
7	Без релевантних промена Without relevant lesions	Мождани удар Infarction

ТАБЕЛА 5. Патоморфолошки супстрат код болесника с блефароспазмом.

TABLE 5. Pathomorphological substratum in patients with blepharospasm.

Болесник Patient	Локализација лезије Localization of lesion	Узрок Aetiology
1	Нукл. каудатус, путамен десно и централни мезенцефалон Right nucleus caudatus, putamen and central mezencephalon	Мождани удар Infarction
2	Таламус лево Left thalamus	Тумор Tumour
3	Горњи мезенцефалон лево Upper left mezencephalon	Тумор Tumour
4	Мезенцефалон десно и понс обострано Right mezencephalon, bilateral pons	Мождани удар Infarction
5	Понс десно Right pons	Мождани удар Infarction
6	Таламус лево и горњи мезенцефалон обострано Left thalamus, upper bilateral mezencephalon	Повреда главе Head trauma

ТАБЕЛА 6. Патоморфолошки супстрат код болесника с дистонијом руке/шаке.

TABLE 6. Pathomorphological substratum in patients with hand dystonia.

Болесник Patient	Дистрибуција дистоније Type of dystonia	Локализација лезије Localization of lesions	Узрок Aetiology
1	Десно Right	Таламус лево Left thalamus	Мождани удар Infarction
2	Десно Right	Таламус лево Left thalamus	Мождани удар Infarction
3	Десно Right	Таламус лево Left thalamus	Мождани удар Infarction
4	Десно Right	Таламус лево Left thalamus	Мождани удар Infarction
5	Десно Right	Нукл. каудатус лево Left nucleus caudatus	Тумор Tumour
6	Десно Right	Путамен лево Left putamen	Мождани удар Infarction
7	Десно Right	Путамен и глобус палидус лево Left putamen and globus pallidus	Мождани удар Infarction

формација (код једног), таламотомија (код једног) и др. Занимљиво је да се клиничка слика хемидистоније развила после повлачења претходне хемипарезе, што се сматра условом за појаву дистоније [11], мада се тако није дешавало код свих болесника. Латентни период је постојао код 13 (од 18) болесника с хемидистонијом и трајао је просечно 1,97 година. Латенција би се могла сматрати периодом неопходним за опоравак кортикоспиналних путева, уколико бисмо прихватили овакву претпоставку [11].

Код четири (од 18) наших болесника нису нађене релевантне промене, што је забележено и у другим студијама. Код болесника с хемидистонијом, код којих су неурорадиолошки налази били нормални, позитрон-емисиона томографија је показала екстензивно контралатерално повећан проток крви и смањену оксигенизацију у базалним ганглијама [29]. Хемидистонија је обично повезана са ширим лезијама, које захватају нуклеус лентиформис, нуклеус каудатус и капсулу интерну, или с малим лезијама путамена [2, 8, 9], мада је описана и повезаност хемидистоније с појединачним оштећењем нуклеуса каудатуса [8], постеролатералног таламуса [8, 10], глобуса палидуса [11], паријето-окипиталне масе [12], или с генерализованом хемиатрофијом [8]. Код наших болесника са *сејменшном дистонијом* није било конзистентних патоморфолошких налаза. Јабари (*Jabbari*) и сарадници [13] су описали сегментну аксијалну дистонију с три фокусне зоне посттраумске енцефаломалације, од којих је једна захватила главу левог нуклеуса каудатуса. Од седам болесника с *шоршиколизом*, код три (43 посто) су биле промене у нуклеусу каудатусу. Марсден и сар. су описали два болесника код којих је АВ малформација главе десног нуклеуса каудатуса довела до ротације главе на десну страну [8], док су Маки и сарадници [14] приказали болесника с инфарктом десног нуклеуса каудатуса и путамена, што је довело до левостраног тортиколиса. У литератури је описана повезаност тортиколиса и с лакунарним инфарктом путамена [15], као и с лезијом контралатералног путамена после повреде главе [16]. Само код једног нашег болесника дистонија врата је била последица компресије и мијеломалације сегмената C5-C6 кичмене мождине, а дистонија исте локализације описана је и код болесника с тешком компресивном неуропатијом задњих спиналних коренова сегмената C1-C6 кичмене мождине [20]. Код једног нашег болесника, тортиколис је био последица калцификација базалних ганглија, што смо могли да сматрамо акцидентним налазом, с обзиром да су калцификације обично асимптомске. Међутим, ми смо их прихватили као супстрат болести, зато што је постојала повезаност између погоршања клиничке слике и погоршања налаза скенером [3]. *Блефароспазам* је код већине наших болесника (5 од 6 или 83 посто) био у корелацији с појединачним или удруженим оштећењем стабла мозга. Блефароспазам је обично последица лезије горњег дела стабла мозга [11, 21–23] или, што је ређе, билатералног оштећења базалних ганглија [24, 25], односно путамена [26]. Унилатерална лезија стабла мозга или

диенцефалона узрокује билатерални, симетрични блефароспазам, мада је код једне наше болеснице била деснострани лезија понса и ипсилатерални блефароспазам. *Дистонија руке/шаке* је код четири (од седам) (57 посто) болесника била повезана с лезијом таламуса, што је и у светској литератури до сада најчешће цитиран податак [11, 21], мада је описана и повезаност дистоније руке с изолованим оштећењем путамена [12], нуклеуса каудатуса [27], нуклеуса лентиформиса [12], или с комбинованим оштећењем нуклеуса каудатуса и лентиформиса [11]. Од три наше болеснице са *спазмодичном дистонијом*, код две су биле лезија нуклеуса каудатуса, а код једне комбиновано оштећење базалних ганглија, таламуса и можданог стабла. Код болесника са спазмодичном дистонијом најчешће нема патоморфолошког супстрата или је он неконзистентан [28]. Јамамото (*Yamamoto*) и Јамашита (*Yamashita*) [26] су приказали дегенерацију таламооливе код болесника с ларингофаринкском дистонијом, док Девес (*Devuos*) и сарадници [27], користећи посебну компјутеризовану томографију (тзв. *SPECT*), налазе дисфункцију перфузије кортекса код већине испитиваних особа са спазмодичном дистонијом. *Оромандибулна дистонија* је код два наша болесника била последица оштећених базалних ганглија, а код једног можданог стабла. Оромандибулна дистонија, изолована или удружена с блефароспазмом, најчешће је последица лезије горњег дела стабла мозга или диенцефалона [6, 22, 23], мада постоје и описи појединачних лезија путамена [31], таламуса [23] или главе нуклеуса каудатуса [6].

Идентичне налазе, односно повезаност генерализоване симптоматске дистоније с обостраним оштећеним путаменом, хемидистоније с лезијом контралатералног путамена, тортиколиса с оштећењем нуклеуса каудатуса, дистоније руке/шаке с оштећењем таламуса и блефароспазма с лезијом горњег дела можданог стабла, добили су и Нименез-Роланд и Обесо у својој студији [9]. Наше истраживање, као и највећи број досадашњих клиничких и експерименталних налаза, указује да је дистонична коконтракција антагонистичких мишића обично последица оштећења базалних ганглија или њихових аферентно-еферентних веза. Лезија лоцирана у оквиру комплекса стријатум-палидум доводи до прекида кортико-стријато-палидо-таламо-кортекских путева, што повећава активност излазних таламокортекских веза. У том смислу, дистонија може бити последица повећане активности директног или смањене активности индиректног пута, с истим крајњим ефектом — дезинхибиција таламуса, односно ослобађање активности моторне и премоторне коре од регулације таламуса. Наше искуство, које је у сагласности са сличним налазима у литератури, потврђује повезаност дистоније с лезијом релевантних и конзистентних делова система базалних ганглија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:1-8.
2. Iwata M. MRI pathology of basal ganglia in dystonic disorders. *Adv Neurol* 1993;60:535-9.

CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL CORRELATION IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC DYSTONIAS

N. IVANOVITSH, M. SVETEL, D. KOZITSH, R. SEMNIC, V. S. KOSTITSH²

1. Health Centre, Mladenovac; 2. Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute for Magnetic Resonance Imaging, Sremska Kamenica

Symptomatic dystonia can be the result of various metabolic, degenerative diseases, the consumption of certain medications or exposure to toxic agents. However, only symptomatic dystonia with focal structural lesion provides a significant "window" for, at least indirect, perception of aetiopathogenesis and pathomorphological substratum of idiopathic dystonia. Our study included 57 patients with symptomatic dystonia, which as a base had focal or multifocal lesions, of whom 7 patients had generalized dystonia, 18 hemidystonia, 6 segmental dystonia, 7 torticollis, 6 blepharospasm, 7 hand dystonia, 3 spasmodic dysphonia, and 3 had oromandibular dystonia. Stroke was highly statistically the most frequent cause of structural lesions (33/57 or

58%). Relevant pathomorphological changes were present in 50/57 (88%) patients, of whom 25 (50%) had lesion in the lenticular nucleus (including individual damage of the putamen and globus pallidus), 12/50 (24%) had damage of the thalamus and 6/50 (12%) had damage of the brainstem. Generalized dystonia was most frequently associated with bilateral lesion of the putamen, hemidystonia with lesion of contralateral putamen, torticollis with damage of the caudate nucleus, hand dystonia with lesion of the thalamus and blepharospasm with lesion of the upper brainstem.

Key words: Symptomatic dystonia, basal ganglia. (SRP ARH CELOK LEK).

3. Kostić VS, Svetel M, Kačar A. Symptomatic dystonias associated with structural brain lesions: report of 16 cases. *Can J Neurol Sci* 1996;23:53-6.
4. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117:859-76.
5. Burton K, Farrell J, Calne DB. Lesions of the putamen and dystonia: CT and magnetic resonance imaging. *Neurology* 1984;34:962-5.
6. Goutiere F, Aicardi J. Acute neurological dysfunction associated with destructive lesions of the basal ganglia in children. *Ann Neurol* 1982;12:328-32.
7. Denny-Brown D. The Basal Ganglia and Their Relation to Disorders of Movement. Oxford University Press, London 1956.
8. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985;108:463-83.
9. Obeso JA, Gimenez-Roland S. Clinico-pathological correlation in symptomatic dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:122-33.
10. Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesions of the thalamus and subthalamus regions. *Mov Disord* 1994;9:492-507.
11. Pettigrew LC, Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:650-7.
12. Krauss JK, Muhadler M, Nubbe F, Scheremet R. Hemidystonia due to contralateral parieto-occipital metastasis: disappearance after removal of the mass lesion. *Neurology* 1991;41:1519-20.
13. Jabbari B, Paul J, Scherokman B, Van Dam B. Posttraumatic segmental axial dystonia. *Mov Disord* 1992;7:78-81.
14. Maki Y, Akimoto H, Ehomo T. Injuries of basal ganglia following head trauma in children. *Child's Brain* 1980;7:113-23.
15. Molho E, Factor S. Basal ganglia infarction as possible cause of cervical dystonia. *Mov Disord* 1993;8:213-6.
16. Isaac K, Cohen J. Posttraumatic torticollis. *Neurology* 1989;39:1642-43.
17. Schoder JM, Huffman B, Braun V, Richter HP. Spasmodic torticollis: severe compression neuropathy in rami dorsales of cervical nerves C1-C6. *Acta Neuropathol* 1992;84:416-24.
18. De Yebenes Jg, Pernaute RS, Taberner C. Symptomatic dystonia. In: Watts R, Koller W (Eds): *Movement Disorders-Neurological Principles and Practice*. McGraw-Hill, New York 1996;455-75.
19. Jankovic J, Patel SC. Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology* 1983;33:1237-40.
20. Powers JM. Blepharospasm due to unilateral diencephalic infarction. *Neurology* 1985;35:283-4.
21. Keane JR, Young JA. Blepharospasm with bilateral basal ganglia lesions. *Mov Disord* 1985;42:1206-8.
22. Larumbe R, Vaamonde J, Artieda J, Zubieta JL, Obeso JA. Reflex blepharospasm associated with bilateral basal ganglia lesion. *Mov Disord* 1993;8:198-200.
23. Neves G, Jorge A. Bilateral infarction of the thalamic region and blepharospasm. *Mov Disord* 1996;11:212.
24. Messimy R, Diebler G, Metzger J. Dystonie de torsion du membre supérieur gauche probablement consécutive comme un traumatisme crânien. *Rev Neurol* 1977;133:199-206.
25. Aronson AE, Lagerlund TD. Neuroimaging studies do not prove the existence of brain abnormalities in spastic (spasmodic) dysphonia. *J Speech Hear Res* 1991;34:801-11.
26. Yamamoto T, Yamashita M. Thalamo-olivary degeneration in patients with laryngopharyngeal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:438-41.
27. Devuos MD, Pool KD, Finitzo T, Freeman FJ et al. Evidence for cortical dysfunction in spasmodic dysphonia: regional cerebral blood flow and quantitative electrophysiology. *Brain* 1990;39(2):331-44.
28. Altrocchi PH, Forno LS. Spontaneous oral-facial dyskinesia: neuropathology of a case. *Neurology* 1983;33:802-5.
29. Perlmuter JS, Raichle ME. Pure hemidystonia with basal ganglia abnormalities on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1984;15:228-33.
30. Mangalhaes AC, Caramelli D, Menezes JR et al. Wilson's disease: MRI with clinical correlation. *Neuroradiology* 1994;36:97-100.

VLADIMIR S. KOSTIĆ
 Institut za neurologiju
 Klinički centar Srbije
 11 000 Beograd, Dr Subotića 6
 Tel.: 011 685-554; faks: 011/684-577

Рукојис је достављен Уредништву 17. V 2001. године

УТИЦАЈ ДИЈАБЕТЕСА МЕЛИТУСА НА УСПОСТАВЉАЊЕ И ОДРЖАВАЊЕ СИНУСНОГ РИТМА КОД БОЛЕСНИКА С ПЕРЗИСТЕНТНОМ ФИБРИЛАЦИЈОМ ПРЕТКОМОРА

Татјана ПОТПАРА¹, Јелена МАРИНКОВИЋ-ЕРИЋ², Миодраг ГРУЈИЋ¹,
Биљана РАДОЈКОВИЋ-ЋИРОВИЋ¹, Босиљка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ¹,
Милан ПЕТРОВИЋ¹

1. Клиника за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за медицинску статистику Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: *Diabetes mellitus* је често праћен поремећајима ритма рада срца, нарочито фибрилацијом преткомора. Испитали смо утицај дијабетеса мелитуса на могућност успостављања и одржавања синусног ритма код болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора. У групи од 378 болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора код 27 (7,1 посто) болесника је био и дијабетес мелитус. Синусни ритам је успостављен код 281 (74 посто) болесника, а дијабетес мелитус није био међу независним предсказатељима исхода конверзије ритма рада срца, идентификованих мултиплом логистичком регресијом. Раније фибрилације атријума, пре садашње конверзије ритма, биле су забележене код 43 болесника, од којих је 18,6 посто боловало и од дијабетеса мелитуса, док је прва аритмија у животу болесника била код 335 болесника, од којих је 5,7 посто боловало и од шећерне болести. Разлика у учесталости дијабетеса мелитуса између ове две групе била је статистички значајна (тест хи-квадрат = 7,759; $p < 0,01$), а мултиплом логистичком регресијом је утврђено да дијабетес мелитус 4,6 пута повећава ризик од понављаних фибрилација преткомора (CI 95 посто). Према нашим резултатима, *diabetes mellitus* код болесника с фибрилацијом атријума не утиче на могућност да синусни ритам буде успостављен, али независно од других чинилаца повећава ризик да ће се фибрилација преткомора поновити.

Кључне речи: перзистентна фибрилација преткомора, *diabetes mellitus*, кардиоверзија, одржавање синусног ритма. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК)

УВОД

Diabetes mellitus је често праћен поремећајима ритма рада срца. С друге стране, најучесталија аритмија рада срца у популацији одраслих особа јесте треперење преткомора или фибрилација преткомора [1, 2]. Неке од већих епидемиолошких студија налазе да је шећерна болест независан фактор ризика за настанак и одржавање фибрилације преткомора, док у другим радовима нема доказа о посебној повезаности ова два обољења [3]. Познато је да дијабетес мелитус и фибрилација атријума, независно једно од другог, повећавају ризик од тромбоемболија, посебно од можданог удара, и да фибрилација преткомора, у поређењу с другим узроцима, носи двоструко већи ризик да цереброваскуларни инсулт буде фаталан [3–5]. Због тога, код болесника с дијабетесом мелитусом и фибрилацијом преткомора, постизање регулисаног ритма рада срца, односно успостављање и одржавање синусног ритма, може бити од великог значаја за превенцију тромбоемболијских компликација.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да испитамо утицај дијабетеса мелитуса на могућност успостављања и одржавања синусног ритма код болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора.

МЕТОД РАДА

Код болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора, примљених у Институту за кардиоваскуларне болести

Клиничког центра Србије у Београду, у периоду од јануара 1992. до децембра 1999. године, ради покушаја конверзије у синусни ритам бележили смо, поред осталог, и дијабетес мелитус (раније утврђен), без обзира на тип (зависан од инсулина или независан). Други клинички и ехокардиографски параметри, бележени пре планиране конверзије фибрилације преткомора, били су године живота, пол, трајање аритмије, раније перзистентне фибрилације преткомора успешно конвертоване пре садашње епизоде, обољења срца и/или других органа, величина леве преткоморе и функција систоле леве коморе изражена ехокардиографски израчунатом ејекционом фракцијом (метод по Тејхолцу). Затим смо покушали конверзију преткомора у синусни ритам применом медикамената и/или спољашњим синхроним електрошоком. Моделом мултипле логистичке регресије, у коме су независне варијабле били дијабетес мелитус и остали претходно наведени клинички и ехокардиографски параметри, испитивали смо који су чиниоци од независног утицаја на успех у конверзији фибрилације преткомора у синусни ритам, односно да ли се дијабетес мелитус налази међу независним предсказивачима исхода конверзије. Код једног броја наших болесника јављале су се, пре садашњег покушаја конверзије, понављане епизоде перзистентне аритмије с успешним конверзијама у синусни ритам. Ретроспективно смо, методом мултипле логистичке регресије, анализовали независне чиниоце од утицаја на понављане епизоде атријалне фибрилације код наших болесника, користећи модел с независним варијаблама, као у претходној анализи (када смо испитивали независне предсказиваче успеха у покушају конверзије фибрилације преткомора), док је зависна варијабла сада била појава понављаних епизода аритмије.

Статистичка анализа

Све континуисане варијабле су приказане као аритметичке средине с одговарајућим стандардним девијацијама. Значајност разлике у учесталости дисконтинуисаних параметара испитивана је тестом хи-квадрат, а за идентификацију чинилаца од независног утицаја на испитиване исходе користили смо модел мултипле логистичке регресије, с интервалом поверења од 95 посто. Статистичка анализа података рађена је програмом SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*).

РЕЗУЛТАТИ

У групи од 378 болесника, старости 17 до 78 година, просечно $53,98 \pm 11,69$, било је 266 мушкараца (70,4 посто) и 112 жена (29,6 посто), а од дијабетеса мелитуса боловало је 27, односно 7,1 посто. С обољењем срца била су 223 болесника (59,0 посто), с несрчаним болестима (хијатусна хернија, хронична опструкциона болест плућа и дијабетес мелитус) 47 болесника (12,4 посто), док је код 140 болесника (37,0 посто) била идиопатска или "lone" атријална фибрилација. Лева преткомора је била увећана (антеро-постериорни дијаметар преко 40 mm) код 224 болесника (59,3 посто), а ејекциона фракција леве коморе срца смањена (мања од 55 посто) код 82 болесника (21,7 посто). Фибрилација преткомора је, пре садашње конверзије, трајала 48 сати до 9 година, просечно $8,5 \pm 18,14$ месеци. Синусни ритам је успостављен код 281, односно 74,3 посто болесника, а дијабетес мелитус није био међу независним предсказивачима исхода конверзије, идентификованих моделом мултипле логистичке регресије (CI 95 посто). Раније епизоде перзистентне фибрилације преткомора биле су забележене код 43 болесника, и то од пре једне до 30 година, просечно $10,5 \pm 7,3$ године, а с дијабетесом мелитусом било је 18,6 посто ових болесника; прва фибрилација преткомора у животу била је код 335 болесника, од којих је 5,7 посто било са шећерном болешћу. Нађена је статистички значајна разлика у учесталости шећерне болести између ове две групе болесника (18,6 посто према 5,7 посто, тест хи-квадрат = 7,759 и $p < 0,01$). Моделом мултипле логистичке регресије утврђено је да дијабетес мелитус 4,6 пута повећава ризик од понављаних фибрилација преткомора (CI 95 посто, релативни ризик 4,6).

ДИСКУСИЈА

Повезаност фибрилације преткомора с дијабетесом мелитусом помиње се само у неким епидемиолошким студијама, без детаљнијег истраживања природе повезаности ова два обољења [3]. Наш циљ је био да испитамо утицај шећерне болести на успех у конверзији фибрилације преткомора у синусни ритам, а путем ретроспективне анализе ранијих епизода перзистентне фибрилације преткомора и дијабетеса мелитуса код болесника укључених у истраживање, и на одржавање синусног ритма код ових болесника. Према нашим резултатима, дијабетес мелитус је без утицаја на могућност да синусни ритам буде успостављен код болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора, односно ризик да конверзија фибрилације преткомора не буде успешна код особа с дијабе-

тесом мелитусом није већи него код других болесника истих клиничких параметара, а који не болују од шећерне болести. У литератури није било радова у којима је непосредно испитиван успех у конверзији фибрилације преткомора у синусни ритам, зависно од дијабетеса мелитуса.

У нашем раду се показало да код болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора и са шећерном болешћу постоји 4,6 пута већа вероватноћа да су и раније били лечени због понављаних перзистентних епизода фибрилације преткомора него код осталих болесника с треперењем преткомора. То наводи на закључак да је код болесника с дијабетесом мелитусом одржавање синусног ритма мање успешно него код осталих болесника. Исто тако, ови болесници су склони понављању перзистентне фибрилације преткомора. У литератури нисмо нашли податке о успеху у превенцији понављане фибрилације преткомора код болесника с дијабетесом мелитусом.

Повећана склоност појави и одржавању фибрилације преткомора код болесника с дијабетесом мелитусом можда се може објаснити бројним компликацијама шећерне болести. Микроангиопатија, дисфункција ендотела и полинеуропатија, с могућом дисфункцијом аутономног нервног система, која утиче и на електрофизиолошка својства миокарда преткомора, повећавајући дисперзију рефрактерности у преткоморама, свакако погодују настанку, одржавању или чешћем понављању фибрилације преткомора, као уосталом и дисфункција миокарда леве коморе срца, која не мора бити клинички испољена очигледним симптомима и знацима инсуфицијенције срца, или исхемијска болест срца, такође честа код болесника с дијабетесом мелитусом [6].

Ограничења у испитивању. Ретроспективно испитивање могућности одржавања синусног ритма није обухватило начин превенције нових епизода фибрилације преткомора (врста антиаритмијских средстава коришћених пре садашње конверзије, доза лека), што може да утиче на успех у одржавању синусног ритма. Исто тако, нисмо бележили тип шећерне болести (зависна или независна од инсулина), као ни компликације, осим што је евидентирано да ни код једног испитиваног болесника није било тромбоемболија нити значајне периферне васкулопатије с гангреном, одмакле дијабетесне нефропатије или гастроентеропатије.

Клиничка примена наших резултата. Према нашем истраживању, код болесника с дијабетесом мелитусом и перзистентном фибрилацијом преткомора шећерна болест не умањује шансе да синусни ритам буде успостављен, али је ризик од понављања перзистентне фибрилације преткомора код ових болесника вишеструко већи него код осталих болесника. Према томе, терапијски приступ конверзији фибрилације преткомора код болесника с дијабетесом мелитусом може да буде исти као и код других болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора. Међутим, за превенцију нових епизода аритмије треба од самог почетка користити ефикаснија антиаритмијска средства, укључујући амиодарон, за који се, према

THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON RESTORING AND MAINTAINING OF SINUS RHYTHM IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION

T. POTPARA¹, J. MARINKOVITSH-ERITSH², M. GRUJITSH¹, B. RADOJKOVITSH-TSHIROVITSH¹,
B. VUJISITSH-TESHITSH¹, M. PETROVITSH¹

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Medical Statistics, School of Medicine, University, Belgrade

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is frequently accompanied by cardiac rhythm disorders. On the other hand, atrial fibrillation is the most frequent cardiac arrhythmia in adult population [1, 2]. According to some of the large epidemiological studies diabetes mellitus is among independent risk factors for development and persistence of atrial fibrillation [3]. Both diabetes mellitus and atrial fibrillation independently increase the risk of thromboembolism, especially of stroke [3-5]. It is obvious that rhythm control, i.e. restoration and maintenance of sinus rhythm, may be essential for prevention of thromboembolism in these patients.

THE AIM OF THE STUDY

The aim of this study is to analyse the impact of diabetes mellitus on rhythm control in patients with persistent atrial fibrillation.

METHODS

We analysed the impact of diabetes mellitus and other clinical and echocardiographic parameters (age, gender, current arrhythmia duration, presence of previous episodes of persistent atrial fibrillation, cardiac and/or noncardiac diseases, left atrial diameter and left ventricular ejection fraction) on outcome of attempted cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation admitted to Cardiology Department of the Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, between January 1992 and December 1999. We also analysed retrospectively the impact of diabetes mellitus and other parameters listed above on the presence of previous episodes of atrial fibrillation in our patients, that at our opinion reflected the possibilities of sinus rhythm maintenance in these patients. All continuous parameters were expressed as mean value and standard deviation. Statistical significance of differences between variables was examined using Chi-square test. For identification of independent predictors of examined outcomes we used multiple logistic regression model with 95% of confidence interval. Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programme.

RESULTS

Of 378 patients with currently persistent atrial fibrillation, aged mean 53.98 ± 11.69 years, there were 266 (70.4%) men. Diabetes mellitus was previously diagnosed in 27 (7.1%) patients, cardiac diseases in 223 (59.0%), noncardiac diseases in 47 (12.4%) and 140 (37.0%) patients had »lone« atrial fibrillation. Left atrial enlargement was noted in 224 (59.3%) patients, and reduced left ventricular ejection fraction in 82 (21.7%). Atrial fibrillation lasted 48 hours to 9

years, mean 8.5 ± 18.14 months before cardioversion. While 43 patients had previous episodes of persistent AF for last 1–30 years, mean 10.5 ± 7.3 , 335 patients never experienced AF before. There was a statistically significant difference in percent of diabetic patients (18.6%/43 vs. 5.7%/335, value of Chi-square test = 7.759, $p < 0.01$) in these two groups. We analysed the impact of diabetes mellitus on outcome of attempted cardioversion and on presence of previous episodes of AF reflecting the success in maintaining sinus rhythm. Multiple logistic regression models for all of 378 patients, with dependent variable being present in previous recurrent atrial fibrillations and independent variables of clinical and echocardiographic parameters as listed, identified diabetes mellitus to be an independent predictor of repeated atrial fibrillations with relative risk of 4.6 (CI 95%). When dependent variable in the same model was outcome of cardioversion (sinus rhythm is restored in 281/378 patients - 74%) diabetes mellitus was not among independent predictors of successful cardioversion.

DISCUSSION

The relationship between atrial fibrillation and diabetes mellitus is not completely understood, including the impact of known complications of diabetes mellitus on electrophysiological properties of atrial myocardium and development of atrial fibrillation [6]. Besides being the independent risk factor for occurrence of atrial fibrillation, diabetes mellitus, according to our results, appears to influence the possibilities of maintaining sinus rhythm after cardioversion of permanent atrial fibrillation in diabetic patients. We found that patients with diabetes mellitus and persistent atrial fibrillation may be successfully converted to sinus rhythm like any other group of patients, but the presence of diabetes mellitus increases the risk of arrhythmia recurrence for 4.6 times compared to patients without diabetes mellitus. Obviously, diabetic patients need to be treated with more efficacious antiarrhythmics from the very beginning, including amiodarone, which successfully prevents recurrent atrial fibrillation in the majority of patients [7, 8].

CONCLUSION

We concluded that diabetes mellitus independently predicts the presence of recurrent atrial fibrillation but does not influence the possibility of sinus rhythm restoration. The relationship between atrial fibrillation and diabetes mellitus needs further investigation.

Key words: Persistent atrial fibrillation, diabetes mellitus, cardioversion, maintenance of sinus rhythm. (SRP ARH CELOK LEK).

подацима из литературе, као и према резултатима аутора, показало да вишеструко повећава шансу да се синусни ритам одржи после успешне конверзије [7, 8].

ЗАКЉУЧАК

Према нашим резултатима, 7 посто болесника с перзистентном фибрилацијом преткомора срца истовремено болује и од шећерне болести. *Diabetes mellitus* код ових болесника не утиче на могућност да синусни ритам буде успостављен, али независно од других чинилаца повећава ризик да ће се фибрилација преткомора поновити. Природа повезаности фибрилације преткомора и шећерне болести, као и дугоочна прогноза болесника с дијабетесом мелитусом и перзистентним фибрилацијама преткомора, укључујући и могућности одржавања синусног ритма код ових болесника, на сваки начин захтевају даље испитивање.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levy S, Breithardt G, Campbell RWF, Camm AJ, Daubert JC, Allessie M et al. On behalf of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. *Eur Heart J* 1998;19:1294-320.

2. Zipes D. Specific arrhythmias: diagnosis and treatment. In: Braunwald E. Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania 1997;640-704.
3. Ryder MK, Benjamin JE. Epidemiology and significance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1-13.
4. Waktare EPJ, Camm AJ. Acute treatment of atrial fibrillation: why and when to maintain sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1998;81(5A):30-150.
5. Blackshear JL. SPAF III Trial: Of risk stratification and minimal effective warfarin intensity. *CEPR* 1998;2:44-8.
6. Foster DW. Diabetes mellitus. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. Vol 2. McGraw-Hill, New York 1991;1739-59.
7. Grujić M, Milašinović G, Mrda S, Radojković B, Potpara T, Petrović M. Low doses of amiodarone in paroxysmal atrial fibrillation, Europace 1995. 7th European Symposium on Cardiac Pacing and Arrhythmias, Istanbul 1995;219-22.
8. Potpara T. Klinička i ehokardiografska procena mogućnosti uspostavljanja i održavanja sinusnog ritma u bolesnika sa treperenjem pretkomora. Magistarska teza. Medicinski fakultet Univerziteta, Beograd 2001.

TATJANA POTPARA
Klinika za kardiologiju
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd

Рукопис је достављен Уредништву 17. V 2001. године

ИЗБОР ЖИВИХ СРОДНИХ ДАВАЛАЦА ЗА ТРАНСПЛАНТАЦИЈУ БУБРЕГА И ЊИХОВ ПОСТОПЕРАЦИОНИ ТОК

Вишња ЛЕЖАИЋ, Љубица БУКАНОВИЋ, Драгана РАДИВОЈЕВИЋ-ЂОКИЋ,
Радмила БЛАГОЈЕВИЋ-ЛАЗИЋ, Стојанка РИСТИЋ, Жељка ДОКИЋ,
Драгиша СТОЈКОВИЋ

Институт за урологију и нефрологију Клинике за нефрологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Недостатак органа за трансплантацију од кадавера условио је испитивање већег броја могућих живих сродних давалаца и довео до повећања броја трансплантација бубрега од живих сродних давалаца у Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. Учињена је ретроспективна анализа испитивања и одабира могућих живих сродних давалаца бубрега. Током седам година 202 могућа даваоца бубрега су испитивана у Нефролошкој амбуланти Клиничког центра Србије. Већина њих су биле жене (59 посто), а око 30 посто давалаца било је старије од 60 година. Као даваоци јављали су се најчешће родитељи (95 посто), брат/сестра (3 посто), деда/баба (1,5 посто) и стриц (0,5 посто). Могући даваоци су најпре обавештени о ризицима, предностима трансплантације бубрега, као и о предстојећем испитивању. После првог разговора, 26 посто давалаца је одустало од даљег испитивања, код 48 посто је урађена нефректомија, док су осталих 26 посто искључени као даваоци бубрега. Висок имунолошки ризик, укључујући неподударност крви *ABO*, неподударност *HLA* и позитивну укрштenu реакцију примаоца и даваоца бубрега, били су разлози што код 35 прималаца није урађена трансплантација бубрега (17 посто). Још пет давалаца је искључено из медицинских разлога: један због смањене функције бубрега и четворо због откривеног малигног тумора током испитивања (бубрег код два, плућа и ларинкс код по једног могућег даваоца). Четрнаест трансплантација није учињено због контраиндикација уочених код прималаца: клиничке контраиндикације код пет прималаца, двоје је умрло, а код њих седморо је учињена трансплантација бубрега од кадавера. Блага артеријска хипертензија и коронарна болест су откривени код 46 давалаца и лако повишене концентрације шећера у крви код једног даваоца који је прихваћен за операцију. Код пет давалаца је урађена хируршка операција (абдоминална и уролошка) пре узимања бубрега. Ране компликације после операције биле су акутна инсуфицијенција преосталог бубрега, стресни улкус, плеуропнеумонија код три и тромбофлебитис код два даваоца. Ова анализа је показала да је трансплантација бубрега од живог сродног даваоца успешна, али је неопходно веома пажљиво испитивање даваоца.

Кључне речи: даваоци бубрега, избор, постоперациони ток. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Данас се свуда у свету, па и код нас, бележи бржи пораст броја болесника који се лече хроничном дијализом него пораст броја трансплантација бубрега. У периоду од 1990. до 1994. Еуротрансплант наводи повећање броја болесника на листама чекања за трансплантацију бубрега за 26 посто, док је број урађених трансплантација бубрега остао исти [1]. У Сједињеним Америчким Државама број болесника на листама чекања за трансплантацију бубрега у последњих 10 година утростручио се, док се број болесника с трансплантисаним бубрегом повећао за 36 посто, углавном на рачун трансплантације бубрега од живог даваоца [2]. Тражећи начине да се обезбеди што више давалаца органа за трансплантацију, повећао се број трансплантација од тзв. граничних давалаца: умрлих, који су старији од 60 година, или оних којима је срце престало да ради (*non heart beating donor*), живих давалаца (сродних или несродних, старијих од 60 година, с пратећом артеријском хипертензијом). Посебни напори се чине да се развије ксенотрансплантација [3].

Недостатак органа за трансплантацију од кадавера условио је испитивање већег броја могућих живих сродних давалаца и повећање броја трансплантација од живих сродних давалаца у Институту за урологи-

ју и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. У овом раду приказана је ретроспективна анализа испитивања и избора могућих живих сродних давалаца бубрега. Такође, анализирани су постоперациони ток и испитивање функције преосталог бубрега код давалаца у првој години после операције.

МЕТОД РАДА

У периоду од 1987. до 1994. године у Нефролошку амбуланту Клиничког центра Србије у Београду својеволјно су се јавила ради испитивања 202 могућа даваоца бубрега за своје рођаке на хроничној дијализи. Анализа је урађена крајем 1999. године.

Сви даваоци су испитивани по протоколу Института за урологију и нефрологију (Апендикс 1). Могући даваоци су најпре обавештени о ризицима, предностима трансплантације бубрега, као и о предстојећем испитивању. После података добијених анамнезом и физикалног прегледа, укључујући контролни преглед електрокардиографијом, и рендгенског снимка срца и плућа, урађене су рутинске лабораторијске анализе и одређена крвна група *ABO*. Типизација ткива *HLA* и укрштена реакција између могућег даваоца и примаоца бубрега урађена је у Центру за типизацију ткива у Београду код оних који нису искључени као могући даваоци у претходном испитивању. Даљим испитивањем је процењена функција бубрега, измерено излучивање протеина мокраћом за 24 сата, и уринокултура. Бубрези су прегледа-

Презиме..... Име.....
 Адреса..... Телефон.....
 Датум рођења
 Занимање/Брачно стање
 Сродство примаоцу – презиме и име

Резултати испитивања

Анамнеза:
 Објективни преглед:
 Респирациони систем:
 Кардиоваскуларни систем
 (објективни преглед, EKG):
 Гастро-интестинални систем:
 Уринарни систем:

Имунолошка испитивања

Крвна група.....Rh фактор.....
 Типизација HLA: локус A.....локус B.....DR.....

Лабораторијске анализе:

SE, фибриноген, E_r, Hb/Hct, Le, Tr, леукоцитна формула, уреа, SCr, Na/K, Ca/P, гликоза, холестерол, триглицериди, SGOT, SGPT, ук. протеини, електрофореза протеина, фактори коагулације, седимент урина, протеинурија за 24 сата

Испитивања функције бубрега

Клиренс ендогеног креатинина
 Динамска скинтиграфија с мерењем брзине гломерулне филтрације и релативном дистрибуцијом функције бубрега

Рендгенска испитивања

Rtg срца и плућа
 Нативни снимак уротракта
 Интравенска урографија с десцендентном и постмикционом цистографијом
 Аортографија са селективном реновазографијом

Осцила испитивања.

Ехосонографија абдомена
 Ректални туше
 Гинеколошки преглед
 Неуропсихијатријски преглед

Бактериолошка испитивања

Брис из грла, уринокултура

Вирусолошко-серолошка испитивања

Маркери вируса хепатитиса B, вирус анти-HCV, Herpes simplex virus (Elisa), HIV-1 (Elisa), цитомегаловирус (Elisa), Epstein Barr (Elisa)

АПЕНДИКС 2. Дозвољена комбинација крвних група ABO у одабиру повољног живог сродног даваоца бубрега за трансплантацију.

Давалац	Прималац бубрега			
	A	B	AB	O
A	+	-	компатибилна	-
B	-	+	компатибилна	-
AB	-	-	+	-
O	компатибилна	компатибилна	компатибилна	+

+, компатибилна = могуће је урадити трансплантацију бубрега
 - = не ради се трансплантација бубрега

ни рендгенски (интравенска пијелографија), ултрасонографски и на крају је урађена реновазографија. Функција бубрега је процењена мерењем клиренса ендогеног креатинина и радионуклидом Tc-DTPA 99m (Институт за нуклеарну медицину Клиничког центра Србије, Београд). Код свих давалаца обавезно су испитивана антитела на вирусе: CMV, HSV, VZV, EBV, HIV, вирусе B и C жутице. Код жена давалаца неопходан је био преглед гинеколога, а код мушкараца комплетан уролошки преглед. Нефролог, уролог и по потреби клинички психолог учествовали су у прегледу и одабиру даваоца. Сви одабрани даваоци су непосредно пре хируршке интервенције дали писмени пристанак за операцију.

Разлози за искључење давалаца из даљег испитивања исти су као у већини протокола за трансплантацију који су у свету прихваћени: хроничне кардиоваскуларне болести и инсуфицијенција плућа, податак о породичном болестима бубрега, малигни тумори, тзв. позитивни HIV, носиоци површинског антигена хепатитиса B и позитивни анти-HCV, клиренс ендогеног креатинина испод 80 mL/min и/или протеинурија изнад 300 mg/24 h, различита величина бубрега (више од 2 cm), неподударност с примаоцем: крвне групе ABO (Апендикс 2), позитивна унакрсна реакција с примаоцем.

РЕЗУЛТАТИ

Од 202 могућа даваоца, 30 посто их је било старијих од 60 година, а 119 (59 посто) било је женског пола. Као могући даваоци јављали су се најчешће родитељи (95 посто), брат/сестра (3 посто), деда/баба (1,5 посто) и стриц (0,5 посто). После првог разговора, 26 посто особа је одустало од даљег испитивања. Од осталих 150, код 98 давалаца (48 посто) урађена је нефректомија, док су 52 особе (26 посто) искључене као даваоци бубрега током испитивања.

Разлози за искључивање давалаца током испитивања наведени су у табели 1.

Висок имунолошки ризик, укључујући неподударност крви ABO, неадекватну подударност ткива HLA и позитивну укрштenu реакцију примаоца и даваоца бубрега били су разлог што код 35 прималаца није урађена трансплантација бубрега (17 посто). Још пет могућих давалаца је искључено из медицинских разлога: један због смањене функције бубрега и четворо због откривеног малигног тумора током испитивања (бубрега, код два, плућа и ларинкса, код по једног могућег даваоца). Четрнаест трансплантација није учињено због контраиндикација уочених код прималаца: клиничке контраиндикације код пет прималаца (цироза јетре потврђена патохистолошким пре-

ТАБЕЛА 1. Разлози који су онемогућили трансплантацију бубрега од живог сродног даваоца.

TABLE 1. Causes for donors and recipients exclusion for living related kidney transplantation.

Разлози код давалаца Donors' causes	
Одустали Give up	52 (26%)
Имунолошки ризик Immunological risk	35 (17%)
Медицински / Medical:	
Смањена функција бубрега Decreased kidney function	1
Откривени малигнитет Active malignancy	4
Разлози код прималаца Recipients causes	
Клинички Clinical	5
Трансплантација од кадавера Cadaveric transplantation	7
Смртни исход Death	2

гледом, аномалија мокраћне бешике), двоје је умрло пре планиране трансплантације, а код седморо је учињена трансплантација бубрега од умрле особе.

Код свих давалаца одабраних за операцију, тј. за нефректомију код донора, глобална функција бубрега (клиренс креатинина 100 mL/min) била је нормална, као и величина бубрега. Није било знакова инфекције у мокраћи, нити вирусних инфекција. Код једног даваоца (који је одабран за трансплантацију) откривена је циста у бубрегу, а код 16 болесника су откривене по две артерије за један бубрег (који није одређен за пресађивање). Током испитивања код прихваћених давалаца бубрега откривена су и клиничка стања која су захтевала припрему пре операције: блага артеријска хипертензија код 40, стабилна ангина пекторис код пет и благо повишена концентрација шећера у крви код једног даваоца. Код пет давалаца је урађена операција пре давалаштва бубрега (операција жучне кесице због камена и уролошке интервенције: пијелотомија због камена, трансуретрална ресекција простате и разбијање камена).

Ране компликације после хируршке операције су биле акутна инсуфицијенција преосталог бубрега, стресни улкус, плеуропнеумонија код три и тромбофлебитис код два даваоца. Код три даваоца бубрега заостала је хронична инсуфицијенција преосталог бубрега са спорим током. Три даваоца су умрли у првој години после операције (један старији од 70 година), а узрок смрти је био непознат. Њихова документација је још једном детаљно прегледана и смртни исход није могао да се доведе у везу с хируршком операцијом.

ДИСКУСИЈА

У раду су изнети резултати ретроспективне анализе могућих давалаца бубрега у периоду од седам година у Нефролошкој амбуланти Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду. У почетку испитивања живих сродних давалаца неопходно је било проценити одлучност могућег даваоца да да бубрег за трансплантацију [4]. У првом разговору се више говорило о ризику од хируршке операције и могућим компликацијама код даваоца. Веома је важно објаснити даваоцу да се не може гарантовати успешност трансплантације бубрега, без обзира на испитивања која се обавезно учине пре сваке трансплантације. Као што се могло очекивати, скоро једна трећина могућих давалаца одустала је од даљег испитивања после уводног разговора. Иако се први разговор с тимом стручњака за припрему за трансплантацију обавља на инсистирање даваоца, одлуку о прихватању даваоца бубрега доноси тим лекара на крају испитивања [2]. У току детаљног испитивања још 26 посто особа није прихваћено да буду даваоци бубрега због имунолошких или клиничких разлога.

После првих испитивања откривене су некомпатибилне крвне групе АВО и позитивна укрштена реакција између давалаца и прималаца бубрега код 35 парова због високог титра преформисаних цитотоксичних антитела код прималаца. Многе студије су указа-

ле на дуже време преживљавања трансплантисаног бубрега уколико је ткивна подударност већа између даваоца и прималаца бубрега, степен сензибилизације прималаца мањи, а укрштена реакција прималаца с даваоцем негативна [5–7]. Иако већина протокола за трансплантацију бубрега инсистира на што бољој подударности прималаца с даваоцем, данас се, захваљујући примени моћних имunosупресивних лекова и поступака (плазмафереза без имуноадсорпције анти тела или с њоме), износе позитивна искуства аутора који су обавили трансплантације бубрега од живих сродника с неподударним крвним групама АВО или раније позитивним укрштеним реакцијама између давалаца и прималаца бубрега [8]. Даљим клиничким испитивањем искључена су четири могућа даваоца због новооткривеног малигног процеса у бубрегу, ларинксу и плућима. У многим протоколима за трансплантацију предвиђа се одбијање давалаца органа код којих постоји активни малигни процес [4]. Изузетак чине даваоци с интракранијалним малигним процесом који се прихватају као даваоци органа [9].

Испитивање бубрега је од посебног значаја код могућих давалаца из више разлога. Неопходни су подаци да су код даваоца два нормална бубрега, као и да ли ће нефректомија једног угрозити функцију преосталог бубрега. Уобичајено је да се за трансплантацију одабере лошији бубрег, али се очекује да ће прималац добити довољно функционалне масе бубрега, који ће му обезбедити нормалан живот [4]. Да би се одговорило на постављена питања, испитује се јачина филтрације гломерула и трага за знацима оштећења бубрега због артеријске хипертензије, и/или појаве нефролитијазе, протеинурије, хематурије, као и знацима инфекције у бубрезима. Додатна испитивања предвиђају се за потенцијалне даваоце бубрега с позитивном породичном анамнезом за шећерну болест. У нашој установи уобичајено је да се као мера глобалне функције бубрега користи клиренс ендогеног креатинина, а филтрација гломерула се испитује радионуклеидом ДТРА. Оба метода пружају поуздане податке [10], а овим последњим је могуће проценити релативну функцију сваког бубрега посебно. Само код једног даваоца, који је био старији од 75 година, нађена је знатно смањена функција бубрега, због чега се одустало од даљег испитивања. Од осталих метода у употреби су били ултрасонографски и рендгенски прегледи бубрега, који омогућавају визуализацију паренхима бубрега и/или васкуларизацију бубрега. Искуство је показало да налаз мањих циста и атеросклеротичних промена на крвним судовима бубрега благог степена нису контраиндикације за трансплантацију бубрега [11], као ни каменци у бубрегу могућег даваоца. Осим примене хируршких поступака (операције или разбијања каменца ударним таласима), као код наших болесника, потребно је размишљати о могућности поновне појаве каменца после трансплантације и код даваоца и код прималаца бубрега [12].

Од 98 испитаних сродних давалаца, којима је урађена нефректомија, 30 посто је било старије од 60

година. Досадашња испитивања су потврдила краће време преживљавања и функцију калемова добијених од старијих особа него од млађих [13, 14]. Па ипак, многи центри за трансплантацију, укључујући и наш, прихватају даваоце бубрега старије од 60 година. Оправдање за такав став налази се у резултатима анализе која је показала да су смртност и оболевање болесника с трансплантисаним бубрегом мањи у поређењу с болесницима на хемодијализи на листама за чекање за трансплантацију од кадавера [15]. У нашој средини, постоји додатни интерес родбине болесника на хроничној дијализи за испитивањем, јер још увек није довољно организована трансплантација бубрега од умрле особе. Додатни негативан утицај на функцију и време преживљавања калема, уочен код трансплантације од умрлих давалаца, показује артеријска хипертензија код давалаца [16]. Ради што бољег увида у стање артеријског притиска, неки аутори, поред рутинског кардиолошког испитивања, предлажу испитивање артеријског притиска код давалаца бубрега током 24 сата, посебно код оних с граничним нивоима артеријског притиска [17]. Иако је код скоро половине одабраних давалаца у нашој анализи била блага артеријска хипертензија, а код још пет стабилна ангина пекторис и код једног повремено виша концентрација шећера у крви, пажљивим испитивањем су потврђени нормална функција и изглед бубрега и његових крвних судова, и они су одабрани за даваоце бубрега.

Да би се искључио ризик од настанка постоперационих компликација, код пет давалаца су урађене друге хируршке интервенције пре операције: операција жучне кесице због камена и разбијање камена; и у току нефректомије код донора: трансуретрална ресекција простате и пијелотомија. И поред свеобухватне припреме, код пет давалаца бубрега настале су компликације у непосредном постоперационом току: акутна инсуфицијенција преосталог бубрега, стресни улкус и плеуропнеумонија код по једног и тромбофлебитис код два даваоца. После лечења њихов опоравак је био потпун. Ризик од настанка компликација, посебно акутне инсуфицијенције бубрега, био је предвидив у нашој групи болесника, ако се узме у обзир да је 30 посто давалаца старије од 60 година. После нефректомије, код два даваоца задржала се нешто нижа функција преосталог бубрега. Осим старости даваоца, наводе се подаци да су компликације чешће када је давалац гојазан и мушког пола [11]. Три наша даваоца су умрла у првој години после операције (један је био старији од 70 година), а узрок смрти је био непознат. Њихова документација је још једном детаљно прегледана и смртни исход није могао да се доведе у везу с операцијом. И у другим студијама наводи се низак морталитет давалаца бубрега, а ризик од смрти се процењује на око 0,03 посто [18].

ЗАКЉУЧАК

Наша анализа је указала на значај пажљивог и детаљног испитивања потенцијалних живих давалаца, јер само таква испитивања омогућавају успешну трансплантацију бубрега од живог сродног даваоца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen B, D'Amaro J, De Meester J, Persijn GG. Changing patterns in organ donation in Eurotransplant 1990-1994. *Transplant Int* 1997;10:1-6.
2. Hou S. Expanding the kidney donor pool: ethical and medical considerations. *Kidney Int* 2000;58:1820-36.
3. Wesley JA. Donor management and procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5/3:225-6.
4. EBPG Group ERA-EDTA I ESOT. European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 (Suppl 7).
5. Polimenidis Z, Adam K, Parapanissiou E, Sakellariou G, Papakyriazi E, Antoniadis A et al. Importance of certain HLA-A, B haplotypes for survival of renal grafts from living-related donors. *Transplant Proc* 1992;24/6:2458-60.
6. Cole E, Naimark D, Aprile M, Wade J, Cattran D, Pel Y et al. An analysis of predictors of long term cadaveric renal allograft survival. *Clin Transplantation* 1995;9:282-8.
7. Cohen D, Benvenisty A, Benstein J, Reed E, Ho E, Suciu-Foca N et al. Influence of HLA matching on kidney allograft survival: UNOS allocation system greatly improves the outcome. *Transplant Proc* 1995;27(1):805-6.
8. Ishida H, Koyama J, Sawada T, Utsumi K, Murakami T et al. Anti AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantation: survey of 101 cases to determine whether splenectomy are necessary for successful transplantation. *Transplantation* 2000;70(4):681-5.
9. Szmajc FS, Kittur DS. Organ donor maintenance and procurement. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5:232-6.
10. Gaspari F, Perico N, Remuzzi G. Measurement of glomerular filtration rate. *Kidney Int* 1997;52(Suppl 63):151-4.
11. Bia MJ, Ramos EL, Danovich GM. Evaluation of living renal donors. The current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 1995;69: 322.
12. Kumar A, Mandhani A, Verma BS, Srivastava A, Gupta A, Kumar Sharma R et al. Expanding the living related donor pool in renal transplantation: use of marginal donors. *J Urol* 2000;163:33-6.
13. Ležaić V, Djukanović Lj, Blagojević-Lazić R, Radivojević D, Marković V, Petronić V et al. Living related kidney donors over 60 years old. *Transplant Int* 1996;9:109-14.
14. Shapiro R. Use of expanded criteria donors in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2000;5: 227-31.
15. Wolfe RA, Ashby VB, Miford EL. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
16. Cho YW. Expanded criteria donors. Ed Cecka JM and Terasaki PI. Los Angeles, USA: UCLA Tissue Typing Laboratory 1999.
17. Ozdemir FN, Guz G, Sezer S, Arat Z, Haberal M. Ambulatory blood pressure monitoring in potential renal transplant donor. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15/7:1038-40.
18. Johnson EM, Remucal MJ, Gillingham KJ, Dahms RA, Najarian JS, Matas AJ. Complications and risks of living donor nephrectomy. *Transplantation* 1997;64:1124-8.

VIŠNJA LEŽAIĆ

Nefrološka klinika

11 000 Beograd, Pasterova 2

Tel.: 3618-444, lok 2434

ANALYSIS OF DONOR SELECTION FOR LIVING RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION AND THEIR POSTOPERATIVE OUTCOME

V. LEZHAITSH, LJ. DJUKANOVITSH, D. RADIVOJEVITSH-DJOKITSH, R. BLAGOJEVITSH-LAZITSH, S. RISTITSH, ZH. DOKITSH, D. STOJKOVITSH.

Department of Nephrology, Clinical Centre of Serbia Beograd

Lack of cadaveric organs for transplantation resulted in increased number of living related kidney donors examinations and consequent transplantations in our Department. Donor procedure, selection, drop-outs and final results for living related donors (LRD) were retrospectively analyzed in this paper. Between 1987 and 1994 202 potential LRD were examined. Most of them were females (59%) and about 30% were older than 60 years. The family relation between LRD and recipients were: parents (95%), siblings (3%), grandmother/ grandfather (1.5%) and uncle (0.5%). Potential LRD were informed on risks, advantages and procedure of living donor transplantation. After primary information 26% of potential LRD gave up further examinations. Following immunological and clinical evaluations 48% of LRD actually donated a kidney. The other 26% were excluded during the selection procedure. High immunological risks including ABO incompatibility, HLA mismatches and positive cross match test were the reasons for drop outs of 35 potential

LRD (17%). Five more donors were excluded for medical reasons: one because of low creatinine clearance and four because of neoplasms, discovered during examination (kidney, laryngeal, lung). Fourteen transplantation were not realized due to different recipient reasons: 5 of them had clinical contraindications, two died and in 7 cadaveric kidney transplantations were performed. Mild hypertension, coronary disease and diabetes mellitus type 2 were presented in 5 LRD accepted for transplantation. Five more had to be operated before donation (abdominal or urological operation). Early complications after donor nephrectomy were acute renal failure, stress ulcer, pleuropneumonia in three and thromboflebitis in two donors. In conclusion, although kidney transplantation from LRD is highly successful, careful examination during selection procedure is indispensable.

Key words: Living kidney donor, selection, follow-up. (SRP ARH CELOK LEK).

НАДБУБРЕЖНЕ ЖЛЕЗДЕ ФЕТУСА У РИЗИЧНИМ ТРУДНОЋАМА

Весна ЉУБИЋ, Спасоје ПЕТКОВИЋ, Небојша РАДУНОВИЋ

Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Истраживање је обављено на Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду. У испитивање је било укључено 213 трудница. Поредили смо раст надбубрежних жлезда фетуса из нормалних трудноћа и оних где су фетуси угрожени патолошким током трудноће. Методом једносмерне анализе варијансе добили смо резултат теста: $F = 2,79$; $p = 0,07$. Повезаност раста обима адреналне жлезде и старости трудноће високо је статистички значајна, на шта нам указује коефицијент корелације праве која представља ову зависност: $R = 0,8916$, $p < 0,01$. Резултат теста за надбубрежне жлезде фетуса из дијабетесом угрожених трудноћа у односу на нормалне јесте $F = 1,81$, $p > 0,05$ ($p = 0,06$), што је близу граничне величине за статистичку значајност ($p < 0,05$). Резултат теста за фетусе из артеријском хипертензијом мајке угрожених трудноћа у односу на нормалне јесте $F = 1,609$, $p = 0,063$. Номограм и адреналне жлезде фетуса из угрожених трудноћа наведени су у графичком приказу. Успешно лечење патолошких стања мајке сигурно ће допринети смањењу рађања деце с анормалијама.

Кључне речи: фетус, надбубрежне жлезде, дијабетес мелитус, артеријска хипертензија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Улога надбубрежне жлезде у метаболизму фетуса, као и улога у његовој матурацији, главни су мотиви да више пажње посветимо овом виталном органу, који је још увек велика енигма.

Познавање функције жлезда важно је како у нормалним тако и у ризичним трудноћама. Ентитети који најчешће утврђују раст фетуса, а и адреналних жлезда, јесу дијабетес мелитус и артеријска хипертензија.

Дијабетес мелитус мајке за последицу може имати макрозомију фетуса, која се испољава повећаном масом плода, као и увећаним органима који су осетљиви на повишену концентрацију инсулина у крви фетуса [6], што се односи на јетру, масно ткиво, срце, плућа, надбубрежне жлезде.

Да су адреналне жлезде фетуса угрожене у трудноћама компликованим артеријском хипертензијом мајке указали су Браун (*Brown*) и Сингер 1988. године [2]. Њихов закључак је проистекао на основу обдукционих налаза плодова из неуспелих трудноћа трудница с артеријском хипертензијом. Жлезде су биле смањених величина.

Начин да се прецизна мерења жлезда, које су иначе трошног састава, обаве на обдукцији није најприхватљивији, јер се приликом њихове манипулације величина може изменити.

Увођењем метода испитивања ултразвуком у медицинску праксу решен је проблем биометрије. Осим мерења, од изузетног значаја за проучавање физиологије жлезде јесте анализа плодове воде и крви фетуса. Прва успешна мерења адреналне жлезде фетуса ултразвуком, средином осамдесетих година прошлог века, извршили су Жанти (*Jeanty*) и Ромеро [3] трансабдоминалним путем.

Циљ нашег рада је да, после успостављања физиолошких оквира за величину надбубрежне жлезде фетуса, испитамо да ли и како фактори ризика у трудноћи утичу на раст жлезде.

МЕТОД РАДА

У оквиру проспективног праћења, на Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду, испитивано је 213 трудница, старости од 19 до 44 године. Гестациона старост је била од једанаесте до четрдесете недеље. Труднице смо сврстали у три групе. Прву групу чини 131 трудница, код којих у анамнестичким подацима о току и исходу трудноће није било патолошких стања. У другој групи од 75 трудница, ток трудноће био је угрожен. Из ових трудноћа рођена су жива деца. Трећу групу чине седам трудница, код којих је био индикуван прекид трудноће и код којих смо после обдукције плодова могли да проверимо веродостојност претходних мерења ултразвуком.

Пораст надбубрежне жлезде фетуса, с напредовањем трудноће, доказали смо мерећи антеропостериорни и трансверзални дијаметар у хоризонталном пресеку. Пошто је слика надбубрежне жлезде најсличнија елипси, из измерених дијаметара, употребом обрасца за обим ове геометријске фигуре ($O = (D_1 + D_2) \times \pi/4$), добили смо тражену величину, која се увећавала напредовањем трудноће.

Мерења смо обавили на уређају „*Toshiba 100 SSA*“. Путеве испитивања ултразвуком били су: трансабдоминални, сондом 3,75 MHz и трансвагинални, сондама 5 и 7 MHz. Подаци су приказани у облику графикона. За анализу добијених података, од параметарских метода користили смо линеарну корелацију и регресију и једносмерну анализу варијансе. База података и анализа рађене су у рачунарском пакету (*SPSS* за *DOS*).

РЕЗУЛТАТИ

У формирању номограма раста надбубрежне жлезде фетуса, старих између 11 и 40 недеља, укључена је 131 трудница, од 213, из трудноћа с нормалним током. Коефицијент корелације праве је $R = 0,8916$, а ниво сигнификантности је $p < 0,01$.

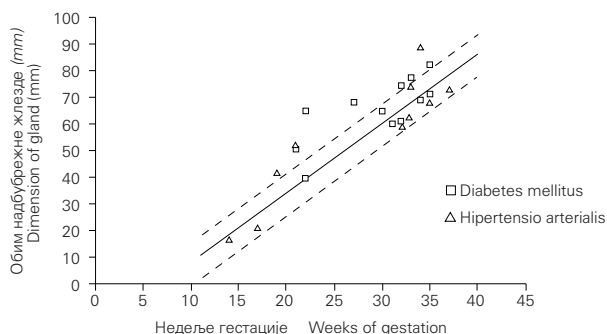
Даље, поредили смо како ток трудноће утиче на раст надбубрежних жлезда фетуса из нормалних трудноћа и оних фетуса који су били угрожени патолошким током трудноће. Фактори ризика у трудноћи, који ћемо овде анализирати, јесу артеријска хипертензија и дијабетес мелитус мајке. У првој групи је било 9 трудница, а у другој 12.

Методом једносмерне анализе варијансе добили смо да је резултат теста којим се испитује ова разлика, $F = 2,79$; $p = 0,07$. Из наведеног резултата се може закључити да утицај фактора ризика на ток трудноће није статистички значајан, али није ни занемарив пошто је ниво сигнификантности приближан статистички значајној величини када је ниво сигнификантности $p < 0,05$.

Статистичком обрадом података, за неке од ентитета који угрожавају трудноћу, добили смо да је резултат теста за надбубрежне жлезде фетуса из дијабетесом угрожених трудноћа у односу на нормалне $F = 1,81$; $p > 0,05$ ($p = 0,06$, што је близу граничне величине за статистичку значајност када је $p < 0,05$). На графикону се може уочити да се одређен број жлезда налази уз горње границе од $\pm 2 SD$ или преко границе.

Код хипертензивне болести у трудноћи резултат теста за адреналне жлезде фетуса из угрожених трудноћа у односу на нормалне јесте $F = 1,609$; $p = 0,063$. Из графичког приказа може се видети да је распоред жлезда израженији уз доњу границу од $2 SD$.

Адреналне жлезде фетуса представљене су на графичком приказу.



ГРАФИКОН 1. Ток трудноће и надбубрежна жлезда фетуса.
GRAPH 1. Course of pregnancy and adrenal glands of a foetus.

ДИСКУСИЈА

Да пут снимања надбубрежне жлезде фетуса не мора бити само трансабдоминални, показали су Бронстејн (*Bronstein*) [1] и сарадници 1993. године успевши да трансвагиналним прегледом ултразвуком открију жлезде у 12. недељи гестације, док су мерења која су извршили Жант и Ромеро [3] трансвагиналним приступом може се проценити и висина жлезде, као и однос пораста жлезде и бубрега обострано, и то у раној трудноћи.

Ми смо мерили жлезде од 11. до 40. недеље трудноће. Добијене резултате мерења жлезда из нормалних трудноћа употребили смо за формирање номограма раста жлезде. Коефицијент корелације праве

за номограм јесте $R = 0,8916$, за ниво сигнификантности $p < 0,01$.

Применом ултразвука у пренаталној дијагностици може се још констатовати и постојање конгениталне адреналне хиперплазије [5], као и тумора жлезде [4].

Хипертензивна болест у трудноћи може ометати раст фетуса. Намера нам је била да сагледамо утицај овог обољења на адреналне жлезде фетуса. Резултат теста добијеног једносмерном анализом варијансе, у нашој студији, није показао статистички значајно заостајање у расту угрожених жлезда у односу на оне из неугрожених трудноћа, за ниво вероватноће; $F = 1,609$; $p < 0,05$, што се може објаснити појавом реди-стрибуције крви у овај важан орган фетуса после реакције на стресогени амбијент раста. Распоред жлезда из артеријском хипертензијом угрожени трудноћа јесте, ипак, нешто интензивнији, уз граничну величину за $2 SD$.

Дијабетес мелитус мајке за последицу има макрозомију фетуса, која се испољава повећаном масом плода и посебно увећаним органима који су осетљиви на повишену концентрацију инсулина у крви фетуса (јетра, масно ткиво, плућа, надбубрежне жлезде, срце). Графичким приказом надбубрежних жлезда фетуса у одговарајућим недељама гестације може се уочити да су жлезде из дијабетесом мелитусом угрожених трудноћа већих димензија од оних из нормалних гестација и да су на горњој граници од $\pm 2 SD$, а поједине чак и прелазе ову границу. Статистички добијена величина је $F = 1,81$; $p > 0,05$ ($p = 0,06$ и близу је граничне величине за значајност од $p < 0,05$).

ЗАКЉУЧАК

Унапређење метода испитивања ултразвуком и других метода које користимо за преглед фетуса пружа нам шансу да многе патолошке промене откријемо пренатусно.

Регулисање патолошких стања мајке, као и корекција пренатусно откривених аномалија фетуса сигурно ће допринети смањењу рађања деце с обољењима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bronstein M, Tzidon D, Dimant M, Hajos J, Jaeger M, Blumenfeld Z. Transvaginal ultrasonographic measurements of the fetal adrenal glands at 12 to 17 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(5):1205-10.
2. Brown W, Singer B. Pregnancy induced hypertension and congenital adrenal hypoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1988;75(2):190-94.
3. Jeanty PH, Romero R. *Obstetrical Ultrasound*. McGraw-Hill, Book Company, New York 1984;150-3.
4. Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, Hendren WH, Adzick NS. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1993;28(9):1168-74.
5. Kelnar CJ. Congenital adrenal hyperplasia – the place for prenatal treatment and neonatal screening. *Early Hum Dev* 1993;35(2):81-90.
6. Menon RK, Cohen RK, Speling MA. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;323:309.

ADRENAL GLANDS OF THE FOETUS IN (HIGH)RISK PREGNANCIES

V. LJUBITSH, S. PETKOVITSH, N. RADUNOVITSH

Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

The role of the adrenal gland in the metabolism of foetus and its role in maturation of foetal organs are the principal motives for paying more attention to this vital organ, which is still a great enigma for gynaecologists. The control of the gland is important in normal as well as in risk pregnancies. Of the entities that most often imperil the growth of foetus and adrenal glands are diabetes and hypertension in pregnancy. A consequence of the maternal diabetes may be macrosomy of foetus manifested by increase in foetal body mass and enlargement of organs sensitive to increased concentration of insulin in the foetal blood [6], i.e., the liver, fat tissue, lungs, adrenal glands, heart. Brown and Singer (1988) [2] established that adrenal glands of foetus are imperiled in pregnancies complicated by mother's hypertension. Their conclusion was derived from pathologic findings in foetuses from unsuccessful pregnancies of patients with hypertension. The glands were of reduced sizes. The way to perform precise measuring of glands, which are of dilapidated composition during post mortem examination, is not quite acceptable, since during the manipulation the size may, to some degree, be altered. By introduction of the ultrasound method in medical practice the problem of biometry has been overcome. Besides measuring, of great importance for the study of physiology of the gland is also the analysis of the foetal fluid and foetal blood. The first successful measuring of the adrenal gland of foetus by ultrasound was performed in mid 80s of the last century by Jeanty and Romero [3] via transabdominal path. The aim of our study is the comparison of foetal adrenal glands in normal and high-risk pregnancies.

MATERIAL AND METHODS

During a prospective follow-up carried out at the Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, 213 patients, aged from 19 to 44 years were examined. Gestation periods were from the 11th to the 40th week. We divided the patients in 3 groups. The first group consisted of 131 patients with no pathologic changes and whose children were born alive. The second group was formed of 75 pregnant women in whom the course of pregnancy was impaired and disorders in the foetal. From these pregnancies the children were born alive. The third group was composed of 7 patients in whom abortion was indicated. The measured values of foetal adrenal glands diameter in the first group (131 patients), were used for making a nomogram of the glands growth. The measuring was performed with ultrasound apparatus "Toshiba 100 SSA". Transabdominal examination with a probe of 3.75 MHz and transvaginal examination with probes of 5 and 7 MHz were performed. Since the picture of the adrenal gland resembled an ellipse, on the basis of measured diameters and using the formula for circumference of this geometric figure $[O = (d_1 + d_2) \times \pi / 2]$, we obtained the desired value, which increased with advancement of pregnancy. Patients included in the study were with one-foetus pregnancy, whose last menstruation was precisely dated. Data are presented in a chart. For analysis of the obtained data, in addition to parameter methods, we also used the linear correlation and regression and one-factor analysis of variance. Data base analysis was made in the SPSS for DOS package.

RESULTS

In making a nomogram of adrenal glands growth of a foetus old between 11 and 40 weeks, 131 of 213 patients were

included, while the other foetuses were excluded as they belonged to high-risk pregnancies. Correlation of the growth of adrenal glands circumference and gestation period of pregnancy are also highly statistically important. The correlation coefficient of the straight line which represents this dependency, is $R=0.8916$, for the significance level of $p<0.01$ (GRAPH 1). We observed how the course of pregnancy influenced the growth of foetal adrenal gland in normal pregnancies and in foetuses impaired by a pathological pregnancy course. By the method of one-way variance analysis, we obtained the value of the test, which was $F = 2.79$; $p = 0.07$. The graphical presentation of adrenal glands of a foetus in the appropriate week of gestation revealed that dimensions of glands in pregnancies impaired by diabetes were larger than those in normal gestations, and that they were at the top of border value of $+2$ SD or even over this limit. The statistically obtained value was $F = 1.81$; $p > 0.05$ ($p = 0.06$ and it was close to the border value for the significance level of $p < 0.05$); however, for glands of pregnancies complicated with hypertension the value was $F = 1.61$; $p = 0.063$ and the border value near -2 SD.

Data are presented in a chart, regarding nomograms and adrenal glands of risk pregnancies.

DISCUSSION

In 1993 Bronstein and colleagues [1] proved that the route of visualization of an adrenal gland was not only transabdominal. They succeeded in detecting the glands by transvaginal ultrasound examination in the 12th week. Jeanty and Romero [3] performed a successful transabdominal visualization in the 23rd week of gestation. By ultrasound prenatal examination we can determine the existence of hyperplasia of adrenal glands (Kelnar 1993) [5]. With ultrasound examination we can also diagnose tumours of the medulla, such as neuroblastoma (Jennings and colleagues 1993) [4]. In our study we reported on the visualization and growth of foetal adrenal glands in the period from the 11th to the 40th week of gestation. We presented the growth of foetal adrenal glands in normal gestations with the growth nomogram. The coefficient of correlation of adrenal glands circumference was $R = 0.8916$. The level of significance was $p < 0.01$. In conclusion, we can say that risk factors in pregnancy could impair the growth of adrenal glands. We have found that foetal adrenal glands in pregnancies impaired with maternal diabetes were hypertrophic, while those in pregnancies impaired with hypertension were almost at hypotrophic border. The nomograms of adrenal glands growth were of clinical importance, since they help us to control the state of a foetus in high-risk pregnancies.

CONCLUSION

Improvement of the methods used in prenatal diagnosis will contribute to a timely detection of a diseased foetus, and will be the first step in its recovery. Regulating the pathological condition of the mother will surely contribute to decrease the risk of delivering children with an increased risk of morbidity.

Key words: Foetal adrenal glands, diabetes mellitus, hypertension. (SRP ARH CELOK LEK).

Vesna Ljubić

11 070 Beograd, Jurija Gagarina 120

Tel.: 318-4-675

ТРАНСХОЛЕДОХУСНА ФИСТУЛА ПАНКРЕАСА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Никица ГРУБОР, Весна МАШИРЕВИЋ, Љиљана ИВИЋ

Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Фистула панкреаса је најчешће последица акутног или хроничног панкреатитиса, повреда или хируршких интервенција на панкреасу. По правилу, реч је о руптури паренхима или система дуктуса панкреаса. Изузетно ретко фистулизација панкреаса може се одвијати кроз дуктус холедохус, чији дистални крај није прешивен или лигиран, или је то учињено на неадекватан начин после траумске или хируршке трансекције. Приказујемо 58 година старог болесника код кога се јавила велика угрожавајућа транскоledoхусна фистула панкреаса после ресекције главног жучног вода због тумора, при чему је дистални крај једноставно лигиран. Фистула се јавила две недеље после прве хируршке интервенције, а после две реинтервенције због крвављења из патрљка десне гастричне артерије. Она је успешно санирана конзервативним мерама — елевацијом дренажне кесе, пошто се формирао солидан тунел око дрена и спречило разливање панкреасног сока по дупљи абдомена.

Кључне речи: фистула панкреаса, транскоledoхусна. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

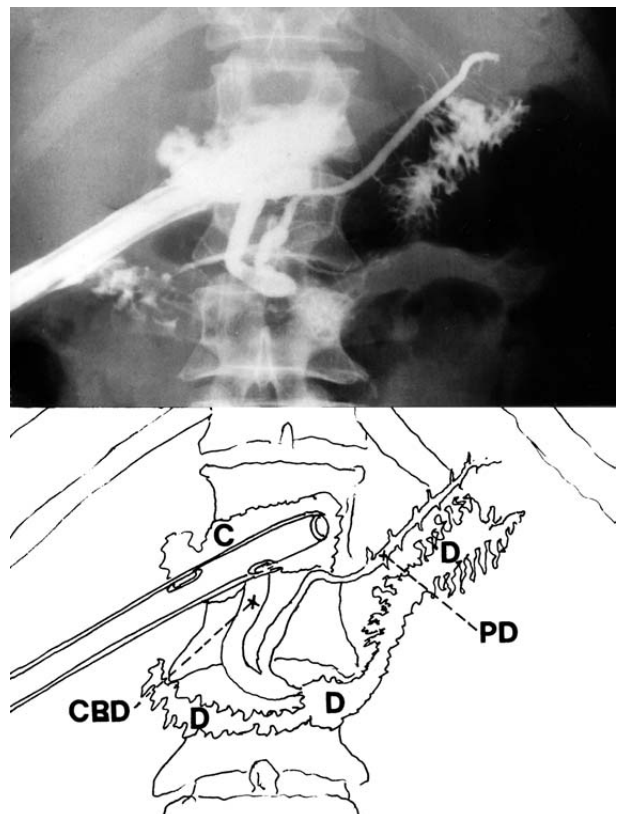
УВОД

Акутни и хронични панкреатитис и њихове компликације, повреде и операције на панкреасу и суседним органима, најчешћи су узроци фистула панкреаса [1–3]. Сок панкреаса истиче из оштећеног главног или побочних водова панкреаса. Фистула панкреаса у дисталном делу повређеног или ресецираног жучног вода изузетно је ретка. На пример, она није споменута у сада већ класичној књизи о компликацијама у хирургији, као ни у једној од последњих и најпрестижнијих књига посвећених хируршком лечењу панкреаса [2]. Такву могућност споменули смо у једној домаћој књизи [3]. Реткост ове компликације и оригиналан конзервативни начин решавања навели су нас да ову компликацију детаљније прикажемо.

Приказ болесника

Мушкарац, стар 58 година, оперисан је у регионалној болници због опструкционог иктеруса изазваног тумором дуктуса холедохуса, када је начињена палијативна хируршка интервенција, холецистектомија и хепатикојејуностомија. Четири месеца касније болесник је дошао у болницу ради евентуалног радикалног одстрањења тумора. У клиничким и лабораторијским налазима није било ничег специфичног. После уобичајене припреме болесник је оперисан. После дезанастомозирања у супрадуоденалном делу дуктуса холедохуса нађен је мали тумор, промера око 1 cm. Главни жучни вод је ресециран више од 3 cm испод доње ивице тумора, уз лигатуру дисталног дела, а навише, до конфлуенса хепатичних жучних водова. Учињена је и радикална лимфаденектомија током које смо ресецирали и лигирали и десну гастричну артерију. Пошто је реконструисана (јер је била дуга свега око 15 cm) раније начињена вијуга црева (по Руу), учињена је термино-латерална хепатикојејуностомија. Непосредни постоперациони ток је био нормалан. Четвртог постоперационог дана настало је јако изненадно крвављење из некротичног патрљка десне гастричне артерије, подвезане током радикалне лимфаденектомије, због чега је учињена хитна реинтервенција. Непосредни опоравак болесника је био добар, да би се после четири дана јако крвављење поновило из истог крвног суда, тако да је током друге релапаротомије морало бити сутурисано исходиште споменуте артерије на самом стаблу хепатичке артерије. У даљем току крвављења није било, али се две недеље после прве операције на супхепатичном дрена појавио садржај који

је указивао на фистулу панкреаса. Секреција је износила од 500 до 2500 mL чистог сока панкреаса. На конзервативну терапију (укључујући и октреотид) секреција се није смањила. Упркос обилној рехидрацији стање болесника се погоршавало, дошло је до пораста уреје и дисбаланса електролита. Дренографијом је откривено да се фистула панкреаса шири кроз дистални патрљак дуктуса холедохуса, а



СЛИКА 1. Дренографија приказује транскоledoхусну фистулу панкреаса.

C = колекција контраста изван дуоденума; CBD = дистални дуктус холедохус; ПД = вод панкреаса; D = дуоденум

FIGURE 1. Drainography showing transcholedochal pancreatic fistula.

C = collection outside the duodenum; CBD = distal end of the resected common bile duct; PD = pancreatic duct; D = duodenum

затим кроз дрен напоље (Слика 1). Пошто се довољан канал око дрена већ формирао, што се видело на дренаграфији, није било опасности да се сок панкреаса разлије по дупљи трбуха, па је дренажна кеса елевирана. Секретија је одмах опала, а затим током неколико дана сасвим престала. Накнадним спуштањем дренажне кесе секретација се није поновила, тако да је дрен одстрањен. Холангиографија кроз трансинтестинални дрен је показала широку хепатикојејуностомију, без и најмање екстравазације контраста. Болесник је отпуштен кући 36. дана после прве хируршке операције у сасвим добром стању. Две године после операције болесник је у добром стању и без икаквих знакова рецидива малигне болести.

ДИСКУСИЈА

Могућност настанка фистуле панкреаса кроз дистални део прекинутог или ресецираног дуктуса холедохуса није споменута у најугледнијем класичном делу о компликацијама у хирургији, нити је у попису литературе такав приказ наведен [1]. Она се не помиње ни у једном од најпрестижнијих и најобимнијих дела из области хирургије панкреаса [2]. Претраживањем литературе нисмо успели да нађемо приказ такве компликације. Зато претпостављамо да је њена појава вероватно запажена али незабележена.

Када се врши хируршка ресекција жучног вода, дистални крај се увек лигира или сутурише, осим ако случајно не испадне из пеана и ретрахује у ткиво панкреаса, када се обично више не може наћи а да се при том не начини знатна дисекција ткива панкреаса праћена крвавлеењем и опасношћу од других тежих компликација, нарочито панкреатитиса и инфекције. Да до тога не би дошло, препоручује се да се дистални крак и не тражи „јер ће се он спонтано затворити“ [4].

Трансекција дуктуса холедохуса у пределу горње ивице панкреаса може се десити и код тупе децелерационе повреде абдомена, када се дистални крак ретрахује, а из проксималног истиче жуч [4–6]. У збрињавању ове повреде саветује се да се дистални крак не тражи у панкреасу, јер ће се спонтано затворити. Проксимални крак се анастомозира с изолованом вијугом по Руу.

Трансхоледохусна фистула панкреаса код нашег болесника настала је упркос лигатури дисталног дела дуктуса холедохуса и упркос изостанку дисталне опструкције, што се види и на дренаграму. Једино могуће објашњење је да је настала некроза на месту лигатуре пре него што је облитерисао жучни вод. Претпостављамо да је вероватно било боље да смо дистални крак прешили, уместо што смо га једноставно лиги-

рали. Реоперације због крвавлеења нису могле бити узрок томе, јер су реинтервенције рађене на дистанци од места лигатуре дисталног дела дуктуса холедохуса и биле су у суштини једноставне, циљане и краткотрајне.

Наш начин третмана фистуле панкреаса био је једноставан и, колико нам је познато, оригиналан. Пошли смо од тога да притисак у дуктусу холедохуса, при коме се папиларни сфинктер отвара, износи до 20 *cm* воденог стуба, под условом да нема камена или неког другог узрока опструкције у дисталном делу дуктуса холедохуса, што је код нашег болесника био случај. Зато смо одлучили, кад смо дренаграфијом утврдили да се око супхепатичног дрена формирао солидан тунел, који је онемогућавао евентуално разливање контраста, па према томе и сока панкреаса, да дренажну кесу подигнемо знатно изнад нивоа панкреаса. То је довело до непосредног смањења секретације, која је током неколико дана сасвим престала.

ЗАКЉУЧАК

Фистула панкреаса може настати кроз дистални крај незбринутог (нелигираног или непрешивеног) ресецираног или трансекцијом повређеног дуктуса холедохуса, који уопште није збринут или је то учињено на неадекватан начин. То може бити по живот опасна компликација. Пошто се формира безбедан тунел око дрена кроз који се секретација панкреаса одвија, најједноставније и најлакше је да се губитак сока панкреаса спречи једноставно подизањем дренажне кесе знатно изнад нивоа панкреаса. Ако се око дрена створио солидан тунел, који онемогућава разливање сока панкреаса по трбуху, и ако у дисталном дуктусу холедохуса нема камена или какве друге препреке, фистула панкреаса ће се затворити спонтано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jordan GL. Jr. Complications of pancreatic and splenic surgery. In: Hardy JD. Complications in Surgery and Their Management. Saunders, Philadelphia 1981;539-78.
2. Palmer KR, Carter DC. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: Trede M, Carter DC (Eds). Surgery of the Pancreas. Churchill-Livingstone, New York 1997;99-117.
3. Čolović R. Komplikacije u hirurgiji pankreasa. U: Geržić Z (Ured.). Komplikacije u digestivnoj hirurgiji. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd 2000;480-506.
4. Lukas CE. Trauma to the biliary tract. In: Way LW, Pelegrini CA (Eds). Surgery of the Gallbladder and Bile Ducts. Saunders, Philadelphia 1987;631-42.
5. Lee JG, Wherry DC. Traumatic rupture of the extrahepatic biliary ducts by external blunt trauma. J Trauma 1969;9:623-5.
6. Fletcher WS. Non penetrating trauma to the gallbladder and extrahepatic bile ducts. Surg ClinN Am 1972;52:711-2.

Публикацију овог чланка помогло је Министарство за науку, технологију и развој Владе Републике Србије финансирањем пројекта бр. 1701.

Рукопис је достављен Уредништву 6. III 2001. године

PANCREATIC FISTULA THROUGH THE DISTAL COMMON BILE DUCT

R. CHOLOVITCH, N. GRUBOR, V. MASHIREVITSH, LJ. IVITSH
Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Pancreatic fistula is usually caused by acute or chronic pancreatitis, injury and operations of the pancreas. The pancreatic juice comes either from the main pancreatic duct or from side branches. Extremely rare pancreatic fistula may come through the distal end of the common bile duct that is not properly sutured or ligated after traumatic or operative transection.

We present a 58-year old man who developed a life threatening high output pancreatic fistula through the distal end of the common bile duct that was simply ligated after resection for carcinoma. Pancreatic fistula was developed two weeks after original surgery and after two emergency reoperations for serious bleeding from the stump of the right gastric artery resected and ligated during radical lymphadenectomy. The patient was treated conservatively by elevation of the drain-

age bag after firm tunnel round the drain was formed so that there was no danger of spillage of the pancreatic juice within abdomen.

Key words: Pancreatic transcholedochal fistula. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOJE ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 6
Tel.: 011/3610-715, lok. 133

ВЕСТИ

ОБЕЛЕЖЕН СВЕТСКИ ДАН ЗДРАВЉА

Овогодишњи Светски дан здравља, који је Светска здравствена организација насловила паролом „Кретањем до здравља“, обележен је стручним скупом одржаним 5. априла у сали Скупштине града Београда, Трг Николе Пашића 6.

Програм скупа, примерен основној активности, садржаној у називу „Светског дана здравља“ у 2002. години, обухватио је следећа излагања: Светски дан здравља — др Ђорђе Стојиљковић, др мед. наука Тања Кнежевић и др Предраг Радојевић (Савезни завод за заштиту и унапређење здравља), „Физичка активност и здравље“ — проф. др Викторија Цуцић и проф. др

Весна Бјеговић (Медицински факултет, Београд), „Вежбањем до здравља“ — проф. др Владимир Јорга (Медицински факултет, Београд, ДИФ, Београд) и „Морбидитет и морталитет као последица недовољне физичке делатности“ — др мед. наука Љиљана Трајковић-Павловић, магистар фармак. наука Гордана Михајловић и др Катарина Спасовић (Савезни завод за заштиту и унапређење здравља).

Скуп је одржан у организацији Савезног секретаријата за рад, здравство и социјално старање, Савезног завода за заштиту и унапређење здравља, као и Канцеларије Светске здравствене организације у Београду.

КАРЦИНОИД ПАНКРЕАСА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Марјан МИЦЕВ¹, Наташа ЧОЛОВИЋ², Сергеј ЗОГОВИЋ¹,
Божо ТРБОЈЕВИЋ³, Мирјана СТОЈКОВИЋ¹

1. Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за хематологију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за болести ендокриног система Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Карциноиди су тумори порекла аргентафиних ћелија које се налазе дуж целог дигестивног система, па и у панкреасу, али и од примитивних матичних ћелија, које се могу диферентовати у било коју врсту зрелих ћелија што луче хормон. Најчешће се јављају у апендиксу, ректуму и илеуму. Карциноид панкреаса је веома редак тумор. До сада је описано мање од 50 оболелих особа. У литератури се срећу и под именима „панкреасни серотонином“ и „тумор панкреаса који лучи серотонин“. Због своје реткости они су необичан узрок карциноидног синдрома. Карциноиди панкреаса не дају увек карциноидни синдром, па изостанак синдрома не искључује дијагностику тумора. Преоперациона дијагностика се заснива на клиничкој слици, испитивању ултразвуком, компјутеризованом томографијом, магнетском резонанцијом, ангиографијом, мерењу концентрације серотонина у серуму и пет-хидрокси-индол-сирћетне киселине у урину, а постоперационо хистолошким и хистохемијским испитивањима. Тумор је знатно чешће малигни. У време постављања дијагнозе код више од 50 посто болесника откривају се метастазе тумора. Лечење је хируршко, док остали методи лечења дају слабе резултате. Појава метастаза знатно ограничава домете хируршке терапије. Приказана је 57. година стара болесница с карциноидним синдромом изазваним малигним карциноидом у глави панкреаса, који је успешно ресециран цефаличном дуоденопанкреатектомијом и сачуваним пилорусом. Дијагноза карциноида потврђена је хистолошким и хистохемијским испитивањима. Више од 8 месеци после хируршке операције болесница је без тегоба и с нормалним резултатима биохемијских анализа и налазом ултрасонографије.

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

УВОД

Карциноиди су тумори који потичу од аргентафиних ћелија које се налазе дуж целог дигестивног система, укључујући вод и ацинусе панкреаса, али и од примитивних матичних ћелија које се могу диферентовати у било коју врсту зрелих ћелија што луче хормон [1]. Најчешће се налазе у апендиксу, ректуму и илеуму [1]. Карциноид панкреаса се назива и „панкреасни серотонин“ или „тумор панкреаса који лучи серотонин“ [2].

Карциноид панкреаса је веома редак. Необичан је узрок карциноидног синдрома [3]. Нагаи и сарадници [1] су до 1992. године у литератури на енглеском језику нашли само 13 публикованих случајева овог тумора. Исти број су нашли и Хилер (Hiller) и сарадници [4] 1998. Међутим, Маурер и сарадници [5] су од 1966. до 1995. године нашли 29 публикованих болесника с овим тумором, а Мао и сарадници [2] 1998. укупно 43, од којих су 38 (88 посто) били малигни, а 5 (12 посто) бенигни. До сада је приказано мање од 50 карциноида панкреаса [1–30].

Приказ болеснице

Болесница, стара 57 година, пензионер, боловала је од повишеног притиска крви последњих 10 година. С лековима, принормом и лометазидом, постигнута је задовољавајућа регулација притиска крви. У последње време осећала је изненадне скокове притиска крви, праћене црвенилом лица, чешћим мокрењем, тахикардијом и општим лошим стањем. У последња 2–3 месеца напади су постали чешћи и тежи.

Клинички налаз је био практично нормалан. Осим убрзане седиментације еритроцита (88 mm/h) сви стандардни

лабораторијски налази су били у границама нормалних опсега.

Ултрасонографијом је откривена у централном делу главе панкреаса инкапсулисана, округла, хетерогена, претежно хипоехогена промена, промера 30,6 × 31,7 mm (Слика 1). Остали налаз био је у границама нормалног. Компјутеризованом томографијом је потврђен претходни налаз ултрасонографијом (Слика 2). Због сумње на карциноид

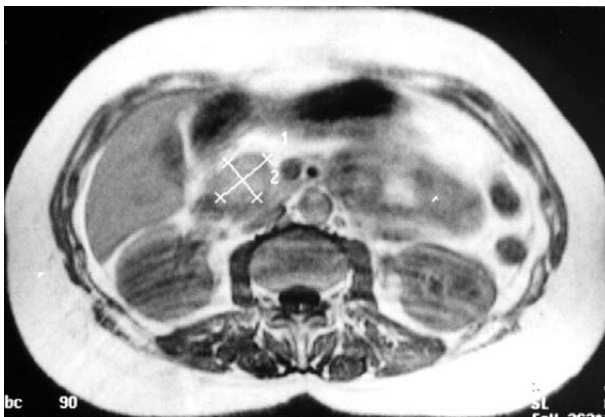


СЛИКА 1. Ултрасонограм показује округлу, инкапсулисану промену у глави панкреаса, промера 30,6 × 31,7 mm.

FIGURE 1. Ultrasonographic presentation of a mass within the head of the pancreas 30.6 × 31.7 mm in diameter.

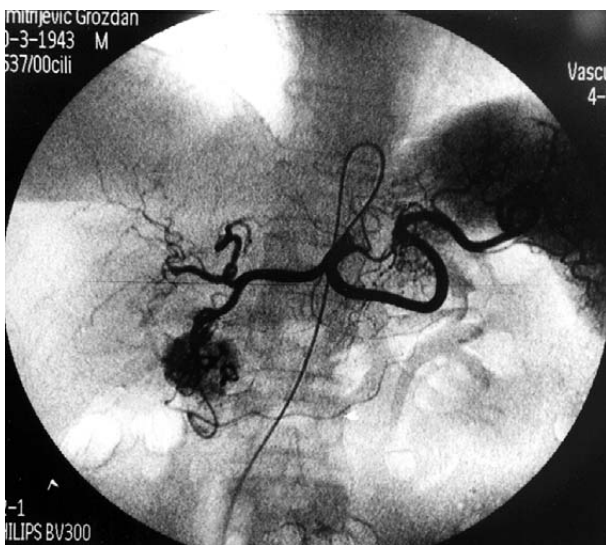
панкреаса испитивани су серотонин у крви, $3,75 \text{ nmol/L}$ (нормално: $0,28\text{--}1,30 \text{ nmol/L}$), и пет-хидрокси-индол-сирћетна киселина (5-HIAA) у урину који је била $88,6 \text{ nmol/24h}$ (нормално: $10,4\text{--}41,6 \text{ nmol/24h}$) методом *HPLC*. Целијачна ангиографија је указала на кружну, јасно ограничену, добро васкуларизовану промену у сливу гастродуоденалне артерије (Слика 3). Вена порте била је нормалног изгледа.

Под вероватном дијагнозом карциноида главе панкреаса болесница је хируршки оперисана путем обостране суп-косталне лапаротомије 8.05.2000. Нађен је централно локализован тумор у глави панкреаса који није пробио капсулу. Није било ни увећаних лимфних жлезда у околини, нити видљивих ни палпабилних секундарних депозита у јетри. Урађена је цефалична дуоденопанкреатектомија с очувањем пилоруса, по Лонгмајер-Траверсу, с радикалном лимфаденектомијом. Реконструкција је извршена термино-терминалном панкреатико-јејуностомијом, термино-латералном хепатико-јејуностомијом на истој вијузи, ретроколично доведеној у супхепатични простор и антеколичном термино-латералном дуодено-јејуностомијом. Постоперациони ток био је нормалан. Две недеље после хируршке операције болесница је напустила болницу у добром стању. Осам месе-



СЛИКА 2. Компјутеризовани томограм приказује масу тумора у глави панкреаса.

FIGURE 2. A tumorous mass within the head of the pancreas on CT.



СЛИКА 3. Ангиографија приказује хиперваскуларизовану промену у глави панкреаса која је иригисана из гастродуоденалне артерије.

FIGURE 3. Angiographic presentation of a hypervascular mass in projection of the pancreatic head which is irrigated from gastroduodenal artery.

ци после операције болесница је без икаквих тегоба или било каквих налаза који би указали на рецидив болести.

Опис препарата

У глави панкреаса нађена је јасно ограничена, псеудоинкапсулисана формација тумора, промера $32 \times 30 \times 29 \text{ mm}$, мекане, до средњечврсте конзистенције, грануларне грађе, светлосиве боје.

Микроскопски налаз

Доминантно солидно-инсуларна хистолошка организација полигоних, кубичних или високоцилиндричних епителних ћелија, ограничених умерено фиброзним септама, с богатом васкуларизацијом. Наглашен релативни униформизам ћелија и једара (Слика 4). Имунохистохемијским бојењем хуманим моноклонским антителима нађена је јака генерализована имунореактивност против хромогранина А, неурон-специфичне енолазе и серотонина, док остала антитела у највећем броју ћелија тумора нису приказала видљиве имунске реакције (Слика 5). Није било некрозе тумора. У два изолована перипанкреасна лимфна нодуса нађени су метастатски депозити. Степен хистолошког малигнитета тумора био је *G-1*. Патолошко-хистолошка дијагноза била је малигни карциноид (малигни серотонином).

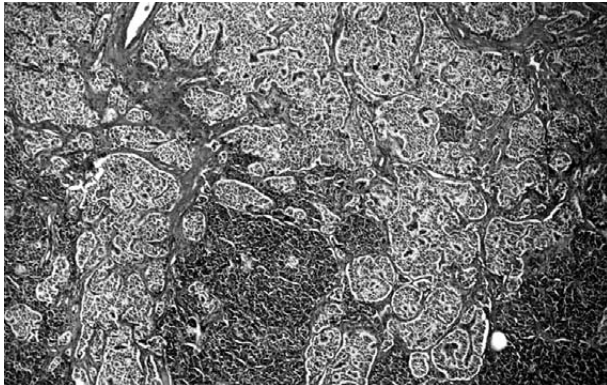
ДИСКУСИЈА

Карциноид панкреаса се два пута чешће јавља код мушкараца [1]. Просечна старост болесника износи око 50 година [1]. У једном збирном приказу 13 болесника, код 11 је био у питању један нодус тумора, док су код два болесника нађена по два нодуса тумора [1].

Карциноид панкреаса је знатно чешће малигни и у време дијагностике обично је већ с метастазама [2, 4]. Код болесника с карциноидним синдромом већа је вероватноћа да су метастазе у јетри [6].

Карциноид панкреаса често не даје типичну симптоматологију. Бол у трбуху, дијареја и губитак у тежини тела најчешћи су симптоми [5]. Карциноидни синдром често изостаје [2]. Од 24 у литератури анализираних случаја обољења, црвенило коже нађено је само код 34 посто болесника [5]. Према томе, изостанак карциноидног синдрома не искључује карциноид панкреаса [4]. Карциноид панкреаса може довести до хроничног панкреатитиса [1, 7, 8]. Тада се може наћи дилатација Вирсунговог канала проксимално од тумора [1].

Дијагноза карциноида панкреаса обично се поставља касно, када је тумор сразмерно велик и кад је обично већ с метастазама [2]. Преоперациона дијагноза карциноида панкреаса заснива се на резултату мерења серотонина у серуму или његовом доказивању у тумору и/или на резултату мерења његовог деривата 5-HIAA у урину [2]. Имунохистохемијска сензитивност тумора на серотонин нађена је код свих анализираних болесника (код 11 од 11), а повећани нивои 5-HIAA код 85 посто (код 17 од 20) анализираних болесника [5]. Бојење сребром изгубило је на значају због много специфичнијих анализа на хор-



СЛИКА 4. Инсултно-трабекулна хистолошка организација тумора с инфилтративним растом према околном паренхиму панкреаса (HE, 64×).

FIGURE 4. Insular and trabecular histopathological pattern of the tumour is evident as well as infiltrative growth towards the surrounding pancreatic parenchyma (HE, 64×).

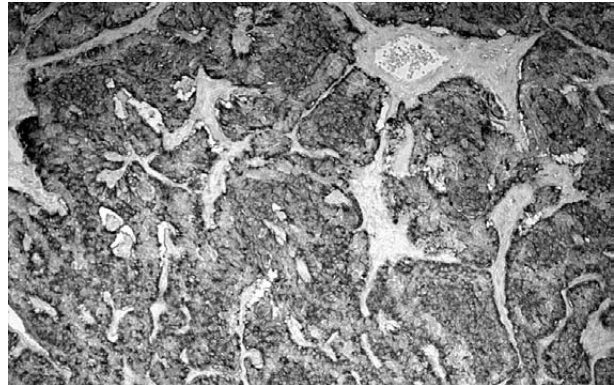
моне [2]. Провокациони тест калцијумом у детекцији инсулинома и карциноидних тумора много мање је поуздан од знатно простијих и сигурнијих споменутих тестова [9]. Тумор макроскопски личи на туморе острваца, па макроскопско разликовање није могуће [10]. Дијагноза се заснива на типичном хистолошком налазу, заједно с повећаним метаболизмом серотонина [5]. За разлику од тумора острваца, имуноцитохемијске анализе указују на серотонин у тумору, а резултати су негативни на полипептидне хормоне острваца [11].

Лечење карциноида панкреаса је хируршко кад год је могуће да се тумор одстрани. Као и код других ендокриних тумора панкреаса, за хирурга је врло важна тачна локализација тумора. Ултрасонографија, компјутеризована томографија, нуклеарна магнетска резонанција и ангиографија обично су довољне за дијагностику [12, 13]. Последњих година примена ултразвука у ендоскопији добија на значају. Њоме се најчешће приказује округао, хомоген и у односу на паренхим панкреаса лако хипоехоген тумор [8, 13]. Карциноиди панкреаса се могу локализовати и скинтиграфијом ¹¹¹In-октреотидом који се веже за соматостатинске рецепторе у тумору [13].

Лечење метастаза је покушано секвенцијском васкуларном оклузијом, изоловано и у комбинацији с цитостатским средствима (цисплатин, 150 mg, с доксорубицином, 50 mg). Показало се да се додавањем цитостатских средстава не повећава проценат одговора на терапију, нити се продужава трајање одговора [14].

Неповољна прогноза карциноида панкреаса највише је последица кашњења у дијагностици, што условљава релативно низак проценат ресектабилности и незадовољавајуће време преживљавања после ресекције [2]. Зато, иако спор раст тумора и касна инвазија околних структура чине да је локална ресекција обично могућа, висок проценат метастаза (69 посто) код већине болесника онемогућава дуго трајно преживљавање [5].

Број хормона и амина, које карциноид лучи, или количина биолошки активних неурохормона које



СЛИКА 5. Највећи број ћелија тумора показао је јасну имунохистохемијску реактивност с моноклонским антителима против серотонина (LSAB/AEC, 112×).

FIGURE 5. Most of tumour cell population presented clear immunohistochemical reactivity with anti-serotonin monoclonal antibodies (LSAB/AEC, 112×).

ствара, нису од прогностичке важности у процени да ли је у питању малигном или бенигни тумор. Међутим, изгледа да удруженост ендокриног тумора с ендокриним синдромом указује на малигнитет [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nagai E, Yamaguchi K, Hashimoto H, Sakurai T. Carcinoid tumor of the pancreas with obstructive pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:361-4.
2. Mao C, el Attar A, Domenico DR, Kim K, Howard JM. Carcinoid tumors of the pancreas. Status report based on two cases and review of the world literature. *Int J Pancreatol* 1998;23:153-64.
3. Akerstrom G. Management of carcinoid tumors of the stomach, duodenum and pancreas. *World J Surg* 1996;20:173-82.
4. Miller N, Berlowitz D, Fisher D, Blinder G, Hadas-Halpern I. Primary carcinoid tumor of the pancreas. *Abdom Imaging* 1998;23:188-90.
5. Maurer C A, Baer HU, Dyong TH et al. Carcinoid of the pancreas: clinical characteristics and morphological features. *Eur J Cancer* 1996;32:1109-16.
6. Wilson RW, Gal AA, Cohen C, DeRose PB, Millikan WJ. Serotonin immunoreactivity in pancreatic endocrine neoplasms (carcinoid tumors). *MedPathol* 1991;4:727-32.
7. Gettenberg G, Zimbalist E, Marini C. Chronic pancreatitis and pseudocyst formation secondary to carcinoid tumor of the pancreas. *Gastroenterology* 1988;94:1222-4.
8. Taidi C, Soyer P, Barge J, Amonyal P, Levesque M. Primary carcinoid tumor of the pancreas, X-ray computed tomographic and echoendoscopic aspects. *J Radiol* 1993;74:347-50.
9. Vezzadini C, Poggioli R, Casoni I, Vezzadini P. Use of calcium provocative test in the diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Panminerva Med* 1996;38:255-8.
10. Weichert R, Reed R, Creech O Jr. Carcinoid-islet tumors of the duodenum. *Ann Surg* 1967;165:660-9.
11. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Carcinoid-islet cell tumor in *Atlas of Tumor Pathology, Series 2, Fascicle 19*, Washington DC Armed Force Institut of Pathology 1984;227-9.
12. Villanneva A, Perez C, Llinger J et al. Carcinoid tumors of the pancreas: CT findings. *Abdom Imaging* 1994;19:221-4.
13. Scott BA, Gatenby RA. Imaging advances in the diagnosis of endocrine neoplasia. *Curr Opin Oncol* 1998;10:37-42.
14. Kim YH, Ajani JA, Carrasco CH et al. Selective hepatic arterial chemoembolisation for liver metastases in patients with carcinoid tumor or islet cell carcinoma. *Cancer Invest* 1999;17:474-8.
15. Peart WS, Porter KA, Robertson JIS et al. Carcinoid syndrome due to pancreatic-duct neoplasm secreting 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxytryptamine. *Lancet* 1963;1:239-42.
16. Van der Sluis J, Choufoer JC, Querido A et al. Metastizing islet-cell tumor of the pancreas associated with hypoglycemia and carcinoid syndrome. *Lancet* 1964;1:1416-9.
17. Castleman B, Me Neely BU. Case record of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1967;276:1313-22.
18. Dollinger MR, Ratner LH, Shamoian CA et al. Carcinoid syndrome associated with pancreatic tumors. *Arch Intern Med* 1967;120:575-80.
19. Gordon DL, Lo MC, Schwartz MA. Carcinoid of the pancreas. *Am J Med* 1970;51:412-5.

MALIGNANT CARCINOID TUMOUR OF THE PANCREAS

R. CHOLOVITSH¹, M. MICEV¹, N. CHOLOVITSH², S. ZOGOVITSH¹,
B. TRBOJEVITSH³, M. STOJKOVITSH¹

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Endocrine Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Carcinoid tumours arise from argentaffine cells or from a primitive stem cells which may differentiate into anyone of a variety of adult endocrine-secreting cells. Carcinoid tumour of the pancreas is a very rare tumour with less than 50 cases reported in world literature. In literature it is denoted "pancreatic serotoninoma" or "serotonin-producing pancreatic tumour". Due to its rarity the tumour is an unusual cause of carcinoid syndrome. As the carcinoid tumour of the pancreas does not always causes carcinoid syndrome its absence does not necessarily exclude the existence of the tumour. The tumour is frequently malignant. Over 50% of patients have metastases at the time of surgery. This is the reason why radical surgery is not possible in a number of patients.

Excisional surgery offers the best chance for recovery or long term survival.

We report on a 57-year-old woman with carcinoid syndrome caused by malignant carcinoid tumour of the head of the pancreas without liver or other distant metastases; it was successfully excised with pylorus preserving cephalic duodenopancreatectomy (after Longmire-Traverso) and radical lymphadenectomy. The diagnosis was established on the basis of histologic and immunohistochemical findings. The patient is symptom free for more than eight months.

Key words: Pancreas, malignant carcinoid, Whipple's procedure. (SRP ARH CELOK LEK).

20. Persaud V, Walround ER. Carcinoid tumor and cystadenoma of the pancreas. Arch Pathol 1971;92:28-30.
21. Patchefsky AS, Gordon G, Harrer WV et al. Carcinoid tumor of the pancreas. Cancer 1974;33:1349-54.
22. Prinz RA, Bermes EW, Chejfee G et al. A serotonin and HCG-producing islet cell carcinoma associated with focal nodular hyperplasia of the liver. J Surg Oncol 1983; 24: 30-2.
23. Berger G, Trouillas J, Bloch B et al. Multihormonal carcinoid tumor of the pancreas. Cancer 1984;54:2097-108.
24. Ordóñez NG, Manning JT, Raymond AK. Argentaffine endocrine carcinoma (carcinoid) of the pancreas with concomitant breast: An immunohistochemical and electron microscopic study. Human Pathol 1985;16:746-51.
25. Viligotsky NN, Bragin VV, Timchenko KG, Sharapanink SA. Carcinoid of the accessory pancreas. Klin Khir 1988;11:59.
26. Bortolani E, Morbidelli A, Ghilardi G, Beretta L. A case of pancreatic carcinoid tumor. Minerva Chir 1988;15:1871-4.
27. Troussier B, Pilon P, Masri B et al. Bone metastases disclosing carcinoid tumor of the pancreas. PresseMed 1988;17:1411.
28. Vinik A, Moattari A. Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome. Dig Dis Sci 1989;34:14-27.

29. Cappellari L, D'Antonio D, Benea M et al. Rare location of a carcinoid tumor: the pancreas. A case report. Minerva Chir 1991;46:979-84.
30. Greutzfeldt W. Carcinoid tumors: development of our knowledge. World J Surg 1996;20:126-31.
31. Calcoforo P, Navarra G, Occhionozelli S et al. Carcinoid of the pancreas. 2 case reports. Ann Ital Chir 1996;67:99-107.
32. Maurer CA, Glaser C, Reabi JC, Buchler MW. Carcinoid of the pancreas. Digestion 1997;58:410-4.
33. Prasad S, Patankar T, Joshi A, Deshmukh H. Pancreatic carcinoid: an unusual tumour in an uncommon location. J Postgrad Med 1998;44:97-8.

RADOJE ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd

ПНЕУМОНЕКТОМИЈА ЗБОГ КАРЦИНОМА БРОНХА ПОСЛЕ ЕМПИЈЕМА ПЛЕУРЕ

Драган СУБОТИЋ, Драган МАНДАРИЋ, Никола АТАНАСИЈАДИС,
Љиљана АНДРИЋ

Центар за грудну хирургију Института за плућне болести Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Пнеумонектомија је ресекција плућа која је праћена знатно већим операционим морбитетом и морбидитетом од лобектомије. Осим класичних узрока операционог морбидитета, као што су респирацијски и кардиоваскуларни, најзначајнији узрок постоперационих компликација је бронхоплеурна фистула. Ова компликација настаје код 5 до 10 посто болесника с пнеумонектомијом, док је према неким ауторима учесталост пре увођења механичког постављања шавова бронха достигала и 15 посто. Ризик настанка ове компликације повећан је уколико је пнеумонектомија учињена после инфекције у плеурном простору. Понекад је хирург суочен с потребом да се учини пнеумонектомија због малигне болести код болесника код кога је претходно постојао емпијем плеуре, као последица природног тока нелечене малигне болести. Током последњих пет година, у Институту за плућне болести у Београду, пнеумонектомија је после емпијема плеуре учињена код четири болесника. Сложаност преоперационе процене, сам операциони поступак и проблеми у постоперационом периоду представљају предмет овог рада. Једино код првог од четири приказана болесника, емпијем плеуре није откривен пре хируршке операције. На основу исхода лечења приказаних болесника, можемо закључити да емпијем плеуре код болесника с примарним карциномом бронха не искључује увек хируршко лечење. Овакав закључак заснива се на чињеници да је и код оваквих болесника могућ постоперациони ток без значајних компликација, уз могућност примене различитих облика постоперационог специфичног онколошког лечења.

Кључне речи: карцином плућа, ресекција, емпијем плеуре. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Пнеумонектомија представља ресекцију плућа која је праћена знатно већим операционим морбитетом и морталитетом од лобектомије. Операциони морталитет код лобектомије обично не прелази 2 посто, док је код пнеумонектомије према највећем броју објављених чланака од 5 до 10 посто [1]. Такозвана слив-лобектомија, као алтернатива за пнеумонектомију, према најновијим резултатима, праћена је операционим морталитетом који није знатно већи од морталитета код стандардне лобектомије, уз петогодишње и десетогодишње преживљавање које је приближно преживљавању код пнеумонектомије [2, 3]. Слив-пнеумонектомија је праћена операционим морталитетом од 4 до 29 посто (најчешће око 20 посто), уз нешто већи постоперациони морбидитет него после стандардне пнеумонектомије [4, 5].

Осим уобичајених фактора постоперационог морбидитета код ресекција плућа, од којих су најчешћи респирацијски и кардиоваскуларни, најважнији узрок постоперационих компликација је бронхоплеурна фистула. Учесталост бронхоплеурне фистуле, рачуната за све врсте ресекција, износи 1,6 посто. Ова компликација је знатно чешћа код пнеумонектомије него код лобектомије. Пре увођења механичког постављања шавова, учесталост бронхоплеурне фистуле после пнеумонектомије била је 1 до 15 посто. Последњих година најчешће се наводи учесталост од 5 до 10 посто, мада у појединим медицинским центрима, уз примену одређених поступака заштите линије шавова бронха, учесталост фистуле не прелази 2 посто [6].

Грешка у операционој техници може бити узрок бронхоплеурне фистуле, и то: а) инсуфицијентан шав

бронха доводи до фистуле која се испољава непосредно после хируршке интервенције или током прва 24 до 48 часова; б) прекомерна деваскуларизација бронха доводи до фистуле која се испољава 7 до 14 дана после хируршке интервенције; с) ткиво тумора у пределу линије шавова доводи до фистуле која се испољава до месец дана после хируршке интервенције. Постоперациона зрачна терапија може бити узрок фистуле која се испољава током терапије или после завршене терапије. Секундарна фистула настаје услед постоперационог емпијема плеуре, који у почетку није праћен фистулом.

Размере епидемије, које последњих година поприма карцином бронха, довеле су до појаве додатних фактора повећаног морбидитета после пнеумонектомије: 1) повећана учесталост локално напредовалог карцинома бронха узрок је повећаног броја проширених пнеумонектомија, с обимнијом дисекцијом медиастинума и перикардиектомијом; 2) постоперациона адјувантна терапија (зрачна и/или хемиотерапија); 3) неoadјувантна терапија, било да је реч о преоперационој хемиотерапији или зрачној терапији или њиховој комбинацији. Наведени фактори узрок су повећаног ризика настанка постоперационог емпијема плеуре с бронхоплеурном фистулом или без ње.

Емпијем плеуре у ретким случајевима представља прву радиографску и клиничку манифестацију карцинома бронха. При томе најчешће постоје две могућности: 1) емпијем плеуре није препознат пре операције – у питању је екскависани карцином тако да се локализовани емпијем не разликује од сенке тумора; у овом случају операционо поље је контаминисано; 2)

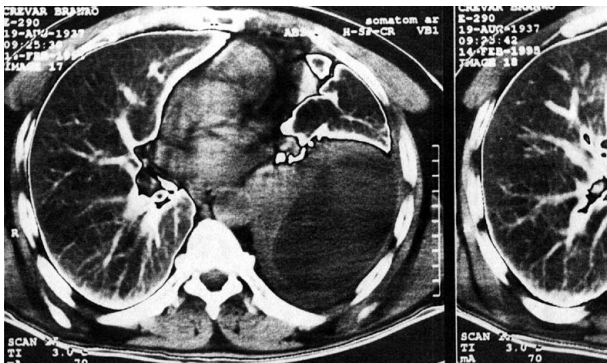
емпијем плеуре је препознат пре хируршке операције – дијагноза карцинома поставља се пре лечења, током или после лечења емпијема плеуре; у овом случају операционо поље је потенцијално контаминисано.

У последњих пет година, у Институту за плућне болести у Београду код четири болесника урађена је пнеумонектомија којој је претходио емпијем плеуре. Сложеност преоперационе припреме, операциони поступак и постоперациони ток предмет су приказа ова четири болесника, од којих код првог болесника емпијем плеуре није препознат пре хируршке операције, док је код осталих препознат и лечен.

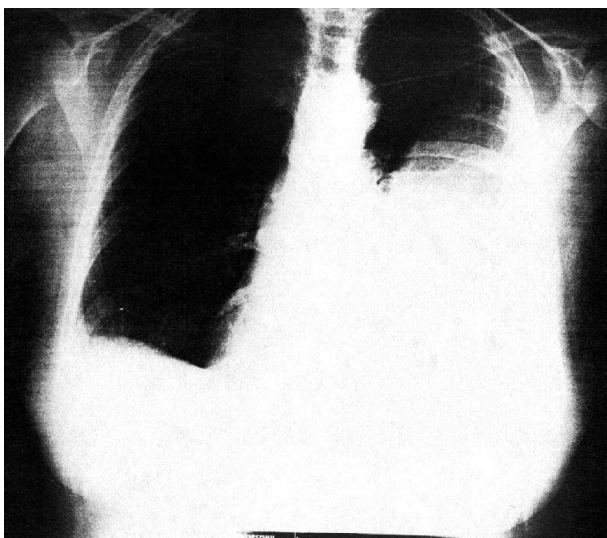
Приказ болесника

Први болесник. Мушкарац, стар 58 година. Анамнестички: инфаркт миокарда пре две године; две недеље пре пријема у болницу болови у грудима лево, повишена температура тела (до 38,5°C), искашљавање оскудног слузаво-гнојног садржаја, губитак масе тела, око 6 килограма за мање од месец дана. Због радиографски констатованог плеурног излива лево, амбулантно примењена парентерална антибиотска терапија током две недеље, без радиографског побољшања.

При пријему у болницу: афебрилан; рендгенографија грудног коша: нехомогена инфилтрација на граници VI сегмента и горњег режња лево, уз знаке плеурног излива. Дан после пријема у болницу пункцијом плеуре добијен серозан, лако замућен садржај, без малигних ћелија, бактерио-



СЛИКА 1.
FIGURE 1.



СЛИКА 2.
FIGURE 2.

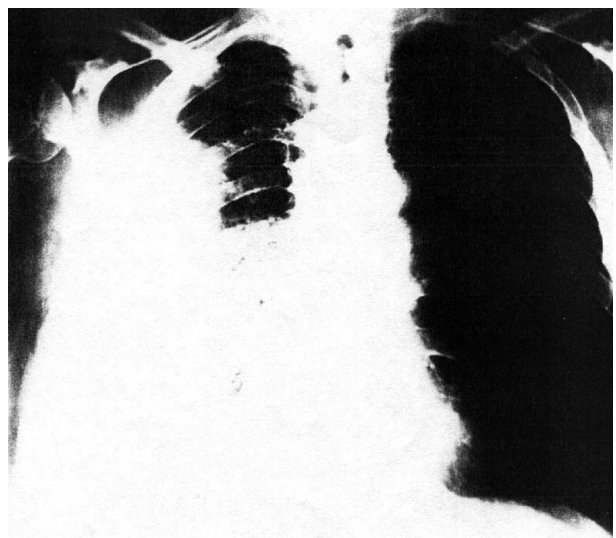
лошки стерилан. Десет дана касније, налаз бронхоскопијом: тумор у левом главном бронхију на 2 cm од централне карине. Хистопатолошки налаз: сквамозелулни карцином с орожавањем, добро до умерено диферентован. Компјутеризована томографија грудног коша: ограничена колекција течности у задње-доњем делу левог хемиторакса, с потиснутим, делом кондензованим плућем у том делу (Слика 1). Хируршка операција (месец и по дана после пријема у болницу): плеуре дифузно срасле, у задњем делу одвајање екстраплеурно, али се ипак на једном месту улази у ограничену колекцију гноја, која није у контакту с централно локализованим тумором у хилусу плућа. Следи декорткација плеуре, затим типична екстраперикардна пнеумонектомија са систематском лимфаденектомијом. Обилно испирање раствором антисептичног средства. Постоперациони ток: емпијем плеуре (бактериолошке културе стерилне), без знакова бронхоплеурне фистуле, саниран понављаним пункцијама уз примену антибиотских лекова локално и парентерално. Хистопатолошки налаз операционог материјала: сквамозелулни карцином с орожавањем, умерено диферентован, T2N1M0; инфламисане цистичне бронхиектазије, акутна апсцедирајућа пнеумонија. Без адјувантне терапије.

Други болесник. Жена, стара 64 године; шест месеци пре пријема у болницу: губитак масе тела (око 10 килограма), пробаци у грудима, повремено хемоптизије. Налаз при амбулантној бронхоскопији: бронх за лингулу оптурисан тумором. Хистопатолошки налаз: карцином великих ћелија. Није лечена.

При пријему у болницу: афебрилна, лако диспнојична; рендгенографија грудног коша: хидроерична сенка у задње-доњем делу левог хемиторакса (Слика 2). Плеурна пункција: гној. Лечење спроведено дренажом грудног коша у трајању од две недеље. Хируршка операција: плеуре дифузно срасле, без знакова инфекције. Стандардна пнеумонектомија. Хистопатолошки налаз операционог материјала: сквамозелулни карцином с орожавањем, T3N1M0. Постоперациони ток: нормалан. Адјувантна терапија: зрачна.

Трећи болесник. Мушкарац, стар 49 година, новооткривени болесник од дијабетеса мелитуса, на терапији инсулином, а због примарне хипотиреозе на терапији тиворалом. Прележао енцефалитис у детињству, брадипсихичан. Два месеца пре пријема у болницу под антитуберкулозним лековима због радиографских промена у десном плућу.

При пријему у болницу: афебрилан, доброг општег стања; рендгенографија грудног коша: хомогена засенченост у средњем и доњем делу десног хемиторакса (Слика 3). Пле-



СЛИКА 3.
FIGURE 3.

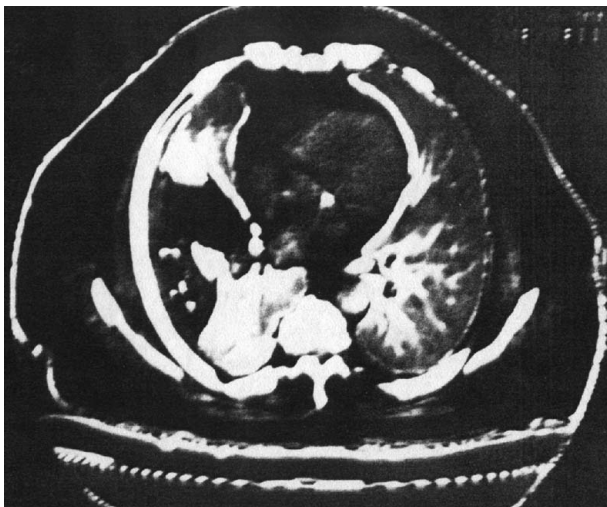
урном пункцијом добијен гној, почета аспирациона дренажа десног хемиторакса. После месец дана дренаже рендгенски налаз знатно побољшан. Плеурни садржај: бактериолошке културе стерилне; бронхоскопија: тумор у бронху за средњи режањ. Хистопатолошки налаз: сквамозелулни карцином, умерено диферентован. Компјутеризована томографија грудног коша (Слика 4): без инвазије у крвне судове ни у перикард. Лечење настављено плеурним пункцијама. Рендгенски налаз 5,5 месеци после пријема у болницу: умерено изражене прираслице, уз инфилтрацију у пределу десног хилуса. Хируршка операција (6 месеци после пријема у болницу): дифузне адхезије, задебљана плеура, али без знакова инфекције. Стандардна десна пнеумонектомија. Хистопатолошки налаз: сквамозелулни карцином, T2N1M0. Постоперациони ток: емпијем плеуре, с мањом бронхоплеурном фистулом која је санирана продуженом дренажом. Отпуштен из болнице у добром општем стању, долази на контролне прегледе.

Четири болесник. Мушкарац, стар 37 година. Осам месеци пре пријема у болницу: малаксалост, губитак у маси тела, хемоптизије, промуклост. Није лечен.

При пријему у болницу: очуваног општег стања; рендгенографија грудног коша: масивна инфилтрација у левом плућу, а после 7 дана појава екскавације. Бронхоскопија: вулнерабилна слузница у пределу бронха за лингулу. Хистопатолошки налаз: специфични грануломатозни бронхитис. После 10 дана настаје хидропнеумоторакс (Слика 5), па је примењена дренажа грудног коша у трајању од 40 дана. Рендгенографски налаз после дренаже знатно побољшан. Перкутана биопсија: сквамозелулни карцином. Компјутеризована томографија грудног коша: нема инвазије крвних судова (Слика 6). Хируршка операција: локално напредовали процес, инфилтрација перикарда, али без знакова инфекције у плеурном простору. Проширена, интраперикардна пнеумонектомија. Хистопатолошки налаз: сквамозелулни карцином, умерено диферентован, T4N1M0. Постоперациони ток нормалан.

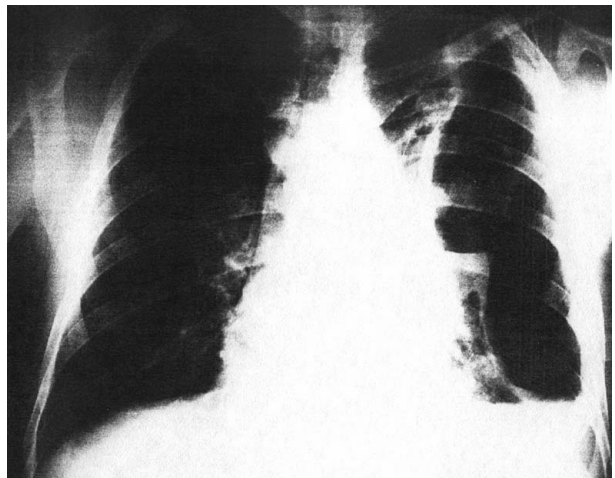
ДИСКУСИЈА

Заједничка одлика приказаних болесника је хируршка интервенција у претходно контаминисаном простору плеуре. Основна разлика између болесника је у томе што је хируршка операција извршена на непосредно контаминисаном операционом пољу само код првог болесника, док је код осталих урађена после санирања инфекције у плеурном простору.

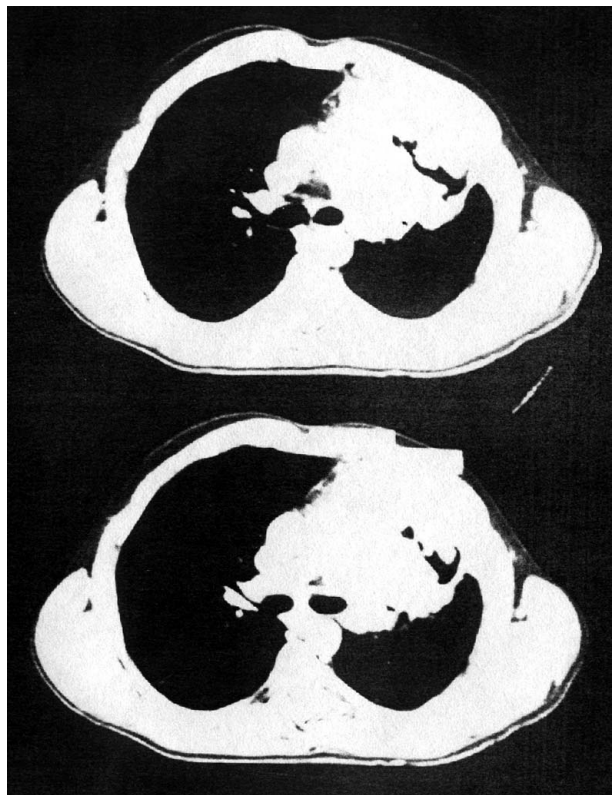


СЛИКА 4.
FIGURE 4.

Поставља се питање да ли је и код првог болесника било могуће открити емпијем плеуре пре хируршке операције. И код овог болесника компјутеризована томографија грудног коша указивала је на ограничене колекције течности у задње-доњем делу левог хемиторакса, али пункцијом плеуре није добијен гнојав садржај, већ мања количина неинфицираног садржаја. На основу бронхоскопског аспекта централног карцинома и радиографског налаза локализоване колекције течности испуњене неинфицираним садржајем, на шта је указивала и компјутеризована томографија, закључено је да је реч о пратећем ограниченом изливу, тако да пре хируршке операције није урађена дренажа плеурног простора. Тек при тора-



СЛИКА 5.
FIGURE 5.



СЛИКА 6.
FIGURE 6.

котомији постаје јасно да се шупљина видљива на компјутеризованој томографији у ствари састоји од више преграђених колекција, испуњених садржајем различитог састава. Наиме, иако је одвајање плућа од зида грудног коша извршено највећим делом екстраплеурно (управо због постојеће колекције течности), ипак се при крају одвајања плућа „ушло” у једну праву емпијемску шупљину, која није била у контакту с тумором, већ периферно, између задњег зида грудног коша и медијастинума. Анализа оперативног материјала показала је да је био у питању локализовани емпијем плеуре, услед апсцедирајуће пнеумоније, на терену цистичних бронхиектазија, дистално од тумора. Иако је шупљина била испуњена фетидним гнојним садржајем, пре хируршке интервенције није било клиничких знакова инфекције. Релативно миран постоперациони ток, продужен услед појаве емпијема, без знакова фистуле, вероватно је последица примене антибиотске терапије пре хируршке операције: из плеурног садржаја нису изоловане патогене бактерије.

Друга приказана болесница потврђује да је конзервативним начином лечења, у овом случају дренажом, могуће потпуно облитерисати, а у знатној мери и стерилисати плеурни простор: у овом случају за то је било потребно око два месеца. При ослобађању плућа, делом интраплеурно, делом екстраплеурно, није се наишло ни на какве знаке инфекције, а једине секвеле емпијема плеуре биле су умерено изражене прираслице.

Код трећег приказаног болесника није било већих тешкоћа у вези с дијагностиком и лечењем емпијема плеуре: дијагноза је постављена одмах после пријема у болницу, а лечење почето дренажом. Код овог болесника постојала је могућност да се превиди карцином бронха, јер после реекспанзије плућа и уклањања колекције течности из плеурног простора, није било јасних радиографских знакова тумора плућа. Примена доктрине да се код емпијема плеуре учини бронхоскопија и без јасних радиографских знакова патолошких промена у плућима, разлог је да је и код овог болесника откривен карцином бронха.

Динамика радиографског налаза била је најизраженија код четвртог болесника, одређивањем врсте и трајања терапије, у овом случају продужене дренаже грудног коша. Код овог болесника и емпијем плеуре и карцином били су правовремено откривени. И поред хистолошког налаза грануломатозног бронхитиса, што упућује на дијагнозу туберкулозе, инсистирало се на допунској дијагностици, тако да је тек после перкутане биопсије постављена дијагноза карцинома. Једина дилема је била: да ли хируршки интервенисати код локално напредовалог карцинома на терену претходне инфекције? Пресудан за одлуку у том смислу био је налаз компјутеризоване томографије грудног коша, који је јасно указао да велики крвни судови нису захваћени тумором. Код овог болесника ресекција плућа је била технички најсложенија: приступ и интраперикардно збрињавање крвних судова били су могући тек после пресецања глав-

ног бронха, али је учињена ресекција до у здраво ткиво, како на бронху, тако и на крвним судовима.

Код три последња болесника основни проблем је време које је потребно за санирање инфекције плеуре, имајући у виду истовремено малигну болест. Правилна процена у том смислу посебно је важна уколико је степен локалне проширености тумора такав да је изводљива само пнеумонектомија. Ово тим прешто је пнеумонектомија у инфицираној средини с малим изгледима на успех, како у погледу трајања, тако и у погледу квалитета живота. Осим тога, уз инфекцију није могуће применити ни хемиотерапију, ни зрачну терапију. Санирање клиничких знакова инфекције уз радиографски налаз облитерисаног плеурног простора, услов су за хируршку операцију.

У вези с хируршким оперативним поступком ваља нагласити да пнеумонектомије, на терену претходне инфекције, неопходно захтевају обилно испирање грудног коша раствором повидон-јодида. У постоперационом току неопходне су понављане пункције плеуре, у циљу превенције, и локалне примене антибиотских лекова.

Овакав приступ омогућио је да код другог и четвртог болесника постоперациони ток буде нормалан, без знакова инфекције и продуженог боравка у болници. Код првог болесника, после хируршке интервенције настао је емпијем плеуре, који је потпуно саниран понављаним пункцијама, уз парентералну антибиотску терапију. Нешто продужен постоперациони ток био је једино код трећег болесника с дијабетесом мелитусом, код кога је мања бронхоплеурна фистула санирана продуженом дренажом.

ЗАКЉУЧАК

Емпијем плеуре, као прва манифестација карцинома бронха, не искључује увек хируршко лечење. Штавише, уколико је локална проширеност процеса таквог степена да је изводљива једино пнеумонектомија, а опште стање болесника дозвољава хируршко лечење, неопходно је санирати инфекцију, уколико је то могуће, постићи облитерацију плеурног простора и учинити хируршку операцију. Овакав став заснован је на чињеници да је и код оваквих болесника могуће хируршки интервенисати без тежих постоперационих компликација, као и да је могуће применити постоперациону адјувантну терапију.

У случају пнеумонектомије после емпијема плеуре неопходно је применити неки од поступака заштите линије шави бронха (интеркостални флап, перикардни флап или плеуризаацију).

Од пресудног значаја за исход лечења је, осим преоперационе припреме, превенција инфекције после хируршке операције: адекватна комбинована примена антибиотских лекова за парентералну и локалну, интраплеурну примену. Независно од изгледа плеурног садржаја, чак и без клиничких знакова инфекције, потребан је бактериолошки преглед и антибиотграм садржаја пунктата плеуре у раном постоперационом току.

PNEUMONECTOMY DUE TO BRONCHUS CARCINOMA AFTER PLEURAL EMPYEMA

D. SUBOTITSH, D. MANDARITSH, N. ATANASIJADIS, LJ. ANDRITSH

Centre of thoracal Surgery, Institute of Lung Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Pneumonectomy is a lung resection that is associated with significantly higher operative mortality and morbidity than lobectomy. Beside classical causes of operative morbidity, such as respiratory and cardiovascular, the most important cause of postoperative complications is bronchopleural fistula. This complication occurs in 5 to 10 percents of patients with pneumonectomy, in some series up to 15 percents before introducing mechanical bronchial suture. The risk of the occurrence of this complication is increased in patients undergoing pneumonectomy after previous infection in the pleural space. Not so frequently, surgeons are faced with the necessity of performing pneumonectomy after pleural empyema as the first manifestation of the bronchus carcinoma.

Over the last 5 years, in the the Institute of Lung Diseases, 4 patients underwent pneumonectomy afer pleural empye-

ma. The preoperative assessment, operative procedure and postoperative problems are the subject of this paper. Unlike the last three patients, in the first patient, pleural empyema was not recognized preoperatively.

Based on the outcome of the treatment of the presented patients, we can conclude that pleural empyema, as the first manifestation of the bronchus carcinoma, does not necessarily exclude surgical treatment. Such a statement is based on the fact that, even in these patients, it is possible to achieve postoperative course without significant morbidity and with a possibility to perform various forms of adjuvant therapy.

Key words: Lung cancer, pleural empyema, resection. (SRP ARH CELOK LEK).

ЛИТЕРАТУРА

1. Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. Ann Thorac Surg 1989;48:33-7.
2. Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe JE. Current morbidity, mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. Ann Thorac Surg 1992;54:387-91.
3. Okada M, Yamagishi H, Satake S et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119:814-9.
4. Darteville P, Macchiarini P. Techniques of pneumonectomy. Sleeve pneumonectomy. Chest Surg Clin N Am 1999;9:407-17.
5. Deslauriers J, Jacques LF. Sleeve pneumonectomy. Chest Surg Clin N Am 1995;5:297-313.
6. Arnold PG, Pairolero PC. Intrathoracic muscle flaps: an account of their use in the management of 100 consecutive patients. Ann Surg 1990;211: 656-62.

DRAGAN SUBOTIĆ
11 000 Beograd, Karnedžijeva 3

Рукопис је достављен уредништву 17. V 2001. године

ПРИМАРНА БИЛИЈАРНА ЦИРОЗА

Бранка ФИЛИПОВИЋ¹, Мирослав ОПРИЋ², Анка МИЛИЧИЋ¹,
Светлана ПАРАНОС¹

1. Одељење за алергологију и клиничку имунологију Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса”, Београд; 2. Одељење за клиничку патологију Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Примарна билијарна цироза је хронично запаљење јетре с холестазом, које се одликује променама на интрахепатичним жучним каналићима у раним стадијумима и на паренхиму јетре када је већ болест напредовала. Обољење постепено прогредује у клиничку слику билијарне цирозе. Примарна билијарна цироза првенствено захвата особе женског пола свих раса и социјалног статуса, старости између 35 и 60 година. Наша болесница, жена старости 78 година, хоспитализована је ради лечења хипертрофичне кардиомиопатије. У току рутинског испитивања лабораторијских анализа, регистровани су знаци холестазе: високи нивои алкалне фосфатазе и гама-глутамил-трансферазе, комбиновани с тромбоцитопенијом, вероватно аутоимунског порекла. У серуму је утврђена хиперхолестеролемија (7,8 mmol/L), удружена с нормалним нивоима триглицерида. Главно дијагностичко мерило за примарну билијарну цирозу био је висок титар антимиохондријских антитела у серуму, који је код наше болеснице износио 1:640. Лек избора у терапији примарне билијарне цирозе јесте урсоедеоксихолна киселина, који смо применили код наше болеснице. Наша болесница с примарном билијарном цирозом интересантна је због коморбидитета с обољењем срца, које је прикривало обољење јетре.

Кључне речи: примарна билијарна цироза, антимиохондријска антитела. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Примарна билијарна цироза, односно хронични не-супуративни деструкциони холангитис, јесте хронично, прогресивно запаљење јетре с холестазом, које представља најиспољенији синдром једног мултисистемског обољења. Ово обољење захвата интерлобуларне и жучне каналиће септума у виду грануломатозног деструкционог холангитиса, који на крају прогредује у цирозу [1]. Обољење се јавља 6 до 10 пута чешће код жена него код мушкараца, најчешће између 35. и 60. године. Епидемиолошке студије у Енглеској су утврдиле годишњу инциденцију од 5,8–10,6 на милион становника, а у Сједињеним Америчким Државама се годишње региструје 10 000 оболелих особа, уз стопу морталитета око 4,1 на милион становника [2]. Јавља се самостално или у склопу неког другог аутоимунског обољења: склеродермије, Хашимотовог тиреоидитиса, реуматоидног артритиса, системског еритемског лупуса или улцерозног колитиса [3, 4]. Свраб коже необјашњене природе, повишена алкална фосфатаза, блага хиперхолестеролемија чести су у раној фази болести и неретко погрешно протумачени или превиђени.

Приказ болесника

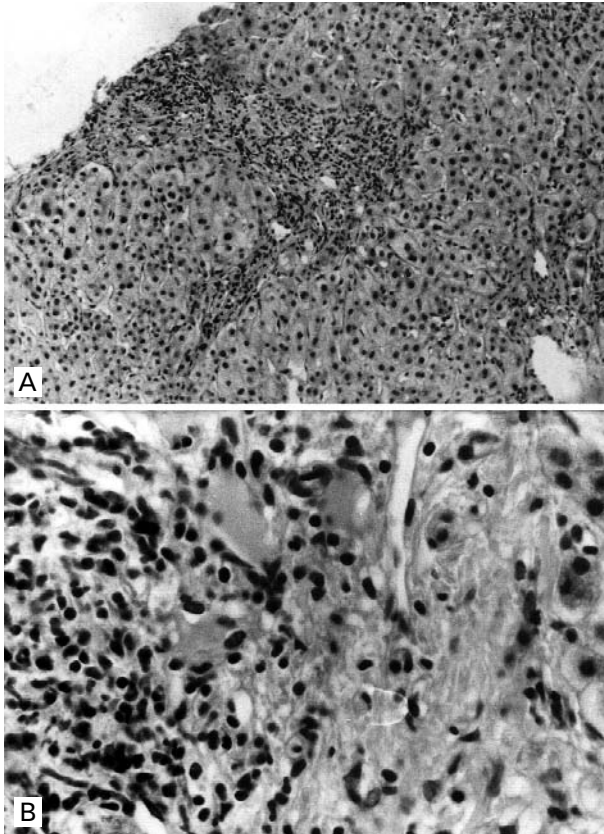
Болесница, стара 78 година, примљена је у КБЦ „Бежанијска коса” под клиничком сликом декомпензоване кардиомиопатије. Од главних тегоба наводи гушење, изражену малаксалост и општу слабост, замарање при физичком напрезању и отоке ногу, што је почело месец дана пре пријема у болницу. Болесница више од 10 година болује од артеријске хипертензије.

Приликом пријема у болницу, болесница је астеничне грађе, ортопноична, жућкасто пребојене коже и видљивих слузница. Аускултаторно: над десним плућним крилом нечујан дисајни шум од средњих плућних поља до база, а лево базално, ослабљен дисајни шум, уз обилан налаз касно-

инспиријумских пукота. Рад срца аритмичан, фреквенције око 140/min, уз груб систолни ејекциони шум над прекордијумом, с пунктуом максимумом над аортним ушћем; нормотензивна. Јетра се палира за око 10 cm испод десног ребарног лука, без спленомегалије. На потколеницама тестаста едеми. У електрокардиограму: знаци фибрилације преткомора с апсолутном аритмијом комора, фреквенције око 150/min, комплекси QS од V₁ до V₄, уз знаке хипертрофије и систолног оптерећења леве коморе.

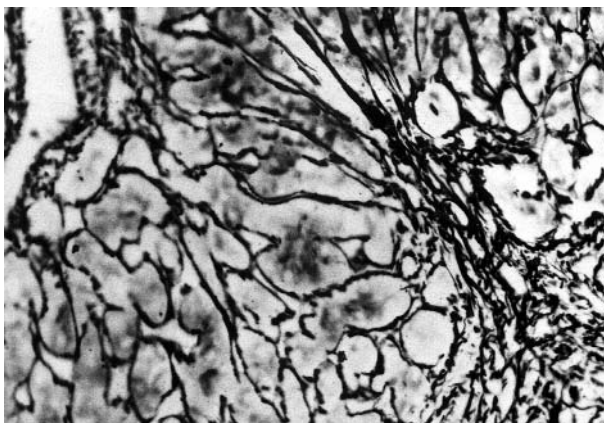
У основним лабораторијским анализама: тромбоцитопенија ранга 70–105 × 10³, без промена у броју еритроцита и леукоцита, уз благу конјуговану хипербилирубинемију (46,8 μmol/L пре терапије, и 19,5 μmol/L после терапије). У серуму: знатно високи нивои ензима холестазе (алкална фосфатаза: 845–1023 mmol/L; GT: 250–263 mmol/L), уз слабо изражене знаке некрозе ћелија јетре (AST: 70–84 U/L и ALT: 42–56 U/L). Електрофорезом протеина утврђена блага хипоалбуминемија, уз лаку хиперглобулинемију, преважно фракције гама и глобулинске фракције P. У липидограму је регистрована само хиперхолестеролемија (7,8 mmol/L), без промене у концентрацији триглицерида. Маркери хепатотропних вируса нису откривени, а коагулациони профил је био у границама референтних опсега. У седименту урина знаци уринарне инфекције изазване грам-негативним бактеријама (*E. coli*). На рендгенограму грудног коша уочава се излив у простор плеуре, десно, до предњег окрајка IV ребра, и хипостатска бронхопнеумонија, десно, паракардијално. Сенка срца миопатске конфигурације. Ехокардиографским прегледом нађени су знаци концентричне хипертрофије миокарда леве коморе и плућне хипертензије (48 mmHg), умерено тешка стеноза аортног ушћа и снижена ејекциона фракција (66 посто). На ултрасонографском прегледу трбуха запажена је хепатомегалија (170 mm), знаци калкулозе жучне кесе, без дилатације интрахепатичних и екстрахепатичних жучних путева, без спленомегалије (величина слезине 115 × 60 mm). Наведени налаз је потврђен прегледом абдомена компјутеризованом томографијом, чиме је искључена неоплазма јетре и панкреаса. Езофагодуоденоскопски налаз указује на дис-

тални езофагитис првог степена, каскадни желудац и хронични гастродуоденитис, без знакова компресије и неопроcesa на Фатеровој папили. Због тромбоцитопеније урађена је стернална пункција и добијен је нормалан налаз лозе мегакариоцита. Због упорне тромбоцитопеније, налаза жучних путева ултразвуком и повишених ензима холестазе



СЛИКА 1. а) Грађа јетре нарушена, портни простори инфилтрисани лимфоцитима и ретким хистиоцитима с разарањем ламина јетре. Хепатоцити показују знаке регенерације. (Хематоксилин-еозин, 200×); б) Увећан претходни приказ (HE, 400×).

FIGURE 1. a) Destruction of the liver tissue, portal areas are infiltrated by lymphocytes and rare histiocytes with apparently destroyed hepatic lamination. Some of hepatocytes are presenting signs of regeneration (Hematoxylin and eosin staining, 200×); b) Enlarged view of the previous description (HE, 400×).



СЛИКА 2. Ретикулинска мрежа нарушена пољем колапсне фиброзе (бојење на ретикулин, 400×).

FIGURE 2. The reticulin network is destructed by the field of collapsed fibrosis, (Reticulin staining, 400×).

обављене су имунолошке анализе. Утврђен је висок титар антимиохондријских антитела (1:640), без антинуклеарних антитела (методом индиректне имунофлуоресценције) у серуму, криоглобулина, реуматогног фактора, имунских комплекса (методом полиетилен-гликол) и антинеутрофилних антитела цитоплазме.

Дијагноза примарне билијарне цирозе хистолошки је потврђена слепом перкутаном биопсијом јетре (Слике 1 и 2). У току хоспитализације почета је терапија примарне билијарне цирозе урсоедексихолном киселином и мањим дозама кортикостероидних лекова, уз пероралну надокнаду витамина AD (хепатопротективно) и одређеним хигијенско-дијететским режимом. Због знакова декомпензоване кардиомиопатије болесница је додатно лечена интензивном диуретском терапијом, инхибиторима ACE, коронарним дилататорима, антиаритмицима, антибиотицима. После примењене терапије настаје субјективно побољшање и пораст броја тромбоцита ($120 \times 10^3/L$).

ДИСКУСИЈА

Описана болесница с примарном билијарном цирозом, стара 78 година, неуобичајена је због три чињенице: релативно касног животног доба у коме је болест откривена, дугог асимптомског периода и изостанка коморбидитета с неком другом аутоимунском болешћу. С друге стране, знаци глобалног попуштања рада срца, кардијална хепатомегалија и калкулоза жучне кесе прикривали су основну болест.

Према нама доступним подацима из литературе обољење је претежно код особа женског пола, између 35 и 60 година живота [1], мада су описани и болесници старији од 65 година [5]. Према истим ауторима, дијагноза примарне билијарне цирозе после 65. године живота носи са собом и већу опасност од бржег развоја цирозе јетре и краћег интервала између постављене дијагнозе и леталног исхода [5, 6]. Примарна билијарна цироза се често открива у току других аутоимунских обољења, као што су: Сјогренов синдром, морбус Рејно, саркоидоза [3, 7]. Кихл (Kiechl) и сарадници [8], у свом приказу 43-годишње болеснице, описују удруженост примарне билијарне цирозе с миастенијом гравис, тврдећи да постоји облигатна повезаност оба обољења. Код наше болеснице постоје декомпензована хипертрофична кардиомиопатија и плућна хипертензија, чији су симптоми, бар у почетку, највероватније прикривали пресимптомски стадијум болести.

Примарна билијарна цироза одликује се повишеном концентрацијом алкалне фосфатазе, гама-глутамил-фосфатазе, 5-нуклеотидазе и леуцин-аминопептидазе у серуму. Главно дијагностичко мерило за примарну билијарну цирозу јесте налаз антимиохондријских антитела (АМА, титар већи од 1:40) у серуму, са специфичношћу за антиген M_2 унутрашње мембране митохондрија хепатоцита [9]. Берг и његови сарадници су у серуму особа оболелих од примарне билијарне цирозе открили још неколико специфичних антимиохондријских антитела, и то антитела специфична за антиген M_4 и антитела специфична за антиген M_8 , а 1984. године откривена су и антитела специфична за антиген M_9 која су позитивна у раним стадијумима примарне билијарне цирозе и код око 50 посто рођака оболелих од примарне билијар-

не цирозе који не поседују антитела специфична за антиген M_2 [10, 11]. На основу специфичности антитела, болесници се класификују у три велике групе. Прва група поседује само антитела специфична за M_2 и прогноза њиховог обољења је најбоља. Друга група, која поседује антитела специфична за антигене M_2 и M_8 , с лошијом је прогнозом, док је трећа група, с антителима у серуму специфичним за антигене M_4 и M_8 , с најлошијом прогнозом обољења. Код извесног броја болесника у серуму не налазимо позитиван титар антитела специфичних за антиген M_2 , али се може установити значајан титар антиглаткомишћних антитела, уз негативан налаз антинуклеарних антитела [12]. Антинуклеарна антитела су иначе клинички значајна за дијагнозу примарне билијарне цирозе код око 30 посто болесника. Већи проценат позитивности се среће код болесника с екстрахепатичним манифестацијама примарне билијарне цирозе, као што су синдром сика (*sicca*), дифузна склеродермија. Нивои АМА код наше болеснице били су значајно повишени (1:640), али нисмо регистровали антинуклеарна антитела, што је корелисало с изостанком екстрахепатичних манифестација.

Групу аутоантитела значајних за дијагностику примарне билијарне цирозе чине и аутоантитела против пируват-дехидрогеназног комплекса унутрашње мембране митохондрија, и то на субјединицу E_2 [13], чиме се евентуално може објаснити да је молекуларна „мимикрија” један од имунопатогенетских механизма у примарној билијарној цирози. У настанку обољења битну улогу играју бактериолошки фактори који обухватају појаву облика *R. E. coli* у столицама и већу учесталост уринарних инфекција изазваних грам-негативним бактеријама [14], као што је случај и код наше болеснице. У липидограму код око 60–70 посто болесника описана је изразита хиперхолестеролемија, без промена у концентрацији триглицерида (слично као код наше болеснице), као и појава у серуму ненормалног липопротеина алфа и икс (који највероватније бива уграђен у мембрану лимфоцита Т и „задужен” је за њихове цитотоксичне ефекте).

У постављању дијагнозе примарне билијарне цирозе многобројни дијагностички поступци (ултрасонографија и компјутеризована томографија абдомена, ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија, лапароскопија) играју улогу у искључивању секундарних узрока билијарне цирозе, док патохистолошки преглед ткива јетре служи само као метод за верификацију дијагнозе. Иако не постоји специфич-

на терапија за примарну билијарну цирозу, примена урсоедоксихолне киселине према нама доступним подацима [15] доводи до делимичног побољшања клиничке слике, али се први терапијски ефекти уочавају тек 6 месеци од почетка примене терапије. Бројни покушаји примене кортикостероидних лекова као основне терапије нису се показали ефикасним, јер само тренутно делују ка смањењу степена инфламације паренхиме јетре, али не спречавају развој цирозе. Најважнији терапијски поступак јесте ортотопска трансплантација јетре код које је учесталост рецидива врло мала [16].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Čvorić M. Primarna bilijarna ciroza. U: Teodorović J (Ured). Gastroenterologija. III deo. Excelsior, Beograd 1999;312-7.
2. Jorge AD, Leuschner U. Primary biliary cirrhosis. Aetiology, diagnosis, clinical manifestations, treatment, mechanisms of action. 6th edition. Falk Foundation, Freiburg 2000.
3. Akimoto S, Ishikawa O, Takagi H, Miyachi Y. Immunological features of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) overlapping systemic sclerosis: a comparison with patients with PBC alone. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:897-901.
4. Koulentaki M, Koutroubakis IE, Petinaki E, Tzardi M, Oekonomaki H, Mouzas I et al. Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 1999 44:1953-6.
5. Newton JL, Jones DE, Metcalf JV, Park JB, Burt AD, Bassendine MF et al. Presentation and mortality of primary biliary cirrhosis in older patients. Age Ageing 2000;29:305-9.
6. Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, Nakanishi T, Kajiyama G, Parikh-Patel A et al. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. J Autoimmun 1999;13:171-82.
7. Maddrey WC. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. Associated disorders? N. Engl J. Med 1983;308:588-90.
8. Kiechl S, Kohlendorfer U, Willeit J, Pohl P, Vogel W. Myasthenia gravis and primary biliary cirrhosis. Common immunological features and rare coincidence. Acta Neurol Scand 1996;93:263-5.
9. Strassburg CP, Jaeckel E, Manns MP. Anti-mitochondrial antibodies and other immunological tests in primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:595-601.
10. Klein R, Berg PA. Organ specific antibodies against liver mitochondria in patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and their relatives. Hepatology 1984;4:750.
11. Klatskin G, Kantor FS. Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other disease. Ann Intern Med 1972;77:553.
12. Kitami N, Komada T, Ishii H, Shimizu H, Adachi H, Yamaguchi et al. Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Intern Med 1995 34:496-501.
13. Potter KN, Thomson RK, Hamblin A, Richards SD, Lindsay JG, Stevenson FK. Immunogenetic analysis reveals that epitope shifting occurs during B-cell affinity maturation in primary biliary cirrhosis. J Mol Biol 2001;306(1):37-46.
14. O'Donohue J, Workman MR, Rolando N, Yates M, Philpott-Howard JW. Urinary tract infections in primary biliary cirrhosis and other chronic liver diseases Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:743-46.
15. Ikeda T, Sato C, Noguchi O, Kobayashi F, Tozuka S, Sakamoto S et al. Improvement of peripheral blood lymphocyte subsets in primary biliary cirrhosis after ursodeoxycholic acid therapy. J Gastroenterol Hepatol 1996;11:366-72.
16. Nozaki H. Experimental study on the effect of ursodeoxycholic acid in liver transplantation. J Jpn Surg Soc 1992;93:1481-8.

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: REPORT

B. FILIPOVITSH¹, M. OPRITSH², A. MILICHITSH¹, S. PARANOS¹

1. Department of Alergology and Clinical Immunology, Bezhanijnska Kosa Clinical and Hospital Centre, Belgrade

2. Department of Clinical Pathology, Bezhanijnska Kosa Clinical and Hospital Centre, Belgrade

Chronic non-suppurative destructive cholangitis, the so-called primary biliary cirrhosis, is characterised by changes, which occur in intrahepatic bile ducts in early stages and in hepatic parenchyma as the disease progresses. The disease gradually evolves into the full-blown picture of biliary cirrhosis. Primary biliary cirrhosis predominantly affects women between 35 and 60 years of age in all social classes and in all races. Our patient was a woman, old 78 years old who admitted for treatment of hypertrophic cardiomyopathy. During the routine laboratory exploration, signs of cholestasis were noted: higher values of alkaline phosphatase and gamma glutamyl transferase, combined with low level of platelets, probably of autoimmune origin. Hypercholesterolaemia (7.8 mmol/L) associated with normal values of triglycerides was observed. The main criterion for establishing the diagnosis of primary biliary cirrhosis was the titer of antimitochondrial antibodies in the serum, which was 1:640. At the same time, she had a urinary infection, caused by *Escheri-*

chia coli, which confirmed possible relationship between primary biliary cirrhosis and occurrence of some Gram negative bacteria, reported elsewhere. On the other hand, biopsy of the liver was just an auxiliary method, serving for the confirmation of diagnosis. Ursodeoxycholic acid was used as the main drug in the therapy of primary biliary cirrhosis. This case of primary biliary cirrhosis is a worth report because of the comorbidity with cardiac symptoms, which were covering symptoms of hepatic disorder.

Key words: Primary biliary cirrhosis, antimitochondrial antibodies. (SRP ARH CELOK LEK).

BRANKA FILIPOVIĆ

11000 Beograd, Janka Veselinovića 21

Tel.: 011-4445279

e-mail: branka_filipovic@yahoo.com

ЕХИНОКОКОЗА СРЦА

Бранислава ИВАНОВИЋ-КРСТИЋ¹, Димитра КАЛИМАНОВСКА-ОШТРИЋ¹,
Босиљка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ¹, Драгана ЈОВАНОВИЋ², Предраг ПЕТРОВИЋ¹,
Даница ЦВЕТКОВИЋ-МАТИЋ¹

1. Клиника за кардиологију Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Хидатидна болест срца је ретка. Цисте ехинококуса обично су локализоване у слободном зиду леве коморе срца, интервентрикулном септуму, зиду десне преткоморе, евентуално у перикарду. Код наше болеснице цисте ехинокока су локализоване у зиду десне коморе и преткоморе, на трикуспидној валвули, у левој преткомори и у перикарду. Болесница, стара 33 године, хоспитализована је због фебрилности, кашља и бола у грудима. Ехокардиографским прегледом нађена је велика циста у зиду десне коморе срца и више мањих циста око ње, као и више њих у зиду десне преткоморе. Листић трикуспидне валвуле био је промењен – од њега је полазила маса која је лепршала, а за коју је претпостављено да је испражњена ехинококна циста. Слична маса виђена је и у левој преткомори. Резултати серолошких тестова били су позитивни. Компјутеризованом томографијом откривена је маса циста у десном хилусу и у плућима. Од кардиохируршке интервенције се одустало због великог броја циста, чија би енуклеација могла да доведе до руптуре неке од циста, али је експлорацијом углавном потврђен ехокардиографски налаз. Медикаментна терапија албендазолом није дала задовољавајући резултат, јер је под терапијом настало ширење хидатидне болести у мозак, јетру, слезину и смртни исход.

Кључне речи: хидатидна болест, срце. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

У мање економски развијеним деловима света ехинококоза још увек представља здравствени проблем. Међутим, налаз ехинококних циста у срцу сасвим је редак [1, 2]. У економски развијеним земљама ехинококозе се срећу с учесталошћу од 0,5 посто. У ендемским подручјима фреквенција појављивања износи 2 посто [1].

У већини случајева ехинококне цисте виђају се појединачно, и то локализоване у миокарду слободног зида леве коморе или интервентрикулном септуму, евентуално у зиду десне преткоморе [2, 3]. Ређе се виђају цисте ехинокока у перикарду [4].

Код наше болеснице постојала је ехинококоза миокарда и перикарда. Особеност је представљала локализација ехинококних циста у миокарду десне коморе и преткоморе, на трикуспидној валвули и у перикарду.

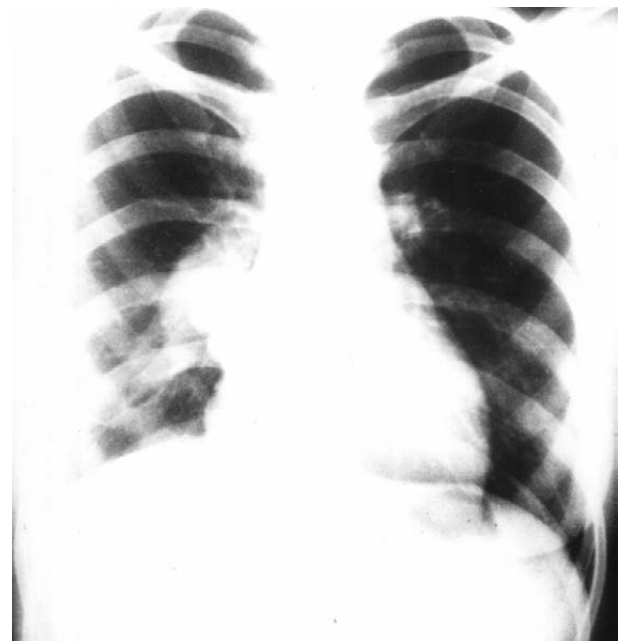
Приказ болеснице

Болесница, стара 33 године, из Чајетине, упућена је из Ужичке болнице у Институт за болести плућа и туберкулозу у Београду због упорног кашља, фебрилности и болова у левој половини грудног коша. Тегобе су се јавиле месец дана пре хоспитализације. У личној анамнези добијен је податак да јој је дванаест година раније урађена нефректомија десног бубрега због велике ехинококне цисте, али без постоперационог медикаментног лечења.

Објективним прегледом при пријему у болницу утврђено је да је болесница еуфебрилна, еупноична, без периферне лимфаденопатије. Вене врата неупадљиве. Над плућима нормалан дисајни шум. На срцу правилан рад срца, фреквенције 72/min, јасних тонова, без шума. Висина артеријског притиска 115/70 mmHg. Јетра се није палпирала, без перитибјалних едема.

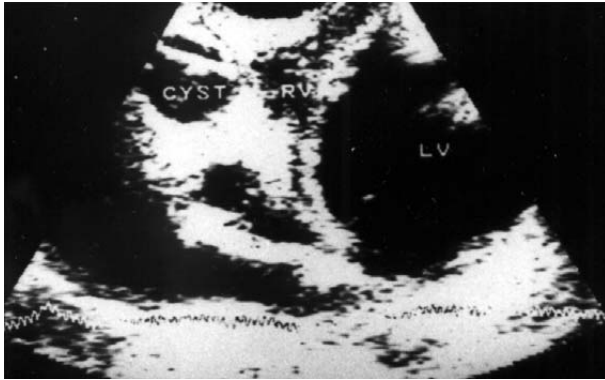
Лабораторијским анализама утврђена је убрзана седиментација крви (53 за први сат). Резултати серолошких те-

стова на ехинококус гранулозус позитивни у високом титру: индиректна имунофлуоресценција (1:160), инхибиција хемаглутинације (титар преко 3 200). У електрокардиограму, при пријему у болницу и током испитивања, синусни ритам, плитко негативни талси Т у одводима D2, D3, aVF. Рендгенографија грудног коша: срчана сенка нормалног облика, величине и положаја, с овалним засенчењем у пределу десног хилуса (Слика 1). Ехокардиографски преглед: велика циста, промера 5,8 × 4 cm у зиду десне коморе срца, као и више мањих циста поред ње (Слика 2). И у зиду десне преткоморе виђено је пет мањих циста. У десном



СЛИКА 1. Рендгенографија грудног коша: засенчење у пределу десног хилуса.

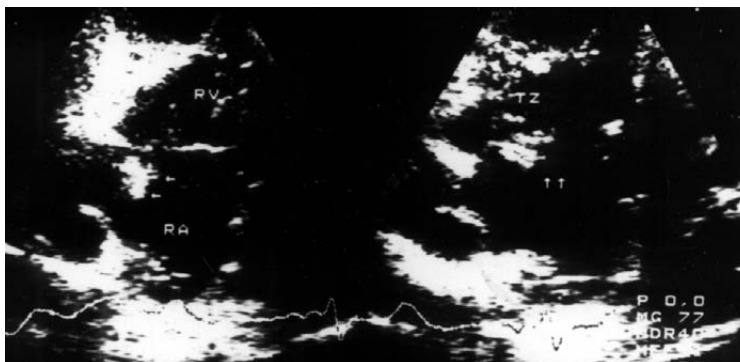
FIGURE 1. Chest X-ray: right hilar mass.



СЛИКА 2. Ехокардиографски налаз цисте у зиду десне коморе срца.

FIGURE 2. Echocardiographic picture of a cyst in the right ventricular wall.

срцу, с поласком од ушћа коронарног синуса, а везана за листић трикуспидне валвуле, страна маса која је лепршала попут перјанице, пратећи покрете трикуспидне валвуле (Слика 3). Маса сличних ехогенних својстава и у левој преткомори. Стекао се утисак да маса полази од крова леве преткоморе. Од трансезофагусне ехокардиографије се одустало због несарадње болеснице. Компјутеризованом томографијом торакса је у пројекцији десног хилуса уочена овална формација тумора, $2 \times 3 \times 4$ cm, јасно ограничена од околине, коефицијента апсорпције 38 HU (Слика 4). Непосредно испод описане промене у хило-постериорним деловима десног крила плућа виђено је више мањих овалних промена, истих радиографских својстава као промена у самом хилусу (Слика 5). У осталим деловима плућа нису виђене промене. На основу овог налаза претпостављено је да је реч о ехинококози десног хилуса с дисеминацијом у плућа, десно базално. Преглед абдомена ултразвуком: јетра нормалних димензија, хомогене грађе, без фокусних промена; холециста без конкремената, пан-



СЛИКА 3. Ехокардиографски налаз промене на трикуспидној валвули која одговара испражњеној ехинококној цисти.

FIGURE 3. Echocardiographic finding of tricuspid valve changes due to emptied hidatid cyst.

креас хомогене грађе, слезина нормалне величине и леви бубрег нормалних макроморфолошких својстава. На основу ехокардиографског налаза и налаза компјутеризоване томографије закључено је да је реч о ехинококози срца и плућа и болесница је, ради отклањања промена на срцу, преведена у Институт за кардиоваскуларне болести.

Код болеснице је операционим путем, после отварања перикарда, утврђена адхезија перикарда и епикарда. С прилично тешкоћа је учињена перикардиолиза и после ње експлорација срца, којом је потврђена енормна дисеминована ехинококоза срца. У зиду десне коморе срца откривена је циста величине јајета и четири мање цисте око ње, док су у зиду десне преткоморе откривене бројне цисте, од величине зрна грашка до величине зрна трешње. У простору перикарда, уз паријетални зид преткоморе, локализоване три цисте у низу, као и цисте уз горњу и доњу шупљу вену. Откривене су и цисте у перикарду, уз зид леве преткоморе, уз ушће плућних вена. С обзиром на дисеминовану ехинококозу у самом ткиву миокарда, односно перикарду, одлучено је да се операција сведи само на експлорацију, с обзиром на немогућност успостављања кардиопулмоналног бајпаса, као и немогућност енуклеације толиког броја циста (15) различите величине.

Настављено је медикаментно лечење албендазолом почето пре операције, два пута 400 mg дневно, 28 дана, укупно шест циклуса, с паузом од четрнаест дана између два циклуса. Међутим, од пороцие је добијен податак да се код болеснице после шест месеци јавила левострана хемиплегија, да су утврђене цисте ехинококуса у јетри и слезини. Смртни исход је наступио десет месеци после хоспитализације у Институту.

Дискусија

Хидатидна болест је типична болест ендемских подручја у која се убрајају Аргентина, Уругвај, Нови Зеланд, Грчка, поједина подручја Северне Африке. Домаћин ехинокока гранулозуса је пас, а човек је прелазни домаћин случајним уносом фецеса пса. У тан-

ДИСКУСИЈА

Хидатидна болест је типична болест ендемских подручја у која се убрајају Аргентина, Уругвај, Нови Зеланд, Грчка, поједина подручја Северне Африке. Домаћин ехинокока гранулозуса је пас, а човек је прелазни домаћин случајним уносом фецеса пса. У тан-



СЛИКА 4. Налаз компјутеризованом томографијом цистичне формације у средњем медијастинуму.

FIGURE 4. CT: cystic lesion in midmediastinum.



СЛИКА 5. Налаз компјутеризованом томографијом цистичних промена у десном плућном крилу.

FIGURE 5. CT: cystic lesions in the apical part of the right lung.

ком цреву човека (или домаћих животиња) из јајашца се излегу ембриони, који се крвотоком вене порте разносе до јетре и плућа, у којима је паразит најчешће смештен. Мањи ембриони пролазе плућну баријеру и прелазе у велики крвоток, доспевајући до других органа, нпр. срца и централног нервног система. Из ембриона се развија примарна циста ехинокока, која се увећава, а облик јој одређује грађа органа у којем се развија. Цисту чини опна од два слоја: спољњег, од полупропусне хитинске мембране и унутрашњег, герминативног листа опне, из којег израстају сколекси. Циста је испуњена бистром хидатидном течностима и најчешће је солитарна, знатно ређе мултилокусна, само у једном или у више органа.

Споменуто је да се цисте ехинокока веома ретко налазе и у срцу. Пошто се наша земља не убраја у ендемска подручја, а ни у економски развијене земље, може се претпоставити да је учесталост оболевања срца од ехинококозе између 0,5 посто (што је појава у развијеним земаљама) и 2 посто (колико се виђа у ендемским подручјима). Наглашено је да су цисте локализоване у срцу најчешће солитарне и смештене у миокарду интервентрикулног септума и слободног зида леве коморе. Описани су ретки појединачни случајеви циста локализованих у зиду десне коморе [5]. Такође, као посебан раритет, описане су цисте локализоване на трикуспидној валвули [6]. Нешто је чешћа локализација циста у перикарду [4].

Код наше болеснице је реч о дифузној ехинококози срца: велика циста и више мањих налазило се у зиду десне коморе и десне преткоморе. Могло се претпоставити да промене на листићу трикуспидне валвуле и крову леве преткоморе одговарају испражњеним цистама. Остале цисте су локализоване у перикардном простору, око десне и леве преткоморе. Цисте локализоване у перикарду, око горње шупље вене и плућних вена нису узроковале хемодинамске поремећаје само захваљујући томе што су биле мале величине.

Појава симптома зависи од локализације, величине и интегритета цисте. По правилу, цисте ехинокока у срцу су асимптомске и представљају случајан налаз. Појава бола је типична за руптуру цисте или њено ширење у простор перикарда [7]. Цисте локализоване у зиду десне преткоморе могу узроковати хемодинамске поремећаје еквивалентне синдрому горње шупље вене или трикуспидној стенози. Цисте локализоване у перикарду, уз излазни тракт десне коморе, могу довести до опструкције излазног тракта ове шупљине [8]. У најтежим случајевима, код болесника с цистама ехинокока у срцу, може се јавити колапс крвотока услед компресије и опструкције у некој од структура срца или судова или услед руптуре цисте [6].

Симптоми код наше болеснице последица су секундарне инфекције неке од циста, која је излечена још у Ужичкој болници антибиотским средствима, а бол у левој половини грудног коша може се објаснити великим бројем циста у перикарду.

Дијагностика хидатидне болести срца лака је када постоји податак о цистама у другим органима (јетри, плућима). У случају наше болеснице постојао је податак о ранијој нефректомији због велике ехинокок-

не цисте десног бубрега. Дијагностички изазов представља изолована хидатидоза срца, која се јавља изузетно ретко [9]. У тим околностима користан је податак о месту пребивалишта и контакту с домаћим животињама – псима, овцама.

Налаз еозинофилије представља нискоспецифичан дијагностички показатељ. Он није постојао код наше болеснице. Нешто већу, али не и пресудну улогу игра резултат Казони-Ботеријевог кожног теста с ехинококним антигеном. Мањи значај резултата овог теста заснива се на високом броју лажно позитивних и лажно негативних резултата. Далеко су поузданији резултати серолошких тестова фиксације комплемента и имунофлуоресценције, који су били позитивни код наше болеснице [10].

Електрокардиографске промене немају већи дијагностички значај. Оне могу одражавати локализацију циста. Цисте локализоване у слободном зиду леве коморе срца могу узроковати промене таласа Т и смањену волтажу комплекса QRS. За разлику од њих, цисте локализоване у интервентрикулном септуму могу узроковати блок десне гране и атриовентрикуларне блокове различитог степена [11]. Електрокардиографске промене регистроване код наше болеснице могле су да представљају последицу циста у миокарду, али и у перикарду.

Рендгенографијом грудног коша може се открити ненормалност у облику и величини сенке срца, а савим ретко и лобулна маса уз зид леве коморе срца. У случају наше болеснице, упркос великој цисти у зиду десне коморе, сенка срца је била нормалног облика, величине и положаја.

Методи избора у дијагностици ехинококозе срца јесу трансторакална и трансезофагусна ехокардиографија, компјутеризована томографија и магнетска резонанција [12–14].

Дијагностика циста ултразвуком није тешка. Заснива се на налазу јасно ограничених округлих или овалних структура, с простором без еха. За цисте ехинокока типична је појава мултилокуларности. Међутим, познато је да, понекад, у случају циста локализованих у срцу, ехолуцентност и очекивана мултилокуларност могу изостати. Срце својим кинетичким притиском може деловати да се циста не повећава знатно и да садржај течности у њој буде мали, а сколекси могу дати слику солидне масе. Биринциоглу и сарадници [13] су описали грешку у дијагнози када је ехинококна циста у десној преткомори срца оглашена миксомом. Но, упркос томе, ултразвук је метод коме се даје предност у дијагностици ехинококозе срца, јер је налаз компјутеризованом томографијом ограничен на један анатомски пресек и не обезбеђује морфолошку анализу и детекцију малих лезија. Тиме се објашњавају грешке оглашавања перикардних циста прираслицима. У случају наше болеснице велика циста у зиду десне коморе срца оглашена је цистом локализованом у десном хилусу. Грешка је настала због чињенице да су цисте ехинокока у медијастинуму чешће од циста локализованих интраперикардно, а поготово у миокарду [15]. Остале цисте нису визуализоване због мале величине.

Постоје извесна ограничења у дијагностици ехинококозе срца магнетском резонанцијом. Упркос коришћењу више анатомских пресека, ни овај метод не испуњава услове за дијагностику мултиплих циста које садрже мало течности, јер се оне крећу при свакој контракцији срца и могу остати непрепознате [13].

На основу наведених могућности ехокардиографије, и ограничења компјутеризоване томографије и магнетске резонанције, предност је на страни дијагностике ултразвуком. Томе треба додати да је трансезофагусном ехокардиографијом могуће боље него другим методима визуализовати простор око плућних вена и горње шупље вене, као и интракавитарне масе.

У могуће компликације ехинококозе срца убрајају се дегенерација, калцификација или руптура циста. На срећу, руптуре циста су веома ретке. Када руптуришу цисте локализоване у перикарду, настаје перикардитис, који се може завршити тампонадом или последично констрикционим перикардитисом [1]. Руптура цисте у шупљине срца може узроковати системске или плућне емболије, зависно у које шупљине се циста празни [16, 17]. Руптуру циста локализованих у десним шупљинама срца може пратити појава плућне хипертензије услед емболизације плућног крвотока стотинама сколекса. Ослобађање хидатидне течности у крвотоку може изазвати анафилактичку реакцију на састојке протеина у цисти.

Ризик од потенцијално леталних компликација хидатидозе срца представља апсолутну индикацију за хируршко уклањање циста [18]. Међутим, кардиохируршка интервенција такође носи ризик од руптуре циста и расејавања садржаја у системски крвоток [19]. Посебан ризик представља велики број циста, чија је комплетна енуклеација не само повезана с ризиком од руптуре циста већ и од прекида – цепања зида танке десне и леве преткоморе срца, што би отежало и продужило компликовану интервенцију.

Медикаментно лечење дериватима бензимидазола (мебендазол и албендазол) пре хируршке операције и после ње, као и у иноперабилним случајевима, не даје апсолутно задовољавајући резултат [20]. Тачније, овај вид лечења не обезбеђује апсолутну превенцију тежих компликација. Нажалост, то се десило и у случају наше болеснице.

Овим приказом указано је на могућу, али ретку локализацију циста ехинококуса у зиду десне коморе срца, преткоморе, трикуспидној валвули и простору перикарда око читавог срца. Истовремено је показано да ехокардиографија игра непроцењиву улогу у дијагностици овог облика хидатидне болести, као и да медикаментно лечење не обезбеђује превенцију фаталних компликација, већ да хируршко отклања-

ње циста представља прави терапијски приступ. Треба имати у виду да је код наше болеснице дуготрајно медикаментно лечење после прве хируршке интервенције могло да доведе до излечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Inglesias LF, Zabala Y, Morales M, Marcos G, Gonzales Eguaras M, Vega J et al. Pericarditis secondary to the rupture of a hydatid cyst. *Rev Esp Cardiol* 1999;52(2):135-8.
2. Erenturk S, Kocazeybek B, Oner A, Sonmez B. Cardiac hydatid cyst in left ventricle. *Acta Chir Belg* 1998;98(4):164-5.
3. Kammoun S, Frikha I, Fourati K, Fendri S, Benyoussef S, Sahnoun Y et al. Hydatid cyst of the heart located in the ventricular septum. *Can J Cardiol* 2000;16(7):921-4.
4. Rein R, Niggemann B, Runge M. Echinococcosis of the heart. *Herz* 1996;21(3):192-7.
5. Laglera S, Garcia-Enguita MA, Martinez-Gutierrez F, Ortega JP, Gutierrez-Rodriguez A, Urieta A. A case of cardiac hydatidosis. *Br J Anaesth* 1997;79(5):671-3.
6. Oliver JM, Sotillo JF, Dominguez FJ. Two dimensional echocardiographic features of echinococcosis of the heart and great blood vessels. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1988; 78: 327-31.
7. Urbanyi B, Rieckmann C, Hellberg K, Krakau M, Leibau G, Mayer A et al. Myocardial echinococcosis with perforation into the pericardium. *J Cardiovasc Surg* 1991;32(4):534-8.
8. Ng AF, Olak J. Pericardial cyst causing right ventricular outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg* 1997;63(4):1147-8.
9. Gomez-Aldaravi GR, Otero CE, Chorro GFJ, Munoz GJ, Losada A, Lopez V. Cardiac cysts. A case of isolated cardiac hydatidosis. *Rev Esp Cardiol* 1999;52(5):355-8.
10. Benis A, Chraïbi S, Noureddine M, Bannani-Smires C, Soulamy S, Chraïbi N. Imaging in cardiac hydatid cyst. Apropos of a case. *Ann Cardiol Angeiol* 1996;45(3):132-5.
11. Barnard PM, MacGregor LA, Weich HF. Primary echinococcus cyst of the heart. A case report. *S Afr Med J* 1989;76(6):275-7.
12. Vander Salm TJ. Unusual primary tumors of the heart. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000;12(2):89-100;
13. Birincioglu CL, Bardakci H, Kucuker SA, Ulus AT, Arda K, Yamak B et al. A clinical dilemma: cardiac and pericardial echinococcosis. *Ann Thorac Surg* 1999;68(4):1290-4.
14. Pasaoglu I, Dogan R, Pasaoglu E, Tokgozoglu L. Surgical treatment of giant hydatid cyst of the left ventricle and diagnosis value of magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Surg* 1994;2(1):114-6.
15. El Abbassi Skalli A, El Amraoui F, Chikhaoui N, Kadiri R. Hydatid cyst of the mediastinum: 2 cases. *J Radiol* 2000;81(2):154-7.
16. Strillou I, Rabaud C, Bischoff N, Preiss MA, May T, Canton P. Complication of cardiac hydatid cyst. 2 cases. *Presse Med* 1997;26(25):192-4.
17. Keil W, Pankratz H, Szabados A, Baur C. Sudden death caused by an arterial hydatid embolism. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;122(10):293-6.
18. Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12(5):730-7.
19. Kardaras F, Kardara D, Tselikos D, Tsoukas A, Exadactylos N, Anagnostopoulou M et al. Fifteen year surveillance of echinococcal heart disease from a referral hospital in Greece. *Eur Heart J* 1996;17(8):1265-70.
20. Turgut M, Benli K, Eryilmaz M. Secondary multiple intra-cranial hydatid cysts caused by intracerebral embolism of cardiac echinococcosis: an exceptional case of hydatidosis. Case report. *J Neurosurg* 1997;86:714-8.

BRANISLAVA IVANOVIĆ-KRSTIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 8
Tel.: 3617-777, lok. 3260

CARDIAC ECHINOCOCCOSIS

B. IVANOVITSH-KRSTITSH¹, D. KALIMANOVSKA-OSTRITSH¹, B. VUJISITSH-TESHITSH¹,
D. JOVANOVITSH², P. PETROVITSH¹, D. CVETKOVITSH-MATITSH¹

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

Cardiac hydatid disease is rare. We report on an uncommon hydatid cyst localized in the right ventricular wall, right atrial wall tricuspid valve, left atrium and pericard. A 33-year-old woman was treated for cough, fever and chest pain. Cardiac echocardiographic examination revealed a round tumour (5.8 × 4 cm) in the right ventricular free wall and two smaller cysts behind that tumour. There were cysts in right atrial wall and tricuspidal valve as well. Serologic tests for hydatidosis

were positive. Computed tomography finding was consistent with diagnosis of hydatid cyst in lungs and right hilar part. Surgical treatment was rejected due to great risk of cardiac perforation. Medical treatment with albendazole was unsuccessful and the patient died due to systemic hydatid involvement of the lungs, liver and central nervous system.

Key words: Hydatid disease, heart. (SRP ARH CELOK LEK)

ВЕСТИ

САСТАНАК ПЕДИЈАТРИЈСКЕ СЕКЦИЈЕ
СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА

Поводом прославе 130 година од оснивања Српског лекарског друштва, Дом здравља „Стари град“, у сарадњи са Секретаријатом за здравство града Београда, организовао је састанак Педијатријске секције Српског лекарског друштва дана 27. априла. 2002. у свечаној сали Секретаријата Скупштине града. Овај састанак је у свом програму обухватио неколико актуелних тема из свакодневне праксе педијатара у раду на заштити здравља предшколске деце и младог нараштаја уопште.

Доктор Светлана Јанковић, специјалист социјалне медицине из Градског завода за заштиту здравља, у свом реферату „Квалитет података са систематских прегледа школске деце“, а на основу примера из сопственог искуства, указала је на потребу критичког тумачења ових података у погледу тачности, комплетности и ажурности, ради утврђивања њихове поузданости и доношења валидних закључака.

Епидемиолог из исте установе, др Томислав Радуловић, у реферату „Достигнућа у имунопрофилактици деце“ упознао је присутне с резултатима у освајању вакцина против појединих болести односно појединих серолошких група узрочника ових болести, као и с перспективом њихове примене у нашим условима (вакцина против пнеумокока, вакцина против појединих серотипова менингокока, вакцина против *Haemophilus influenzae*, тип В и др.). Напори за добијање вакцине против пнеумокока актуелизовани су у последње време због његове све израженије резистенције на антибиотске лекове. Производња вакцина последњих деценија технологијом тзв. генетског инжењерства пружа неслушене могућности за добијање практично свих вакцина, било да су анатоксичне (токсоидне), инактивисане или живе.

Доктор Гордана Тамбуровска, специјалист социјалне медицине из Градског завода за заштиту здравља, у свом излагању

насловљеном „Повређивање у децем узрасту као здравствени проблем“, говорила је о учесталости, распрострањености, социјалним и медицинским аспектима повређивања деце, као и о могућностима непосредне околине и друштва за предупређивање ризика од настанка ове појаве.

Нарочиту пажњу бројног аудиторијума побудила су излагања „Наркоманија у младих“ Ламбета Ђорђевијевића, инспектора Одељења за борбу против наркоманије градског МУП, и „Путеви дроге“ др Мирјане Радовановић, педијатра Дома здравља „Стари град“. Кроз нашу земљу пролази једна од најзначајнијих магистрала на путу дроге за Европу, а наркоманија се „запатила“, као што је то био случај с алкохолом и дуваном. Најтрагичније је, при томе, што се консументи разних психоактивних супстанција регрутују првенствено међу припадницима младе генерације. Марихуана, најдоступнија и најраспрострањенија забрањена биљка узгаја се, суши и пуши широм Србије! Присутни педијатри су, не само из професијских разлога већ и као родитељи, били запрепашћени и забринуте бројношћу зависника дрога у Београду: њима је марихуана представљала само почетни корак, увод у коришћење много погубнијих природних или синтетских средстава која делују на нервни систем и доводе до промена у психичкој и соматској сфери — депресори централног нервног система (опијум, хероин, морфин), стимуланси (кокаин, амфетамин) и халуциногене дроге (ЛСД, мескалин и др.).

Овај користан и добро организован скуп завршен је рефератом др Биљане Алексић из Дома здравља „Стари град“: „Породица и адолесценција“. Велики број питања, упућен на крају поднетих излагања, сведочи о интересовању које је побудила тематика састанка Педијатријске секције Српског лекарског друштва.

С. Л.

ДИЈАГНОСТИКА И ТЕРАПИЈА БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ КОД СТАРИЈИХ ОСОБА

Марија МИТИЋ-МИЛИКИЋ, Србољуб СЕКУЛИЋ, Миодраг ВУКЧЕВИЋ
Институт за плућне болести и туберкулозу Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Дијагностика бронхијалне астме код старијих особа отежана је јер је болест ређе праћена атопијом, судећи по резултатима кожных тестова, порасту нивоа имуноглобулина Е, повећаној еозинофилији и резултатима провокационих тестова. Бронхијалној астми, дијагностикованој први пут код старије особе, често претходе хронични бронхитис или емфизем плућа. С обзиром да неки болесници од хроничне опструкционе болести плућа такође испољавају делимичну реверзибилност опструкције дисајних путева, а старије особе с бронхијалном астмом ограничену реверзибилност, разликовање ових болести може да буде отежано. Ипак, дијагностика бронхијалне астме код старијих особа треба првенствено да се заснива на патофизиолошком обележју реверзибилности опструкције дисајних путева. Савремене смернице за терапију бронхијалне астме представљају препоруке за лечење ове болести у свим животним добима. Међутим, због специфичности бронхијалне астме код старијих особа предложене су извесне модификације у оквиру важећих смерница за лечење бронхијалне астме. Ове модификације се односе на све четири компоненте терапије бронхијалне астме: едукацију болесника, надгледање болесника, превенцију егзацербације болести и фармакотерапију. Старије особе обично теже прихватају сарадњу због чега је неопходно уложити много више напора за правилну едукацију. Бележење симптома болести у виду вођења дневника често је ефикасан начин сузбијања болести код старијих особа. Превенција егзацербације болести подразумева следеће мере: избегавање провокационих фактора, вакцинацију, избегавање излагања диму дувана и друге специфичне мере. У лечењу се примењују сви принципи који важе за лечење ове болести код млађих особа, уз одређене модификације које су неопходне због физиолошких промена услед старења и других честих стања и болести овога доба.

Кључне речи: бронхијална астма, старије особе. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Дијагностика

Код особа старих преко 65 година бронхијална астма испољава посебне одлике на које треба да се обрати пажња у току дијагностике и надгледања болесника. Ове особености се односе на клиничке симптоме и знаке, на алерголошке тестове, као и на тестове функције плућа.

Подаци о симптомима (нападима гушења). Анамнеза код старијих особа с бронхијалном астмом ретко је типична, тј. с нападама гушења и периодима без симптома између напада. Стога се обично каже да нема типичног старијег болесника с бронхијалном астмом. Обично су то непушачи с релативно скорашњим почетком болести [1]. Напади гушења постоје, али је перцепција диспное умањена [2]. Међутим, код ове врсте болесника честа је мешовита симптоматологија, у којој су заједно с нападима бронхијалне астме и симптоми и знаци хроничног бронхитиса, а код знатног броја тешких болесника и трајна диспноја услед придруженог емфизема плућа. Кашаљ и свирање у грудима се погоршавају при инфекцијама дисајних органа вирусима.

Клинички преглед. Од велике је важности да лекар приликом прегледа болесника верификује напад бронхијалне астме. То није увек лако јер у клиничкој слици често постоје знаци и хроничног бронхитиса и емфизема плућа, односно хроничне опструкционе болести плућа.

Испитивање осетљивости на алергене. Испитивање преосетљивости на поједине алергене, на пример, кожни тестови, код старијих болесника с брон-

хијалном астмом нису од велике дијагностичке вредности, јер је учесталост позитивних резултата ових тестова мања него код млађих болесника. То се односи нарочито на преосетљивост према алергенима из спољашње средине, која је ретка код старијих особа. У погледу налаза алерголошких испитивања, ови болесници се могу сврстати у следеће три групе [3]: 1. болесници, код којих је болест од детињства, обично показују позитивне резултате кожных тестова, еозинофилију и повишен ниво имуноглобулина Е; 2. болесници с почетком болести пре 40. године живота показују позитивне резултате кожных тестова код 56 посто оболелих особа; 3. болесници с почетком болести после 65. године живота показују позитивне резултате кожных тестова у 20 посто случајева.

Испитивање алергијске инфламације. С обзиром да су старији болесници у погледу етиологије болести већином тзв. интринсик-случајеви, код којих се не могу идентификовати алергени из околине, други често неидентификовани чиниоци покрећу и одржавају алергијску инфламацију. Ослобађају се медијатори који подстичу инфламацију у дисајним путевима [4]. Ова инфламација реагује добро на терапију кортикостероидним лековима, али слабо на бронходилататорска средства.

Испитивање функције плућа. Код старијих особа с бронхијалном астмом, резултати тестова функције плућа у складу су с наведеним клиничким одликама. Спирометрија је први тест за испитивање функције плућа код болесника с израженим симптомима - зна-

цима болести, при чему је нарочито користан тест мерење форсираног експиријумског волумена ваздуха у секунди (FEV_1) као показатеља опструкционог поремећаја. Када се утврди такав поремећај, испитује се да ли је опструкција реверзибилна или није помоћу теста бронходилатације. Реверзибилност опструкције бронхија у тесту бронходилатације умањена је код старијих особа. Овај тест често показује да је опструкциони поремећај вентилације плућа једним делом иреверзибилан и после престанка напада. Када постоји нормалан спирографијски налаз, испитује се тзв. тест бронхоконстрикције, који је такође мање поуздан код старијих особа [5].

Мерење вршног протока ваздуха користи се нарочито за праћење дејства терапије.

Телесна импедансметрија. Овај метод испитивања функције плућа користи се нарочито код старијих особа које нису у стању да правилно изведу тест форсираног експиријума. Мерење отпора у дисајним путевима овим методом не захтева напор форсираног експиријума. Користи се и за испитивање реверзибилности бронхоопструкције, при чему се повећање кондуктансе дисајних путева за више од 40 посто после инхалације бронходилатационог лека сматра значајним.

Трансфер-шест. Смањен трансфер-фактор гасова у плућима код старије особе, уз то пушача дувана с опструкционим поремећајем вентилације плућа, указује више на емфизем плућа него на бронхијалну астму.

Сарадња болесника при извођењу тестова функције плућа мања је него код осталих испитаника, посебно када је реч о тестовима које болесник самостално изводи (ради праћења тока болести и дејства терапије), као што је примена мерача вршног протока (*peak flow-meter*) у кућним условима. Због тога је ефикасност активног учешћа болесника у процени стања и одређивању терапије код ових болесника мања него код млађих болесника, код којих се много успешније примењују програми едукације за процену степена тежине болести и регулисање терапије.

Диференцијална дијагностика. Најчешћи проблем у диференцијалној дијагностици бронхијалне

астме код старијих особа представља разликовање од хроничне опструкционе болести плућа. Понекад је ове болести немогуће раздвојити јер оне у старијем добу често иду заједно са сликом мешовитих клиничких промена и промена функције, нарочито код болесника с тежим степеном опструкционих поремећаја. Осим тога, постоји и низ других болести са сличним симптомима, као што је приказано у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Најчешће болести које могу да подражавају симптоме бронхијалне астме код старијих особа [6].

Звиждање	
Хронична опструктивна болест плућа	
Инсуфицијенција срца са застојем	
Ендобронхијска или ендотрахејска опструкција	
Тумори	
Постирадијациона стеноза	
Кашаљ	Диспноја
Хронична опструктивна болест плућа	Хронична опструктивна болест плућа
Бронхиектазије	Коронарна болест
Понављане аспирације	Плућна емболија
Трахеомалација	Тумори

Терапија

За терапију бронхијалне астме данас се препоручује лечење ове болести у свим животним добима, па тиме и код старијих особа [7–9]. Међутим, због физиолошких, психолошких и психосоцијалних промена које прате старије животно доба, а посебно због честих других болести, предложене су извесне модификације у оквиру важећих смерница за лечење бронхијалне астме. Ове модификације, које је предложила Радна група Америчког националног института за срце, плућа и крв, резултат су вишегодишњег проучавања бронхијалне астме код старијих особа [10]. Модификоване, тачније препоруке се односе на све четири компоненте терапије бронхијалне астме: едукацију, надгледање, превенцију егзацербације болести и фармакотерапију.

Едукација болесника. Спроводи се по свим принципима који важе за едукацију млађих особа. Међутим, приликом спровођења морају се узети у обзир следеће чињенице: 1. старије особе обично теже прихватају сарадњу због чега је неопходно уложити много више вештине да би се стекло поверење болесника; 2. правилна едукација болесника обухвата истовремену едукацију брачног друга болесника или неког од укућана; 3. у процесу едукације чешће треба користити различите техничке могућности (видео-пројекције, брошуре штампане крупним словима и сликама) и групне разговоре; 4. ваља посветити много више времена едукацији болесника за правилну примену лекова инхалационим путем. Веома је значајно имати у виду да старије особе обично тешко прихватају инхалациону терапију, не само због предубеђења већ често из објективних разлога (недовољно разумевање неопходних поступака инхалације, слабост руку, немогућност координације при активирању уређаја у инспиријуму, тремор руку, необјашњени страх и др.). Само упорношћу и разумевањем ових болесника могу се постићи добра едукација и правилна примена прописане терапије. Често је потребно применити додатке („спејсере“, коморе) или ручне инхалаторе који се активирају удисањем, а код неких болесника и небулизаторе да би се постигла адекватна примена лекова инхалационим путем. Када се спроведе правилна едукација за примену инхалационе терапије, остаје веома мали број болесника код којих се ни на који начин не могу применити лекови инхалационим путем, те се тада примењују перорално.

Надгледање шока болесника. Праћење врши сам болесник, у виду самоконтроле, и лекар приликом редовних прегледа болесника. Самоконтрола подразумева праћење клиничких симптома и знакова болести и функције плућа. Праћење симптома и знакова болести у виду вођења дневника често је делотворан начин сузбијања болести код старијих особа. Болесници добро едуковани да препознају симптоме, као што су гушење ноћу, кашаљ, одговор на примену бронходилатационих лекова, толеранцију на физички напор, могу путем уредно вођеног дневника да буду добри сарадници лекару у надгледању, односно надгледању тока болести. Постоје и недостаци ова-

квог начина праћења болести, а то су: отежана перцепција симптома болести код старијих особа, отежано разликовање симптома бронхијалне астме од симптома који потичу од других оболелих органа и система (пре свега кардиоваскуларног), и недостатак објективних показатеља тока болести. Стога је веома корисно едуковање болесника за мерење тзв. вршног експираторног протока ваздуха, посебно оних с отежаном перцепцијом симптома болести. Међутим, код неких болесника овај вид контролисања болести није могућ (неприхватање уређаја за мерење вршног протока ваздуха, неправилно мерење, немогућност извођења поступка мерења или неспособност правилног тумачења резултата) и тада је вођење дневника ефикаснији начин праћења тока болести. Лекарски контролни прегледи су обавезни сваких 3–6 месеци или чешће, зависно од тежине болести и процене лекара који лечи болесника.

Превенција егзацербације болести. То је веома значајна мера терапије. Она подразумева следеће мере: избегавање провокационих фактора, вакцинацију, избегавање излагања диму дувана и друге специфичне мере које спречавају или умањују утицај провокационих фактора за погоршање болести. Фактори егзацербације болести су бројни. Међутим, код старијих особа излагање инхалационим алергенима је ређи узрок, док су респирационе инфекције, пре свега вирусне, најчешћи узрок погоршања болести. Због тога је превенција инфекције или њено неодложно лечење прва мера превенције егзацербације бронхијалне астме код старијих особа. Имунизација, односно, вакцинација је обавезна. Имунизација против грипа се спроводи сваке године док се пнеумоккокна вакцина примењује једнократно, без ревакцинације. Болесници не треба да пуше дуван нити би требало да бораве у просторијама у којим су изложени удисању дима дувана. Остале мере превенције егзацербације су исте као и код млађих особа.

Фармакотерапија представља кључну терапију у сузбијању бронхијалне астме. Степенасти приступ у примени лекова, заснован на савременим смерницама за лечење бронхијалне астме у потпуности се примењује у лечењу и код старијих особа. Приликом процене терапије и одговора на примењену терапију треба ипак имати у виду да стабилно стање болести код старијих особа обично не подразумева и потпуно нормалну функцију плућа, чему се тежи код млађих особа. Код старијих особа чест је извесан степен иреверзибилних промена. Настојање да се постигне потпуна реверзибилност опструкције у дисајним путевима применом високих доза лекова повећава ризик од нежељених дејстава лекова. Због тога се код старијих особа чешће настоји постићи тзв. оптимално могуће побољшање, односно стабилно стање болести максимално дозвољеним дозама лекова.

У лечењу бронхијалне астме код старијих особа примењују се две групе лекова, тј. дуготрајни превентивни лекови и лекови за брзо отклањање симптома-знакова болести.

Дуготрајни превентивни лекови, антиинфламациони и бронходилатациони лекови, примењују се пре-

ма предложеним смерницама за степеност приступ у лечењу болести, односно за одржавање стабилног стања болести [7–9].

Код старијих особа, од антиинфламационих лекова примењују се кортикостероидни лекови, и то пре свега инхалационим путем. При дуготрајнијој употреби ових лекова, посебно у високим дозама, могу се знатно чешће него код млађих особа очекивати нежељена дејства. То значи да код старијих особа при дуготрајнијој употреби инхалационих кортикостероидних лекова, у дневној дози која је већа од 1000 *mcg*, могу настати, мада ретко, нежељена дејства, као што су: истањеност коже, остеопороза, супкапсулна катаракта, депресија и др. Ова дејства настају услед, мада мале, али ипак могуће ресорпције путем слuzнице уста и дисајних путева. Код болесника, код којих је неопходна дуготрајна примена системских кортикостероидних лекова, треба имати у виду да је клиренс лекова код старијих особа смањен и да нежељена дејства настају брже него код млађих особа. Стога је неопходно, у тим случајевима, редовно контролисати ове болеснике и примењивати најмање могуће дозе лекова. У случају дуготрајније употребе системских кортикостероидних средстава, или инхалационих у високим дозама, треба применити супституциону терапију: калцијум, у дози 1000–1500 *mg* дневно и витамин D, 400 јединица дневно. Ако се примењују системски кортикостероидни лекови, тада, осим наведене супституционе терапије, треба размотрити и могућност примене других лекова, као што су естрогени препарати, калцитонин и др. Иначе, процену одговора на примену кортикостероидних лекова треба вршити тек после 6–8 недеља правилне примене, а коначну оцену тек после 6 месеци. Кромолини као превентивни лекови примењују се код млађих особа и нема значајних резултата нити покушаја да се ови лекови користе у лечењу бронхијалне астме код старијих особа.

Бронходилататорска средства се примењују по правилу инхалационим путем, и то често у комбинацији бета-два-агонистима и антихолинергичким средствима. Пероралну примену бета-два-агонистима треба избегавати код свих особа с бронхијалном астмом, посебно код старијих особа. Нежељена дејства бета-два-агониста (поремећаји ритма рада срца, хипокалијемија, тремор мишића, хипоксемија и др.) настају чешће код старијих особа, чак и када се примењују инхалационим путем. Због тога је код ових болесника потребно чешће мерити нивое електролита у серуму и снимати електрокардиограм. Препарате теофилина, ако је то потребно, треба пажљиво примењивати јер је клиренс ових лекова код старијих особа смањен (често и због употребе других лекова), а осетљивост повећана и нежељена дејства чешћа.

Приликом примене свих до сада наведених лекова за дуготрајно лечење бронхијалне астме, уз поштовање степенастог приступа у лечењу болести по савременим ставовима, треба стално имати у виду и могућу интеракцију с другим лековима које болесници користе због придружених болести, као и дејство антиастматских лекова на друге болести.

У фази егзацербације болести терапија се примењује сразмерно тежини болести, уз опрезност од могућих нежељених дејстава лекова, али и повећану опасност од виталне угрожености болесника због животног доба и тежине напада. Хипоксемију треба увек веома добро кориговати оксигенотерапијом до сатурације хемоглобина кисеоником 92 посто или више, јер су код ових болесника чести и други облици хипоксије ткива.

Посебан проблем у лечењу бронхијалне астме код старијих особа представљају лекови који се због придружених болести примењују и могу утицати на ток бронхијалне астме. С друге стране, антиастматски лекови делују и на друге органе, односно на ток других болести.

Код старијих особа честе су кардиоваскуларне болести, затим глауком и артритис. Бетаблокаторски лекови, који се често прописују због артеријске хипертензије, коронарне болести, аритмије срца или глаукома, представљају ризик код болесника с бронхијалном астмом због могућег настанка акутног напада гушења. У принципу, ове лекове не треба примењивати код особа с бронхијалном астмом, а у случајевима када се бетаблокаторска средства морају користити, треба применити најселективније лекове, а у лечењу бронхијалне астме примењивати антихолинергијска средства. Старије особе такође често користе нестероидне антиинфламационе лекове, укључујући и препарате салицилата због кардиоваскуларних и реуматских обољења. Иако је утврђено да код малог броја старијих особа настају нагли и тешки напади гушења услед примене ових лекова (за разлику од млађих особа), ипак треба бити опрезан с њиховом применом и заменити их другим лековима. Старије особе често користе и диуретске лекове. Примена диуретских средстава и препарата бета-два-агониста може довести до знатне хипокалијемije и хипомагнезијемije због чега је потребно испитивати ниво ових електролита у серуму и по потреби спровести супституциону терапију. Посебно је значајно када ови болесници користе и препарате дигиталиса, јер је тада ризик од појаве аритмија срца већи. И примена антихистаминских средстава код старијих особа, када их користе због ринитиса или синуситиса, може изазвати нежељена дејства због појаве аритмија срца, посебно ако се истовремено користе диуретска средства или бета-два-агонисти. Последњих година веома често се примењују тзв. инхибитори АСЕ. Ови лекови могу изазвати кашаљ као нежељену појаву, који се може приписати погоршању бронхијалне астме. Неопходно је напоменути да старије особе често користе и антидепресивне лекове и да може настати интеракција ових лекова с кортикостероидним лековима, а такође и интеракција бета-два-агониста с инхибиторима моноаминооксидазе.

Из свега изложеног о терапији бронхијалне астме код старијих особа може се закључити да се у лечењу примењују сви принципи који важе за лечење ове болести код млађих особа, уз одређене модификације које су неопходне због физиолошких стања везаних за старење и других честих стања и болести. Само правилном проценом тежине болести, проценом укупног стања организма и поштовањем савремених ставова за лечење бронхијалне астме могу се постићи основни циљеви лечења бронхијалне астме код старијих особа: 1. одржавање оптималног нивоа физичке активности; и 2. побољшање квалитета живота. То укључује следеће елементе: оптималну функцију плућа, добро сузбијање симптома болести (смањење или уклањање ноћних гушења или кашља), превенцију егзацербације болести, препознавање и правилно лечење егзацербације болести (скраћивање хоспиталног лечења), редукцију лекова који се примењују за лечење придружених болести а могу утицати на ток бронхијалне астме, и лечење уз минимална нежељена дејства антиастматских лекова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sparrow D, O'Connor GT, Basner RC et al. Predictors of new onset of wheezing in middle-aged and older men: The normative aging study. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:367-71.
2. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-34.
3. Reed, CE. The role of allergy and airway inflammation. In: Barbee RA, Bloom JW (Eds). *Asthma in the Elderly*. Marcel Dekker, New York 1997;33-51.
4. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-57.
5. Connolly MJ, Kelly C, Walters EH, Hendrick DJ. An assessment of methacholine inhalation test in elderly asthmatics. *Age Aging* 1988;17:123-8.
6. Ahmed T, Krieger BP, Wanner A. Differential diagnosis of asthma in the elderly. In: Barbee RA, Bloom JW (Eds). *Asthma in the Elderly*. Marcel Dekker, New York 1997;93-120.
7. Bošnjak-Petrović V, Sekulić S, Mitić-Milikić M, Rebić P, Major-Zoričić Z, Nestorović B i sar. *Jugoslovenska inicijativa za astmu: Smernice za dijagnostikovanje i lečenje astme*. Medicina Moderna, Beograd 1998.
8. Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institute for Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication 1997;97:4051.
9. NHLBI/WHO Workshop report. Global Initiative for Asthma. Global Strategy of Asthma management and prevention. National Institute for Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication 1995;96:3659.
10. NEAPP Working Group Report: Consideration for diagnosis and managing asthma in the elderly. National Institute for Health. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication 1996;96:3662.

MARIJA MITIĆ-MILIKIĆ

Institut za plućne bolesti i tuberkulozu

Klinički centar Srbije

11000 Beograd, Višegradska 26/20

Tel.: 361-7777 / 34-91; 34-97

ЗНАЧАЈ МАГНЕТСКЕ РЕЗОНАНЦИЈЕ У ДИЈАГНОСТИЦИ И РАЗУМЕВАЊУ ПРИРОДЕ ПАТОЛОШКИХ ПРОМЕНА У МУЛТИПЛОЈ СКЛЕРОЗИ

Шарлота МЕСАРОШ, Јелена ДРУЛОВИЋ, Небојша СТОЈСАВЉЕВИЋ,
Звонимир ЛЕВИЋ

Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Мултипла склероза је хронично инфламационо и демјелинизационо обољење централног нервног система које одликује имунски посредовано мултифокусно оштећење мијелина. Конвенциона магнетска резонанција је суверен дијагностички метод у приказивању патолошких промена у мултиплој склерози. Велика сензитивност овог метода омогућава да се код 95 посто ових болесника на секвенцијама тзв. *T2-weighted (T2W)* и *proton density* региструју мултипле, фокусне хиперинтензивне зоне на предилекционим местима у централном нервном систему. Међутим, чињеница да се овакве промене на овај начин могу да открију и у другим обољењима централног нервног система наметнула је потребу за мерилима која би повећала специфичност налаза магнетске резонанције у мултиплој склерози. Хиперинтензивне зоне на секвенцији *T2W*, које нису хистопатолошки специфичне, врло слабо корелишу са степеном неуролошког дефицита код болесника од мултипле склерозе, за разлику од тзв. хроничних хипоинтензивних лезија („црне рупе”), које се виђају на секвенцији *T1W* и које представљају корелат губитка аксона. Чињеница да конвенциона магнетска резонанција није сензитивна за приказивање хистопатолошки доказаних промена, у наизглед нормалној белој маси мозга код болесника од мултипле склерозе, наметнула је потребу за развијањем допунских метода — преноса магнетизације (*magnetization transfer*) и магнетске резонантне спектроскопије. Ове нове технологије магнетске резонанције омогућиле су бољи увид у разјашњење природе промена у мозгу ових болесника. Наиме, оне су показале да губитак аксона, као корелат трајног неуролошког оштећења, није у вези само с фокусним хроничним хипоинтензивним лезијама на секвенцији *T1W*, већ је врло заступљен и у наизглед нормалној белој маси мозга болесника од мултипле склерозе.

Кључне речи: мултипла склероза, магнетска резонанција, пренос магнетизације, магнетска резонантна спектроскопија, губитак аксона. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

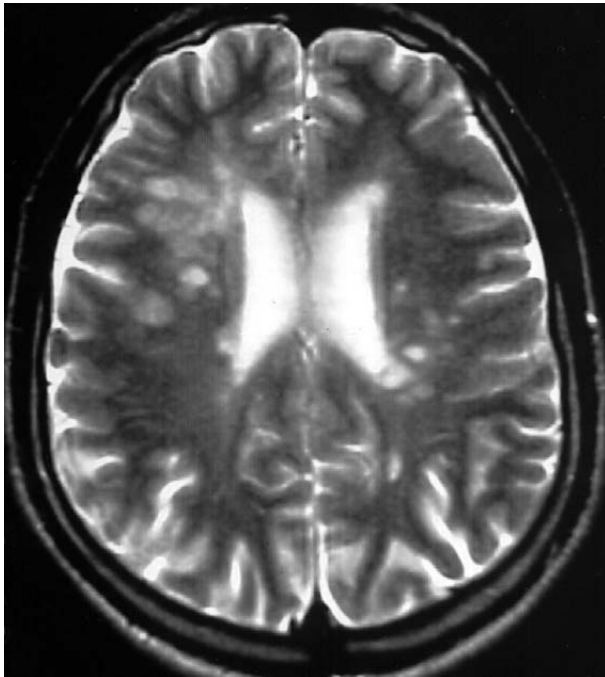
Мултипла склероза је хронично инфламационо и демјелинизационо обољење централног нервног система. Кључна патолошка својства мултипле склерозе су мултифокусне запаљењске промене и оштећење мијелина централног нервног система. Етиопатогенеза ове болести није коначно разјашњена, али бројни докази говоре у прилог претпоставци да је реч о *Th1* имунски посредованом обољењу, усмереном према аутоантигенима мијелина, олигодендроцитима, а могућно и немијелинским структурама.

Дијагностика је пре свега клиничка и подразумева поштовање два основна принципа – дисеминацију у времену и у простору. Испуњавањем ових услова поставља се дијагноза клинички сигурне мултипле склерозе. Међутим, актуелно су широко прихваћена мерила Позера (*Poser*) и сарадника [1], који осим клиничких укључују и тзв. „параклиничке” елементе, који се односе на налазе савремених дијагностичких метода, пре свега магнетске резонанције, евоцираних потенцијала и олигоклоних имуноглобулина G у ликвору. Значајна улога магнетске резонанције у дијагностици мултипле склерозе одавно је дефинисана, а с развојем нових технологија магнетске резонанције знатно су се продубила сазнања о природи патолошких промена које настају у централном нервном систему током болести.

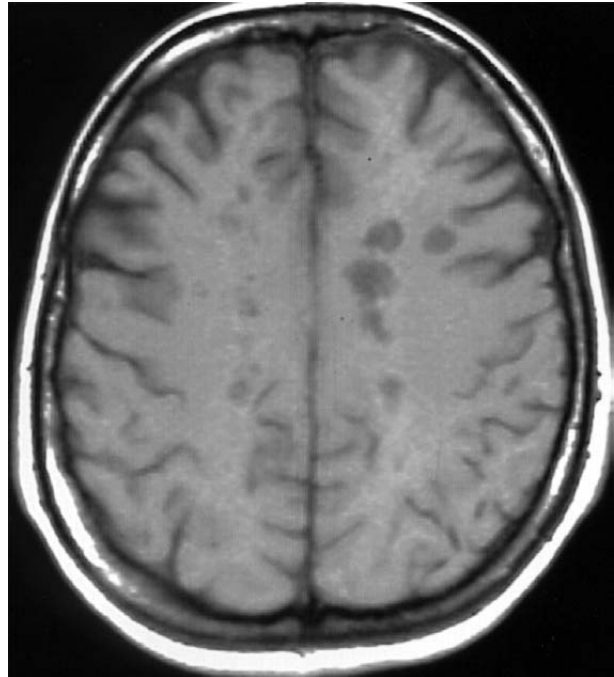
Конвенциона магнетска резонанција

Магнетска резонанција је најсензитивнији неурорадиолошки поступак за откривање лезија у централном нервном систему код болесника од мултипле склерозе, који се у дијагностици ове болести користи од 1981. године [2]. Овим методом се код болесника од мултипле склерозе откривају зоне повишеног интензитета сигнала (хиперинтензивне зоне) на секвенцијама „*T2-weighted*” (*T2W*) (Слика 1) и „*proton density*” (*PD*), чија су предилекциона места: перивентрикулна бела маса (најчешће око тела латералних комора, тригонума и окципиталних рогова), корпус калозум, дубока бела маса (укључујући и кортико-супкортексни прелаз) и инфратенторијумски региони мозга (мождано стабло и церебелум). Према хистопатолошким налазима, 5 посто плакова демјелинизације је локализовано у кортексу, али је откривање кортексних плакова помоћу магнетске резонанције мозга још увек отежано. Узрок томе је мала величина ових промена и слаб контраст између њих и околне сиве масе [3].

Хиперинтензивне зоне на секвенцији *T2W* мозга могу варирати у величини од неколико милиметара до више од једног центиметра у пречнику [4]. Оне су обично кружног или елипсастог облика, релативно добро ограничене, а могу садржавати и „хало”, који је мање хиперинтензиван, вероватно као последица



СЛИКА 1. Мултипле зоне повишеног интензитета сигнала, перивентрикулне и у дубокој белој маси на секвенцији $T2W$ магнетске резонанције мозга код болесника од мултипле склерозе.



СЛИКА 2. Хроничне хипоинтензивне лезије ("black holes") на секвенцији $T1W$ магнетске резонанције мозга код болесника од мултипле склерозе.

едема у акутној фази инфламације [5]. Осим тога, ове зоне могу бити и врло неправилног облика када је реч о конфлуентним лезијама, а ретке појединачне зоне могу бити толико велике да дају слику псеудотумора.

Око 10–20 посто хиперинтензивних зона секвенције $T2W$ могу се видети на секвенцији $T1$ као зоне сигнала ниског интензитета (хипоинтензивне лезије). У акутној фази болести ове су промене на секвенцији $T1$ вероватно последица едема с деstrukцијом ткива или без ње, и могу нестати после акутне фазе инфламације [6]. Много су значајније хроничне хипоинтензивне лезије $T1$, које представљају тзв. „црне рупе" (*black holes*), за које се сматра да су последица тешког оштећења ткива и губитка аксона [7, 8] (Слика 2).

Магнетска резонанција може да прикаже и промене у оптичким живцима, уколико се користи посебан поступак снимања (*fat-suppression sequences*) [9], што у рутинском раду није уобичајено, посебно с обзиром да је сензитивност визуелних евоцираних потенцијала у детекцији демиелинизације оптичких живаца једнака сензитивности магнетске резонанције [5].

Магнетска резонанција је суверен метод за откривање промена у кичменој мождини. На сагиталним снимцима, плакови демиелинизације се приказују као хиперинтензивне зоне на секвенцији $T2W$ и обично су изгледа цигарете, док се на аксијалним снимцима уочава њихов афинитет ка дорзалним колумнама кичмене мождине (Слика 3). Промене се откривају у средњим цервикалним регионима, много чешће него у тораксним и лумбосакралним, и обично не захватају више од два сегмента кичмене мождине [10].

Код болесника с клинички сигурном мултиплом склерозом, магнетска резонанција приказује промене



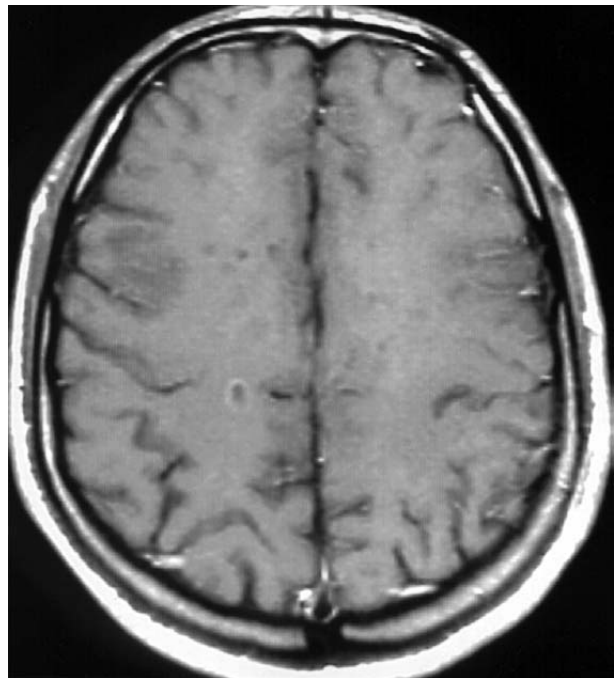
СЛИКА 3. Зона повишеног интензитета сигнала у вратном делу кичмене мождине на секвенцији $T2W$ магнетске резонанције кичмене мождине болесника од мултипле склерозе.

не типичне за ову болест код 70–100 посто болесника, што указује на велику сензитивност овог метода [4, 11, 12], али је специфичност мала. Хиперинтензивне зоне на секвенцији $T2W$ магнетске резонанције могу бити одраз демиелинизације, инфламације, едема, глиозе, чак и губитка аксона [13], што се виђа не само код болесника од мултипле склерозе већ и код других болести централног нервног система (не-

уросаркоидоза, дефицијенција витамина B_{12} , неуроборелиоза, системски лупус еритематодес, антифосфолипидни синдром, акутни дисеминовани енцефаломијелитис итд.), али се могу видети и код 20–30 посто здравих особа, старијих од 40 година [14, 15]. Ове чињенице су наметнуле потребу за утврђивањем прецизнијих мерила која би се користила за интерпретацију налаза магнетске резонанције мозга код болесника код којих се сумња на мултиплу склерозу. Према мерилима Петија (*Paty*) и сарадника [12], налаз магнетске резонанције мозга, који знатно говори у прилог дијагнози мултипле склерозе, подразумева да постоје или најмање четири лезије (веће од 3 mm у пречнику) (мерило Пети А) или најмање три лезије веће од 3 mm, од којих је једна перивентрикулна (мерило Пети В). Фазекаш (*Fazekas*) и сарадници [4] су предложили нешто строжа мерила која захтевају налаз најмање три лезије, што испуњавају два од следећа три мерила: а) лезије веће или једнаке 6 mm; б) перивентрикулна локализација; и с) инфратенторијална локализација промена.

Резултати неколико студија су показали да су већи број промена и већа захваћеност мозга на магнетској резонанцији код болесника с изолованим неуролошким синдромима, типичним за мултиплу склерозу, од великог прогностичког значаја за конверзију у клинички сигурну мултиплу склерозу [16]. За разлику од великог прогностичког значаја степена захваћености мозга променама у процентима могућег развоја клинички сигурне мултипле склерозе после првог изолованог симптома, корелација с клиничком сликом је врло слаба. Највећи број промена на магнетској резонанцији мозга остаје клинички „нем“, асимптомски. На овоме се заснива употреба магнетске резонанције у демонстрирању дисеминације у простору. Према досадашњим истраживањима, корелација између запремине промена на секвенцији T2W магнетске резонанције мозга и степена функционе онеспособљености болесника, израженог бодовима Курцкеове (*Kurtzke*) [17] проширене скале функционе онеспособљености, врло је слаба [18, 19]. Недавно је показано да бољу корелацију с бодовима Курцкеове проширене скале функционе онеспособљености показују хроничне хипоинтензивне лезије T1 („црне рупе“) [20, 21]. Иако је основно својство мултипле склерозе оштећен мијелин, новија истраживања указују да је губитак аксона веома изражен у овој болести и да врло добро корелише с коначним неуролошким оштећењем [22, 23]. У хроничним лезијама степен губитка аксона може да буде врло изражен и корелише са степеном хипоинтензивног сигнала на секвенцији T1W магнетске резонанције мозга тзв. „црних рупа“ [7, 8], што указује да се губитак аксона *in vivo* може пратити секвенцијом T1 магнетске резонанције.

Осим што је као параклинички параметар корисна у доказивању дисеминације у простору, магнетска резонанција је врло корисна и за доказивање дисеминације у времену и за праћење активности болести. Показано је да је у откривању активности болести магнетска резонанција пет до десет пута осетљи-



СЛИКА 4. Активна промена која се пребојава контрастом по рубовима (интравенски апликован гадопентетат-димерглумин) на секвенцији T1W магнетске резонанције мозга код болесника од мултипле склерозе.

вија у поређењу с клиничким манифестацијама [24]. Серијским снимањем мозга магнетском резонанцијом код болесника од мултипле склерозе открива се врло динамичан процес појаве нових лезија и увећања већ постојећих. Одлика активних лезија је пребојавање контрастом (интравенски гадопентетат-димерглумин), које обично траје 2 до 6 недеља [25], а показатељ је оштећења крвно-мождане баријере и инфламације (Слика 4).

У односу на облик болести постоје разлике у налазима магнетске резонанције. Код ремитентног облика мултипле склерозе чест је налаз нових активних лезија [26], док се код болесника са секундарно прогресивним обликом чешће налазе велике конфлуентне хиперинтензивне зоне на секвенцији T2W [27]. Код болесника с бенигним обликом болести запремина промена на магнетској резонанцији мозга знатно је мања него код болесника с ремитентним [28] и секундарно прогресивним обликом болести [29]. Код болесника с примарно прогресивним обликом болести број и величина промена на магнетској резонанцији мозга много су мањи него код друга два облика болести, а серијским снимањем магнетском резонанцијом мозга број нових и активних промена код ових болесника знатно је мањи него код болесника са секундарно прогресивним обликом болести [30]. Учесталост „црних рупа“ много је већа код болесника са секундарно прогресивним обликом него код ремитентног и примарно прогресивног облика болести [31].

У последњих неколико година пажња истраживача се усмерава ка испитивању тзв. дифузних промена које се могу видети у „наизглед нормалној белој маси“ мозга код болесника од мултипле склерозе. По-

казано је да је релаксационо време $T1$ и $T2$ у наизглед нормалној белој маси мозга у мултиплој склерози продужено, што би указивало да у белој маси мозга ових болесника постоје дифузне промене које се теже откривају конвенционом магнетском резонанцијом [32]. Ове промене вероватно корелишу с процесом распрострањене глиозе, која може бити удружена с микроскопским променама, у којима се одиграва демиелинизација и инфилтрација ћелијама, у макроскопски наизглед нормалној белој маси мозга, што је описано у аутопсијским налазима мозга болесника од мултипле склерозе [33]. Још увек није јасно да ли дифузне промене у наизглед нормалној белој маси представљају реакцију ткива мозга на хронични инфламациони процес и дегенерацију аксона или одражавају дифузни процес који претходи појави манифестних лезија демиелинизације [34]. Значај ових дискретних промена у наизглед нормалној белој маси захтева евалуацију новим, савременим поступцима магнетске резонанције, чија је могућност дефинисања промена знатно већа него код конвенционе магнетске резонанције. Ту се, пре свега, мисли на магнетску резонантну спектроскопију (магнетска резонанција S) и пренос магнетизације (*magnetization transfer*).

Пренос магнетизације

Праћењем параметра, који се означава као однос преноса магнетизације или "*magnetisation transfer ratio*", показано је да се његова снижена величина, која указује на оштећење мијелина или мембране аксона, открива у тзв. „црним рупама” на секвенцији $T1$ магнетске резонанције мозга, за које је раније потврђено да одражавају знатну деструкцију ткива с доминантним оштећењем аксона [8]. Снижена величина односа преноса магнетизације открива се и у активним плаковима у мозгу болесника од мултипле склерозе, што потврђује раније налазе да се губитак аксона одиграва већ у најранијим лезијама [8, 22]. Осим тога, показано је да бодови Курцкеове проширене скале функционе онеспособљености показују бољу корелацију с односом преноса магнетизације него с укупном запремином промена на секвенцији $T2W$ магнетске резонанције мозга [20, 21].

Велика сензитивност метода преноса магнетизације произлази из студије Филипија (*Filippi*) и сарадника [35] којом је показано да се код болесника с клинички сигурном или лабораторијским доказима поткрепљеном дијагнозом мултипле склерозе и нормалним налазом на конвенционој магнетској резонанцији мозга региструју промене у наизглед нормалној белој маси мозга употребом преноса магнетизације. Употребом овог метода показано је да је величина односа преноса магнетизације знатно нижа у наизглед нормалној белој маси код болесника од мултипле склерозе него код контролних испитаника [36, 37]. Осим тога, показано је да дискретне микроскопске промене у наизглед нормалној белој маси, доказане снимањем преноса магнетизације, могу бити место настанка нових типичних фокусних хиперинтензивних лезија на секвенцији $T2W$ магнетске резонан-

ције мозга [38]. Упоређивањем налаза преноса магнетизације у наизглед нормалној белој маси код болесника с ремитентним и секундарно прогресивним обликом болести, Филипи и сарадници [39] нису утврдили разлику у односу преноса магнетизације. Међутим, резултати недавно објављене студије показали су да су промене у наизглед нормалној белој маси израженије код болесника са секундарно прогресивним обликом мултипле склерозе него код болесника с ремитентним обликом болести, указујући да микроскопске промене у наизглед нормалној белој маси представљају веома битан део укупних бодова за оштећење мозга код болесника од мултипле склерозе [40].

Магнетска резонантна спектроскопија

Значај магнетске резонантне спектроскопије посебно је велик у процени губитка аксона код болесника од мултипле склерозе. С обзиром да је ен-ацетил-аспартат метаболит који се налази искључиво у неуронима и аксонима, праћењем његових величина технологијом магнетске резонантне спектроскопије могу се добити значајне информације о губитку неуроаксона *in vivo* [41]. Осим што је пад нивоа ен-ацетил-аспартата откривен у активним лезијама које се пребојавају контрастом (мада тај процес може бити реверзибилан после повлачења инфламације и едема) и што указује на рано оштећење аксона [42], значајан је податак да је у хроничним лезијама ниво ен-ацетил-аспартата константно нижи него изван лезија, што указује на коначни губитак аксона [43]. Испитивањем метаболизма других супстанција у мозгу магнетском резонантном спектроскопијом могу се добити и подаци о различитим патолошким процесима у мозгу болесника од мултипле склерозе. Тако се сматра да је креатин, који се налази у готово свим ћелијама, али доминантно у астроцитима и олигодендрцитима, маркер глиозе, док би повишен ниво холина означавао процес актуелне демиелинизације или појаве инфламационих ћелија [13]. С друге стране, повишен ниво лактата би указивао на појаву макрофагних ћелија, а мобилни липиди на демиелинизацију. У активним лезијама код болесника од мултипле склерозе утврђен је повећан ниво лактата (инфилтрација макрофагних ћелија), мобилних липида (продукти разградње мијелина) и холина (демиелинизација), док је у хроничним лезијама редукован ниво холина.

Употребом магнетске резонантне спектроскопије добијени су подаци о нижим величинама односа ен-ацетил-аспартат/креатин у наизглед нормалној белој маси код болесника од мултипле склерозе него код контролне групе испитаника [44, 45]. Нижи ниво овог односа је последица нижег нивоа ен-ацетил-аспартата (који је праћен паралелно повишеним концентрацијама креатина) у наизглед нормалној белој маси и који указује да губитак аксона у белој маси није ограничен само на видљиве хипоинтензивне лезије на секвенцији $T1$ конвенционе магнетске резонанције, већ је то много дифузнији процес него што се донедавно сматрало. Однос ен-ацетил-аспартат/кре-

атин у наизглед нормалној белој маси мозга нижи је код болесника са секундарно прогресивним [44] и примарно прогресивним [45] обликом болести у поређењу с болесницима с ремитентном мултиплом склерозом, што би указивало да код прва два облика болести постоји знатнији губитак аксона, с једне стране, и израженији процес глиозе, с друге стране. Поређењем болесника с примарно прогресивном и секундарно прогресивном мултиплом склерозом није уочена разлика у односима ен-ацетил-аспартат/креатин у наизглед нормалној белој маси [46]. Осим тога, лонгитудиналним праћењем концентрације ен-ацетил-аспартата утврђено је да је прогресивни пад нивоа ен-ацетил аспартата повезан с прогресијом клиничке неспособности болесника од мултипле склерозе [44], као и да су бодови Курцкеове проширене скале функционе неспособности боље корелисали с нивоом ен-ацетил-аспартата у наизглед нормалној белој маси него с оним који је детектован у фокусним хиперинтензивним променама на секвенцији T2W магнетске резонанције мозга.

Управо испитивања промена у мозгу употребом магнетске резонантне спектроскопије и преноса магнетизације довела су до знатног помака у разјашњењу патолошких процеса који се одвијају у мозгу особа оболелих од мултипле склерозе и допринела развоју новог концепта о значају губитка аксона у настанку функционе неспособности ових болесника (тзв. аксонска хипотеза). Наведени подаци указују да је мултипла склероза болест с врло хетерогеним механизмима оштећења мозга и да инфламација и демјелинизација представљају само део укупног патолошког процеса, док је губитку аксона и његовој улози, која је доскора била потцењивана, сада дато на значају. Осим тога, очигледно је да се у мултиплој склерози патолошки процеси, укључујући губитак аксона, не одвијају само у фокусним регионима, већ да су много дифузније распрострањени.

ЛИТЕРАТУРА

- Poser CM, Paty DW, McDonald WI. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- Young IR, Hall AS. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;14:1063-6.
- Kidd D, Barkhof F, McConnell R et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:17-26.
- Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-5.
- Fazekas F, Barkhof F, Filippi M et al. The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:448-56.
- van Waesberghe JH, van Walderveen MA, Castelijns JA et al. Patterns of lesion development in multiple sclerosis: longitudinal observations with T1-weighted spin-echo and magnetization transfer MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:675-83.
- van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P et al. Histopathologic correlates of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1282-8.
- van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJA et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol* 1999;46:747-54.
- Miller DH, MacManus DG, Bartlett PA et al. Detection of optic nerve lesions in optic neuritis using frequency selective fat saturation sequences. *Neuroradiology* 1993;35:156-8.
- Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE et al. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995;195:725-32.
- Perić V, Drulović J, Stojasavljević N i sar. Senzitivnost kriterijuma za interpretaciju *nalaza* magnetne rezonancije kod bolesnika od multiple skleroze. *Srp Arh Celok Lek* 1997;125:14-8.
- Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF et al. MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.
- Barkhof F, van Walderveen MA. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1675-86.
- Grossman RI, McGowan JC. Perspectives on multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1251-65.
- Stojasavljević N, Lević Z, Drulović J, Dragutinović G. A 44-month clinical-brain MRI follow-up in a patient with B 12 deficiency. *Neurology* 1997;49:878-81.
- Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:635-41.
- Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Mammi S, Filippi M, Martinelli V et al. Correlation between brain MRI lesion volume and disability in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996;94:93-6.
- Filippi M, Paty DW, Kappos L et al. Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology* 1995;45:255-60.
- van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995;45:1684-90.
- Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996;47:1469-76.
- Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM et al. Axonal transection in the lesion of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-85.
- Lassmann H. The pathology of multiple sclerosis and its evolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1635-40.
- Miller DH, Albert PS, Barkhof F et al. Guidelines for the use of magnetic resonance techniques in monitoring the treatment of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:6-16.
- Miller DH, Barkhof F, Nauta JJP. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993;116:1077-94.
- Thorpe JW, Kidd D, Mosely IF et al. Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996;46:373-8.
- Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29:53-62.
- Kidd D, Thompson AJ, Kendall BE et al. Benign form of multiple sclerosis: MRI evidence for less frequent and less inflammatory disease activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1070-2.
- Filippi M, Campi A, Mammi S et al. Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:31-7.
- Thompson AJ, Poiman CH, Miller DH et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085-96.
- Lycklama A, Nijeholt GJ, van Walderveen AA, Castelijns JA et al. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998;121:687-97.
- Miller DH, Johnson G, Tofts PS et al. Precise relaxation time measurements of normal appearing white matter in inflammatory central nervous system disease. *Magn Reson Med* 1989;11:331-6.
- Alien IV, McKeown SR. A histological, histochemical and biochemical study of the macroscopically normal white matter in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1979;41:81-91.
- Lassmann H, Raine CS, Antel J, Prineas JW. Immunopathology of multiple sclerosis: Report on an international meeting held at the Institute of Neurology of the University of Vienna. *J Neuroimmunol* 1998;86:213-7.
- Filippi M, Rocca MA, Minicucci L et al. Magnetization transfer imaging of patients with definite MS and negative conventional MRI. *Neurology* 1999;52:845-8.
- Catalaa I, Grossman RI, Kolson DL et al. Multiple sclerosis: magnetization transfer histogram analysis of segmented normal-appearing white matter. *Radiology* 2000;216:351-5.
- Cercignani M, Iannucci G, Rocca MA et al. Pathologic damage in MS assessed by diffusion-weighted and magnetization transfer MRI. *Neurology* 2000;54:1139-44.
- Pike GB, De Stefano N, Narayanan S et al. Multiple sclerosis: magnetization transfer MR imaging of white matter before lesion appearance on T2-weighted images. *Radiology* 2000;215:824-30.

39. Filippi M, Campi A, Dousset V et al. A magnetization transfer imaging study of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:478-82.
40. Tortorella C, Viti B, Bozzali M et al. A magnetization transfer histogram study of normal-appearing brain tissue in MS. *Neurology* 2000;54:186-93.
41. Nakano M, Ueda H, Li J et al. Measurement of regional N-acetyl aspartate after transient global ischemia in gerbils with and without ischemic tolerance: an index of neuronal survival. *Ann Neurol* 1998;44:334-40.
42. Narayanan PA, Doyle TJ, Lai D, Lowinsky JS. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast-enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:56-71.
43. van Walderveen MA, Barkhof F, Pouwels PJW et al. Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1999;46:79-87.
44. Fu L, Matthews PM, De Stefano N et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:103-13.
45. Suh J, Rooney WD, Goodkina DE et al. IH MRSI comparison of white matter and lesions in primary progressive and relapsing-remitting MS. *Mult Scler* 2000;6:148-55.
46. Cucurella M, Rovira A, Rio J et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *NMR Biomed* 2000;13:57-63.

ŠARLOTA MESAROŠ
 Institut za neurologiju
 Klinički centar Srbije
 11000 Beograd, Dr Subotića 6
 Tel.: 3614-122/137
 e-mail: sharlota@Eunet.yu

ПИСМА УРЕДНИШТВУ

Уреднику *Српског архива*

Прочитао сам чланак „Успешно лечење примарне мијелофиброзе с тромбоцитозом у трудноћи применом алфа-интерферона” аутора Ђотић, Цветковић, Божановић, Чемерић, који је објављен у часопису *Српски архив*, на стр. 304, у свесци новембар–децембар 2001. године, и чланак “*Primary myelofibrosis with thrombocytosis in pregnancy: a case report*”, аутора Божановић, Цветковић, Љубић, Дуканац, Ђирић, Ђотић, који је објављен у часопису *Prenat Neonat Med* 2000;5:189-92. Пажљивим читањем сам установио да је у питању приказ истог случаја.

Ова, најблаже дефинисано, „незгода” када је у питању чланак у *Српском архиву*, иде и на образ рецензента чланка Ђотић и сар., јер рецензент није научио да користи рачунар и погледа *MED-LINE*, што би му омогућило да не пушта у *Српски архив*, текст који је већ објављен у другом часопису.

У вези с тим, предложио бих главном уреднику да прочита чланак др Љ. Божановић, који се налази на стр. 346 у броју новембар–децембар *Српског архива*, 2001.

А сада, о мојим примедбама на рад Ђотић и сар.

Једна мала примедба је на податак у раду „да не постоји раст претходника мегакариоцита у костној сржи (CFU-Mk)”. Када се погледа слика, па и текст, види се хиперплазија мегакариоцита у костној сржи, па чак и CFU-Mk у крвотоку. Пошто је питању изостанак CFU-Mk у костној сржи, како у чланку пише, може се посумњати у валидност резултата.

Моја основна замерка овом раду јесте препорука на стр. 307 да „младе жене које болују од примарне мијелофиброзе с тромбоцитозом, а желе трудноћу, треба пре трудноће да примају алфа-интерферон да би се том приликом установила оптимална доза тог лека, како би после тога трудноћа могла да се одржава алфа-интерфероном”. Очигледно је да је др Ђотић, читајући радове у којима се говори о изванредном дејству интерферона алфа у есенцијалној тромбоцитопенији (*Tefferi: Blood Rev* 1997, *Semin Thromb Hemost* 1997, *Am J Med* 2000), одлучила да примени и овај лек код особе коју је приказала у чланку. Потом је одлучила да изнесе предлог читаоцима *Српског архива* на стр. 307, који сам већ споменуо. Кад сам прочитао радове Теферија, имао сам на уму да је Тефери представник нове генерације хематолога, који у клиници Мејо (САД) има

изванредне услове за рад и, наравно, могућност за примену новооткривених лекова у многобројним мијелолифферативним обољењима. Читајући његове радове, запазио сам да тромбоцитопенија, као општепризнатом поступку у смањивању броја тромбоцита, даје врло скућен простор. Поведена тим радovima, др Ђотић, на стр. 306 свога чланка, каже „да је тромбоцитопенија ефикасна за брзо смањивање броја тромбоцита у акутним епизодама екстремне тромбоцитопеније, али су за дуготрајни ефекат потребни понављани поступци два пута недељно”. Да би ревидирала свој став, упутићу је на рад легендарног Скота Марфија (*Scott Murphy*), који у књизи *Blood - Its Principles and Practice*, на стр. 439, исказује другачије мишљење о месту тромбоцитопеније у есенцијалној тромбоцитопенији, па чак и мијелофибрози с тромбоцитозом. Дакле, из свега произлази да др Ђотић жели да, на стр. 307 свога чланка, упути свежу поруку медицинској јавности на основу искуства стеченог с једним болесником. Тејлор (*Taylor*) и сарадници, који су објавили у *Am J Obstet Gynecol* 1992. први случај успешног порођаја врло младе жене (23 год.) с идиопатском мијелофиброзом, али са смањеним бројем тромбоцита, не упуштају се у препоруке хематолозима и акушерима шта им је чинити ако наиђу на трудницу с идиопатском мијелофиброзом. То не чине ни Божановић и сар. у своме раду (публикованом у озбиљном часопису као што је *Prenat Neonat Med*), који сам већ споменуо у уводу мога дописа главном уреднику. То не чине ни Гадисер (*Gadisser*) и сарадници у своме раду “*Delivery of normal twins in patient with essential thrombocythemia treated with aspirin dipyridamol and thrombocytopenia*” (*Br J Hematol* 1991;79:665-99). Ако би се чак и прихватила препорука др Ђотић и сарадника, која је изнета у раду у *Српском архиву*, као идеја за пилотску студију, онда би потенцијални испитивач требало да добије дозволу Етичког комитета Клиничког центра Србије у Београду, а такође и да реши питање спонзора који би плаћао цену херојских доза алфа-интерферона, судећи по дозама које су примењене у објављеном чланку у *Српском архиву*.

Циљ овог мога дописа није на нивоу AD HOMINEM, већ искрена намера да укажем једном зрелом хематологу да треба да разликује стварно од могућег.

Зоран Роловић

ЦИСТАТИН С И ПРОТЕИНИ МАЛЕ МАСЕ МОЛЕКУЛА КАО НОВИ МАРКЕРИ ЗА ПРОЦЕНУ ЈАЧИНЕ ФИЛТРАЦИЈЕ У ГЛОМЕРУЛИМА

Дијана Б. ЈОВАНОВИЋ

Нефролошка клиника Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Јачина гломерулуске филтрације (*JGF*) сматра се најбољом мером функције бубрега, без обзира што бубрег обавља и многе друге функције, као што су екскрециона, метаболичка, ендокрина и хематолошка. *JGF* се може процењивати мерењем концентрације уреје и креатинина у серуму, израчунавањем клиренса инулина (што није изводљиво у рутинској пракси), уреје, креатинина и различитих радионуклеидних маркера (што је везано за специфично руковање и излагање радијацији). Међутим, сваки од ових начина процене *JGF* има своје предности, али и мане, тако да се идеални маркер за мерење *JGF* још увек тражи. Протеини мале масе молекула, као бета-два-микроглобулин, ретинол-везујући протеин, алфа-један-микроглобулин, проучавани су као могући маркери за процену *JGF*, али се ни један од њих није показао корисним; на њих утичу небубрежни фактори, као што су инфекције, дијета, болести јетре, имунолошка и неопластична обољења. Цистатин С, инхибитор цистеин-протеиназа, такође је један од протеина мале масе молекула, који стварају готово све ћелије с једром. Непрекидно стварање у организму и независност од пола, старости, инфекција, различитих обољења, као и функције бубрега, чине га добрим маркером за мерење *JGF*. Осим тога, једноставност и брзина испитивања чине га готово идеалним маркером за мерење *JGF*. Иако су потребна даља испитивања, не може се искључити да ће мерење нивоа цистатина С у серуму можда заменити мерење нивоа креатинина у серуму за рутинску процену *JGF*.
Кључне речи: јачина гломерулуске филтрације, цистатин С, бета-два-микроглобулин, алфа-један-микроглобулин. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Јачина гломерулуске филтрације (*JGF*) сматра се најбољом мером функције бубрега, упркос чињеници да бубрег има и многе друге улоге, као у регулацији баланса воде и соли, еритропоиези, метаболизму костију, хомеостазии електролита и регулацији притиска крви [1]. Јачина филтрације у гломерулима смањује се рано, с настанком болести бубрега, тако да је њено тачно мерење значајно за испитивање прогресије болести бубрега, као и за одлучивање о врсти терапије, како би се избегло даље оштећење функције бубрега и других органа.

Идеални маркер за мерење *JGF* требало би да буде ендогена супстанција, која се налази у плазми у константној концентрацији, слободно се филтрује у гломерулима, не реапсорбује нити излучује у тубулима бубрега и не елиминише другим путем осим бубрезима. Осим тога, идеална ендогена супстанција не треба да зависи од реакција акутне фазе (запаљења), нити на њу треба да утичу друге ендogene супстанције; она не треба да утиче на аналитичке факторе, а њена употреба треба да буде рутинска и цена доступна [1, 2]. Пошто идеални маркер још увек није откривен, наводимо постојеће начине испитивања *JGF*.

Концентрација уреје у серуму

Употреба уреје као мере *JGF* ограничена је. Стварање уреје зависи од количине беланчевина које се унесу храном у току дана (егзогени фактор) [3, 4] и од стања метаболизма (ендогени фактор) [1]. Ако особа уноси исту количину беланчевина, и ако је њен метаболизам нормалан, тада он ствара и излучује кон-

стантну количину уреје у току дана. Према томе, само тада је производ концентрације уреје у плазми и у урину константан ($P_u \times C_u = const$). Због свега тога, концентрација уреје у серуму није добро мерило функције бубрега.

Концентрација креатинина у серуму

Креатинин је специфичан маркер за мерење *JGF*, али је слабе сензитивности. Помоћу њега није могуће открити благу редукцију *JGF* због нелинеарне корелације између концентрације креатинина у серуму и *JGF*. Креатинин је метаболички производ креатинина и фосфокреатинина из мишића, те одражава масу мишића и варира у зависности од година и пола [5], а не зависи од уноса хране. Креатинин је мали молекул који се не везује за протеине у крвотоку, слободно се филтрује у гломерулима, али се излучује путем тубула. Ова секреција тубула расте са слабљењем функције бубрега. Неколико супстанција може интерферисати с лабораторијским мерењем креатинина (гликоза, мокраћна киселина, кетони, протеини плазме, цефалоспорини), те могу лажно повећати ниво креатинина када се испитује Јафевим колориметријским методом [3, 4, 6]. Креатинин постаје добро мерило *JGF* тек после слабљења функције бубрега за 50 посто.

Клиренс (C) неке супстанције представља запремину плазме очишћену од те супстанције у јединици времена. Клиренс супстанције представља излучену количину супстанције мокраћом у јединици времена (*JD*), подељену концентрацијом супстанције у плазми. Ако се супстанција плазме филтрује у гломеру-

лима, и не реасорбује нити екскретује у тубулима, клиренс супстанције показује јачину гломерулске филтрације. Код човека не постоји ниједна природна супстанција у плазми која се излучује само филтрацијом у гломерулима. Међутим, инулин (полимер фруктозе), супстанција страна организму, излучује се, после парентералног уношења, само филтрацијом у гломерулима [6]. Тако, клиренс инулина показује JGF и при нормалној функцији бубрега износи 125 mL/min. Међутим, он није идеалан за рутинску употребу [7, 8].

Клиренс уреје (C_u)

Уреја се филтрује у гломерулима и пасивно реасорбује у тубулима ($C_u < C_{in}$) и не зависи од концентрације у плазми. Клиренс уреје зависи од јачине диурезе: ако је јачина диурезе већа, клиренс уреје је већи, и обрнуто. Самим тим, клиренс уреје не може бити поуздано мерило функције бубрега код здравих особа, јер јачина диурезе варира од 0,46 до 15 mL/min. Код развијене хроничне инсуфицијенције бубрега, распон јачине диурезе смањује се од 1,5 до 2,5 mL/min и тада клиренс уреје мање варира, те постаје боље мерило функције бубрега [7, 8].

Клиренс креатинина (C_{cr})

Креатинин се филтрује у гломерулима и активно екскретује у тубулима. Та екскреција има свој максимум ($C_{cr} > C_{in}$) и зависи од концентрације у плазми. Добро је мерило функције бубрега и у широкој је употреби као неинвазивни метод за испитивање JGF у пракси. Пошто с оштећењем JGF долази до изражаја зависност клиренса креатинина од концентрације креатинина у серуму, неки аутори сматрају да ни клиренс креатинина није добро мерило функције бубрега. С оштећењем функције бубрега и оштећењем тубула повећава се екскреција путем тубула, с једне стране, а с друге, разне супстанције, о којима је већ било говора, повећавају концентрацију креатинина у крви за приближно сличан проценат, тако да је концентрација креатинина тачна. Међутим, и даље остаје проблем скупљања мокраће у току 24 сата, које може имати утицај на појаву грешке [2, 9].

Клиренс различитих радионуклеидних маркера

Радиоактивни технецијум (^{99m}Tc)-диетилен-триаминопента-ацетилна киселина (DTPA), ^{51}Cr -етилен-диаминотетра-ацетилна киселина (EDTA) и ^{125}I -јод-таламат, користе се за мерење JGF. Међутим, њихова употреба у рутинској, свакодневној пракси ограничена је из техничких, економских и организационих разлога. Осим тога, употреба радионуклеида, осим специфичног руковања, захтева и излагање радијацији [1].

Протеини мале масе молекула

Бубрег игра важну улогу у метаболизму већине протеина мале масе молекула, јер се ови протеини филтрују у гломерулима и реасорбују и катаболишу у ћелијама проксималних тубула или екскретују у урину [10–13]. Мале количине се елиминирају преузимањем у перитубулима [14]. Пошто су синтеза, дистри-

буција волумена и други катаболички путеви протеина мале масе молекула релативно стабилни, концентрације у серуму ових протеина могу бити добро мерило JGF [15].

Протеини мале масе молекула, као бета-два-микроглобулин, ретинол-везујући протеин (*retinol-binding protein, RBP*), алфа-један-микроглобулин (протеин HC) проучавани су као могући маркери за испитивање JGF [16, 17]. Ни један од њих се није показао корисним, јер на њихову концентрацију утичу небубрежни фактори, као што су инфекције, дијета, болести јетре [16, 18], имунолошка и неопластичка обољења [15]. Тако, нпр., елиминација бета-два-микроглобулина гломерулском филтрацијом расте код имунолошких поремећаја, као и у неким случајевима малигних обољења [15], нарочито лимфопролиферационих [19].

Алфа-један-микроглобулин

Назван још и протеин HC, алфа-један-микроглобулин је хумани комплекс гликопротеина, хетерогеног наелектрисања. Састоји се од једног полипептидног ланца са 183 аминокиселинских остатака, масе молекула 20667. Протеин HC стварају ћелије јетре и његово стварање је непромењено у запаљењу (није протеин акутне фазе). Може бити у плазми слободан или у комплексима с HC+IgA и HC+албумин. Комплекса нема у урину здравих људи, а ретко га има у патолошком. Протеин HC је стабилан у урину [18].

Нормалне концентрације слободног HC су 0–42 mg/L, а HC-IgA су 36–620 mg/L. Нивои слободног HC у урину су 3–10 mg/L [20, 21]. Има га и у цереброспиналној течности, али нису утврђене стабилност и концентрација.

Пошто се протеин HC ствара у јетри, у болестима јетре (фулминантни хепатитис и декомпензована цироза) ниво у плазми слободног HC опада, као и екскреција протеина уопште [20, 22]. Ниво слободног HC у плазми расте у свим умањеним JGF. Бољи је индикатор за мало смањене JGF него креатинин. Група истраживача је утврдила да је повећана екскреција слободног HC урином веома сензитиван маркер за све испитане врсте оштећења проксималних тубула [18, 21, 22].

Бета-два-микроглобулин

Протеин мале молекулске масе (11815 D), саставни је део лаког ланца антигена HLA класе I. Бета-два-микроглобулин синтетишу и ослобађају готово све ћелије човека (мембране свих ћелија с једром) и налази се у свим течностима тела. Код здравих особа синтетише се у константним количинама и ослобађа у течностима тела за време нормалне регенерације ћелија. Као и остали протеини мале масе молекула, бета-два-микроглобулин се слободно филтрује у гломерулима и више од 99 посто реасорбује и катаболише у проксималним тубулима. Концентрација бета-два-микроглобулина у серуму условљена је синтезом и степеном екскреције и релативно је стабилна [23].

С обзиром да се екскретује путем бубрега, оштећења гломерула и/или тубула доводе до промене кон-

центрације бета-два-микроглобулина у серуму [15]. Повишене концентрације бета-два-микроглобулина нађене су код болесника с инфективним, аутоимунским, неопластичним, лимфопролиферационим болестима (мултипли мијелом, сида) без оштећења *JGF* [9, 15, 18, 19]. Имуносупресивни лекови мењају обим стварања бета-два-микроглобулина, те је тада неупотребљив за испитивање *JGF* [9].

Пошто концентрација цистатина С, протеина мале масе молекула, у серуму зависи само од брзине филтрације у гломерулима, а не и од поремећаја у стварању у ћелијама, однос бета-два-микроглобулина и цистатина С много је специфичнији параметар стварања у ћелијама него испитивање само бета-два-микроглобулина [18].

Цистатин С

Цистатин С (назван и *y-targ* или *post y-globuline*) састављен је од једног негликолизованог полипептидног ланца са 120 остатака аминокиселина, масе молекула 13359 D, и високе изоелектричне тачке од 9,3 (низак *pH*) [18]. Цистатин С је инхибитор хуманих и нехуманих цистеин-протеиназа. Припада недавно дефинисаној суперфамилији протеина, названој цистатин-суперфамилија, јер су сви њени чланови инхибитори цистеин-протеиназа [24–27]. За сада је познато 9 чланова ове суперфамилије. Хумана цистеинска суперфамилија се може поделити на три протеинске фамилије (Табела 1). Прва је с дистрибуцијом у ћелији, а друга и трећа су углавном с дистрибуцијом изван ћелија и у крвним судовима [18].

Хумане цистеинске протеиназе играју главну улогу у интрацелуларном катаболизму пептида и протеина

ТАБЕЛА 1: Хумана суперфамилија цистатина.

Фамилија 1	Фамилија 2	Фамилија 3
цистатин А	цистатин С	ниска тежина молекула кининоген
цистатин В	цистатин D	висока тежина молекула кининоген
	цистатин S	
	цистатин SU = цистатин SN	
	цистатин SA	

у протеолитичким процесима прохормона, у катаболизму колагена и продирању малигних ћелија у здраво ткиво. Цистеин-протеиназе микроорганизама су одговорне за њихово умножавање и продирање у ткива. Верује се да цистатини играју кључну улогу у регулацији и локалној рестрикцији потенцијално штетне протеолитичке активности цистеинских протеиназа. Објашњење за појаву више различитих цистатина у већини хуманих биолошких течности, вероватно је то да сваки цистатин поседује свој специфични инхибициони спектар, па је укупни инхибициони спектар у биолошким течностима веома широк [18].

Цистатин С стварају готово све ћелије с једром и његово стварање је константно и независно од старости болесника, пола, врсте обољења, активности болести, инфекције, као и функције бубрега [3, 15, 18, 28–30]. Структура гена за цистатин С и његов промотер су одређени, а ген је изгледа типа “housekeep-

ing”, који је компатибилан са стабилним стварањем цистатина С у већини ћелија [31]. Протеин мале масе молекула, цистатин С, у комбинацији са стабилним стварањем, индукује да је његова концентрација у серуму углавном одређена *JGF* индивидуална, што се описује у неким новијим радовима [1, 3, 4, 18].

Као што је већ речено, цистатин С синтетишу готово све ћелије с једром, а највише концентрације цистатина С су у семенској плазми, цереброспиналној течности и млеку [32]. Мала маса молекула и позитивно наелектрисање, у физиолошком *pH*, омогућавају му лак пролаз кроз филтер гломерула. Ћелије проксималних тубула реасорбују и катаболишу практично све количине филтрованог цистатина С, па је његова нормална концентрација у урину веома ниска (0,03–0,3 mg/L [3, 33]. Нормална концентрација цистатина С у плазми је 0,6–2,5 mg/L (1,0 mg/L). Ниво цистатина С у цереброспиналној течности код здравих одраслих особа је 3,2–12,5 mg/L (5,8 mg/L) и 5–6 пута је виши од нивоа у плазми. Разлог може бити што се цистатин С ствара у високим концентрацијама у специјализованим ћелијама централног нервног система (хорионидни плексус). Изразито високе концентрације (око 22 mg/L) могу се открити у ликвору здраве одојчади до 3 месеца [34]. Највише концентрације цистатина С су нађене у семенској плазми 41–62 mg/L (51 mg/L) [18].

Стабилност цистатина С у хуманим биолошким течностима. Плазма и серум се могу чувати замрзнути недељама и месецима без разградње цистатина С. Међутим, у цереброспиналној течности настаје брза разградња цистатина С, вероватно путем серин-протеиназе, коју локално стварају гранулоцити или микроорганизми који су контаминисали узорак. Да би се ово спречило, додају се инхибитори серин-протеиназе (безамидин-хлорид). Цистатин С се у урину, такође, разграђује уз помоћ протеолитичких ензима, вероватно пореклом из оштећеног ткива бубрега, или микроорганизама у мокраћној бешици или урину. Разлог релативно добре стабилности цистатина С у узорцима крви вероватно су високе концентрације инхибитора протеиназа (алфа-два-макроглобулина, алфа-један-антитрипсина, кининогена) и природних конзерванаса, као што је трансферин [18].

Методи испитивања цистатина С. Још 1979. године Лофберг и Граб (*Grubb*) [33] развијају први метод мерења цистатина С на бази ензимског имуноесеја, мада недовољно прецизан и осетљив, а чије извођење дуго траје. Каснија појава једноставније и сензитивније радиофлуоресценције, као и такозваног “сендвичког” имуноесеја ензима, 1993. године [35], и даље не скраћује трајање мерења, што је далеко од идеалног за рутинску праксу. Године 1994/95. појавили су се брзи, потпуно аутоматизовани турбидиметријски методи “particle enhanced” (PETIA) [3]. Фирма Беринг-дијагностика је произвела одговарајући тест заснован на нефелометријском имуноесеју “particle enhanced” (PENIA). Полистиренске честице, превучене зечијим антителима за цистатин С,

аглутмишу с цистатином C из узорка. Интензитет скретања светлосног зрака на нефелометру зависи од концентрације анализата у узорку. Концентрација се процењује поређењем с разблаженим стандардима познатих концентрација [3, 4].

Дијагностичка употреба цистатина C . Стабилно стварање цистатина C у свим ткивима и катаболизам бубрега индикују да је ниво цистатина C у серуму добро мерило JGF . И заиста, концентрације цистатина C у серуму боље корелишу с JGF него концентрације у серуму других протеина мале масе молекула и вероватно је бољи за мерење JGF и од креатинина [15, 36]. Предности цистатина C над клиренсом креатинина следеће су [9, 28, 37]: потребан је само један узорак серума/плазме; не зависи од масе мишића, површине тела, уноса хране; нема секреције тубула; нема значајног утицаја цефалоспорина, аспирина, циклоспорина A , билирубина; идентичан ранг је за одрасле и децу; није потребно скупљање урина.

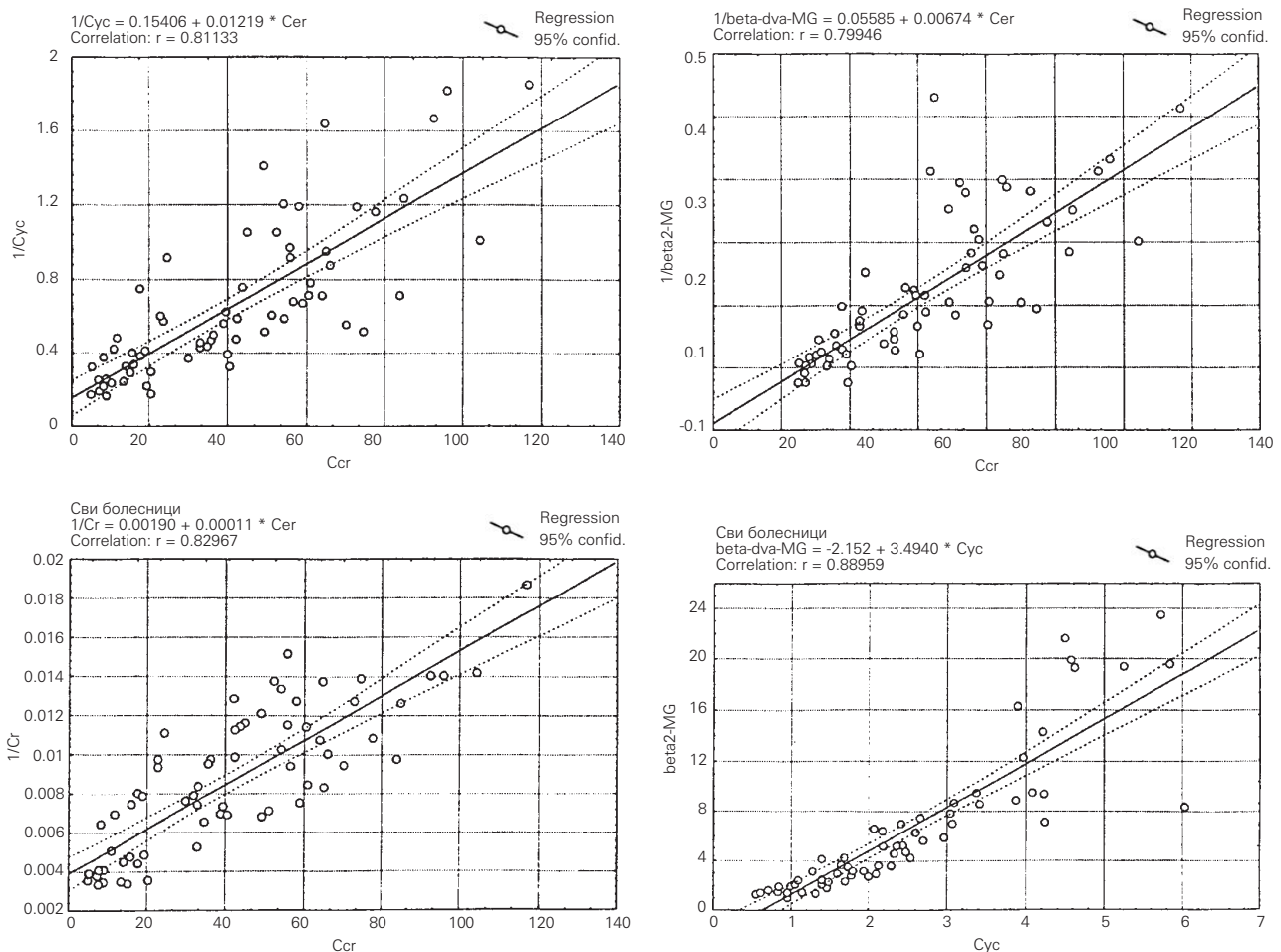
Осим тога, Симонсен и сарадници су објавили да реципрчна величина цистатина C у серуму значајно корелише с клиренсом $^{51}Cr-EDTA$, која је једна од најбољих мера за мерење JGF [15]. У једном од на-

ших радова приказали смо корелацију између реципрчне величине цистатина C с клиренсом креатинина, код болесника с различитом функцијом бубрега и различитим болестима бубрега (Графикон 1) [38].

Концентрације цистатина C у урину расту код болесника с оштећењима тубула [33], али његова нестабилност у урину онемогућава употребу у дијагностици.

ЗАКЉУЧАК

Брз развој разних терапијских интервенција код болесника с различитим обољењима, нарочито за ризичне групе болесника, укључујући болеснике у јединицама за интензивну негу, нефролошке болеснике, уролошке болеснике, с трансплантисаним органом, особе с дијабетесом мелитусом, труднице, болеснике који захтевају нефротоксичну хемиотерапију, повећава захтев за брзим, сигурним и једноставним методом за мерење јачине филтрације гломерула. Цистатин C , молекул мале масе, један је од нових маркера чије су предности, осим стабилног стварања у организму, независности од старости, пола, различитих обољења и њихове активности, инфекција, као и функције бубрега, да се може једноставно и брзо измерити његова концентрација [1, 9, 23, 38–44]. Тео-



ГРАФИКОН 1. Корелација између реципрчне величине цистатина C , бета-два-микроглобулина и креатинина с клиренсом креатинина, за болеснике с различитим обољењима бубрега и различитом функцијом бубрега.

ријски, мерење нивоа цистатина С представља вредан допринос дијагностичкој пракси. Међутим, неопходна су даља испитивања овог метода пре него што његова улога у клиничкој пракси буде валидна.

ЛИТЕРАТУРА

- Swan KS. The search continuous - An ideal marker of GFR. *Clin Chem* 1997;43:913-4.
- Shemesh O, Golbetz H. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-8.
- Newman JD, Thakkar H, Edwards GR, Wilkie M, White T, Grubb O A et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47:312-8.
- Finney H, Newman JD, Gruber W, Merle P, Price PCh. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (SNA, BN II). *Clin Chemistry* 1997;43:1016-22.
- Hymselfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983;37:478-94.
- Gerard SK, Kahayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients: a prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol* 1985;84:659-64.
- Savin S. Kliničko ispitivanje bubrežne funkcije. U: Ristić SM (Ured.). *Interna medicina. Medicinska knjiga*, Beograd 1994;1328-35.
- Jovanović D. Dijagnostički postupci u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji. XIII kongres lekara Srbije sa međunarodnim učešćem, Vrnjačka Banja. *Knjiga radova* 1996;319-26.
- Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1991-6.
- Evrin PE, Wibell L. The serum levels and urinary excretion of p2-microglobulin in apparently healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;29:69-74.
- Wibell L, Evrin PE, Berggard I. Serum p2-microglobulin in renal disease. *Nephron* 1973;10:320-31.
- Fredriksson A. Renal handling of p2-microglobulin in experimental renal disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35:591-600.
- Trollfors B, Norrby R. Estimation of glomerular filtration rate by serum creatinine and serum p2-microglobulin. *Nephron* 1981;28:196-9.
- Ravnskov U, Johansson B, Gotlin J. Renal extraction of 132-microglobulin. *Scand J Clin Lab Invest* 1972;30:71-5.
- Simonsen O, Gribb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (%-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
- Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and p2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Medica Scand* 1985;218:499-503.
- Ayatse JO, Kwan JTC. Relative sensitivity of serum and urine retinol binding protein and α 1-microglobulin in the assessment of renal function. *Ann Clin Biochem* 1991;38(Suppl 1):20-7.
- Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38(Suppl 1):20-7.
- Norlund L, Fex'G, Lanke J, Von Schenck H, Nilsson E, Leksell H, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum p2-microglobulin/cystatin C ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:463-470.
- DeMars DD, Katzmman JA, Kimlinger TK, Galore JD, Russel PT. Simultaneous measurement of total and IgA-conjugated α 1-microglobulin by a combined immunoenzyme/immunoradiometric assay technique. *Clin Chem* 1989; 35: 766-770.
- Yu H, Yanagisawa Y, Forbes MA, Cooper EH, Crocksom RA, MacLennan ICM. Alpha-1-microglobulin: an indicator protein for renal tubular function. *J.Clin Pathol* 1983;36:253-7.
- Itoh Y, Enomoto H, Kawai T. ocl-Microglobulinin cadmium poisoning. *Nephron* 1983;35:211-5.
- Wagner C. Multicentric evaluation of N latex cystatin C for the Behring nephelometer systems, Behring Diagnosis 1997;1-2.
- Barrett AJ, Fritz H, Gribb A, Isemura S, Jarvinen M, Katunuma N et al. Nomenclature and classification of the proteins homologous with the cysteine-proteinase inhibitor chicken cystatin. *Biochem J* 1986;236:312-6.
- Filler G, Witt I, Priem F, Erich HHJ, Jung K. Are cystatin C and p2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem* 1997;43:1077-8.
- Kabanda A, Jadoul M, Pochet MJ, Lauwerys R, Van Ypersele de Strihou Ch, Bernard A. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1994;45:1689-96.
- Colle A, Tavera C, Previt D, Leung J, Tack J, Thomas Y et al. Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. *J Immunoassay* 1992;13:47-60.
- Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36 859-65.
- Erlandsen JE, Randers E, Kristensen HJ. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:393-7.
- Strickle D, Cole B, Hock K, Hruska AK, Scott GM. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44:1334-8.
- Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvback M, Lundwall A, Jesson O et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268 287-94.
- Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem* 1986;261:11282-5.
- Lofberg H, Grubb A. Quantitation of y-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system. *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:619-26.
- Lofberg H, Grubb A, Sveger T, Olsson JE. The cerebrospinal fluid and plasma concentrations of y-trace and [32-microglobulin at various ages and in neurological disorders. *J Neurol* 1980;223:159-70.
- Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem* 1993;39 1885-90.
- Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentrations of cystatin C, factor D and p2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499-503.
- Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function - review. *Clin Chem Lab Med* 1999;37:389-95.
- Jovanović D, Krstivojević P, Obradović I, Djurdjević V, Djukanović Lj. Serum cystatin C as a measure of GFR in patients with various renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:125.
- Krstivojević P, Jovanović D, Obradović I, Djurdjević V, Djukanović Lj. Serum cystatin C and p2-microglobulin as a measure of GFR in patients with glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:125.
- Obradović I, Krstivojević P, Djurdjević V, Jovanović D, Majkić-Singh N. Serum concentration of cystatin C as a measure of the glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(Suppl Special);524.
- Newman JD, Thakkar H, Edwards GR, Wilkie M, White T, Grubb OA et al. Serum cystatin C: A replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int* 1994;46(Suppl 47):20-1.
- Keevil GB, Kilpatrick SE, Nicholas PS, Maylor WP. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44:1535-9.
- Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, Hoh Y, Kawai T et al. Cistatin C measurement and its practical use in patients with various renal disease. *Clin Nephrol* 1997;48:104-8.
- Randers E, Kristensen JH, Erlandsen EJ, Danielsen H. Serum cystatin C as a marker of the renal function. *Scand J Clin Lab Invest* 1998;58:585-92.

DIJANA JOVANOVIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički Centar Srbije
11 000 Beograd, Pasterova 2
Tel.: 686-740

МЕСТО И УЛОГА МУКОЦИЛИЈАРНЕ БАРИЈЕРЕ И ТРАНСПОРТА У АНТИМИКРОБНОЈ ОДБРАНИ РЕСПИРАЦИЈСКЕ СЛУЗНИЦЕ

Љиљана ЈАНОШЕВИЋ, Слободанка ЈАНОШЕВИЋ, Владимир ЂОРЂЕВИЋ,
Јовица МИЛОВАНОВИЋ

Институт за оториноларингологију и максилотофацијалну хирургију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Систем мукоцилијарне баријере и транспорта представља прву линију локалне, неимунолошке одбране респирацијске слузнице носа, параназалних синуса, пнеуматског система средњег ува, епифаринкса, ларинкса и картилагозног дела трахеобронхијског стабла до 16. генерације гранања дисајних путева. Поремећаји овог система предиспонирају развој како акутне тако и рекурентне или хроничне инфекције респирацијског система и у основи су 80 посто свих инфекција горњих дисајних путева, за разлику од дефеката неспецифичног и специфичног хуморалног и целулног имунитета, који се констатују само код око 20 посто болесника. Значајан напредак постигнут је прецизним дефинисањем услова за оптимално функционисање овог заштитног механизма (интактан цилијарни епител; мукус одговарајуће количине, висцероеластичитета, киселинкости - pH и осмоларности; ваздух адекватне температуре, влажности и без штетних гасова; тзв. физиолошко дисање кроз нос), као и утврђивањем стања и обољења који те услове нарушавају (Картагенеров синдром, вирусне и бактеријске инфекције, инхалација сувог и веома хладног или прегрејаног ваздуха, неких гасова, пара и прашине, локална примена лекова са заштитним супстанцијама итд.). Увођење у клиничку праксу тестова за објективну дијагностику функције мукуса и цилија (клиренс сахарина и директно мерење фреквенције покрета цилија специјалним микроскопом с фото-ћелијом) и терапијског протокола омогућило би да се код знатног броја болесника избегне прогресија инфекције у дубока оштећења структуре.

Кључне речи: неимунолошка одбрана слузнице, епител респирацијски, мукоцилијарни транспорт (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Селекционисање резистентних и мултирезистентних сојева микроорганизама у последњој деценији и опасност за човека да ће се наћи у блиској будућности у условима сличним преантибиотској ери, навела је бројне истраживаче да се усредсреде на боље упознавање природних баријера и механизма одбране с циљем да они буду ефикасније искоришћени у превентивно-терапијским поступцима. Један од фокуса експериментних и клиничких студија представља слузница горњих дисајних путева, као лако доступан и практичан модел за проучавање структура и процеса у биолошким системима одбране. Систем мукоцилијарне баријере и транспорта у истраживањима је идентификован као кључна карика у ланцу локалне заштите, што је дало нову димензију клиничком приступу инфекцијама горњих респирацијских путева. Према дефиницији, овај систем представља физичку баријеру продору страних супстанција и механизам клиренса епителног секрета и заробљених честица који се обавља активним покретима цилија. Он функционише у горњем и доњем респирацијском стаблу до 16. генерације дисајних путева. У раду су систематизована савремена сазнања о месту и улози мукоцилијарног система у одбрани против инвазије микроорганизама (морфолошке структуре на којима је заснован, услови за оптимално функционисање, обољења и стања поремећене функције, могућности савремене дијагностике и терапијски протокол) с циљем да се истакне значај испитивања и модификације овог система у превенцији и лечењу инфекција горњих дисајних путева.

Значај и улога биолошких система заштите дисајних путева

Мада у суштини функционишу као јединствена целина, одбрамбени механизми дисајних путева се из дијактичних разлога могу груписати према својој природи на неимунске и имунске, док се према дејству на агресивне факторе деле на неспецифичне и специфичне [1–6].

Неимунски механизми су физичке или хемијске природе и неспецифичног дејства и чине прву линију одбране дисајног система. Они обухватају: систем мукоцилијарне баријере и транспорта, неурогене рефлексе одбране (кијање, кашаљ) и сапрофитну флору горњег респирацијског стабла. Испод тог нивоа процес чишћења епитела обављају макрофагне ћелије у алвеолама. Морфолошку базу мукоцилијарног система чини већи број структура ткива, ћелија и молекула, међу којима су посебно значајни површински епител и његов секретциони слој (филм) [7].

Прву линију локалне имунске одбране респирацијске слузнице чини секретциони имуноглобулин А (IgA) у секретима на површини слузнице. Димерни IgA стварају плазма-ћелије у непосредном суседству серозних и серомукозних жлезда у ламини propriје мукозе. За време селективног транспорта кроз епител жлезда, IgA се везује за секреторну компоненту и потом укључује у заштитни слој слузи на површини епитела. Инсуфицијенција „прве одбрамбене линије” чини неопходном чешћу активацију „друге линије” IgG система одбране” коју представља локална реакција инфламације [8–12].

Када је интегритет структура, које учествују у имунској и имунској заштити, очуван и ако између њих постоји добра динамичка интеракција, тада одбрамбене баријере и механизми, који су на њима засновани, успостављају и одржавају стање хомеостатске равнотеже у дисајном систему.

С клиничког аспекта значајно је имати у виду две чињенице. Прво, координисана дејства, многобројне интеракције и преклапање ефеката различитих механизма одбране дисајног система омогућавају да се поремећај функције једног система компензује активношћу других одбрамбених система. Друго, иако су се имунске реакције развиле првенствено као одбрамбене, оне могу да оштете ткиво домаћина уколико су неадекватне или хроничне [13].

Епител дисајних путева

Типични респирацијски епител је псевдовислеслојни цилиндрични епител с цилијама, који лежи на базалној мембрани и ламини проприји. Све су ћелије на површини чврсто међусобно повезане терминалним преградама које стварају баријеру за улазак супстанција из секрета. Следећа баријера је базална мембрана која се састоји од танке двоструке мембране и везивно-ткивне мембране. Типичне ћелије у овом епителу су: цилиндричне ћелије с цилијама, цилиндричне ћелије без цилија, пехарасте ћелије и базалне ћелије. Све цилиндричне ћелије на површини епитела су с микровилима, танким непокретним продужецима, који спречавају исушивање површине епитела и убрзавају промет воде и супстанција између ћелија и епителног секрета. Неке цилиндричне ћелије су на својој површини са 100 до 300 цилија у виду танких, дугих и покретних продужетака. На попречном пресеку цилије запажа се прстен од девет двоструких микротубула, који окружује два једнострука централна микротубула. Раније се веровало да централни микротубули функционишу као скелет, а периферни као мишићи за покретање цилија. Данас се, међутим, зна да микротубули нису контрактибилни, иако су ангажовани у покретању цилија. Енергија за покрете цилија, као и за друге процесе ћелија, добија се из аденозин-трифосфата (АТФ) помоћу ензима атепазе. Пехарасте ћелије су једноћелијске мукозне жлезде које на површину епитела излучују вискозни секрет. Однос цилиндричних и пехарастих ћелија у слузници носа јесте пет према један. Базалне ћелије су причвршћене за базалну мембрану и не допиру до лумена дисајног пута, што даје епителу псевдовислеслојни изглед. Бројним дезмозомима базалне ћелије су причвршћене за друге ћелије епитела, услед чега настају тунели за међућелијске комуникације.

Мада је епител раније сматран само инертном баријером према спољашњој средини, данас се непобитно зна да епител дисајних путева обавља неколико значајних функција. У основи физичко-хемијске заштите, коју обезбеђује интактни епител дисајних путева, лежи његова улога fine структурне баријере, улога у мукоцилијарном транспорту и улога у регулацији транспорта јона, воде и селектованих протеина. Заштитна улога епитела постаје још суптилнија

када се има у виду да је то место на коме почиње интеракција између страних супстанција (антигена) и имунског система, која често доводи до одговора слузнице инфламацијом. Утврђено је да су ћелије епитела значајан извор цитокина – фактора раста (*IL-1, IL-4, IL-6, GM-CSF, G-CSF, TNF, INF-γ*). Медијатори ослобођени из епитела омогућавају епителним ћелијама да комуницирају с другим ћелијама и ткивима дисајних путева, као што су жлезде, глатки мишићи бронха и инфламацијске ћелије. Све је више доказа да очуваност интегритета епитела представља важан фактор у хомеостатској регулацији количине и састава секрета епитела, биоматрикса (нарочито базалне мембране епитела) и у функционисању околних ћелија и ткива (утицај на бронхомоторни тонус, инфлукс ћелија инфламације итд.). С друге стране, циљне ћелије могу да покрену реципрочну регулацију раста и развоја епитела [14].

Секрети епитела

У зависности од дела дисајног пута, површински епител је покривен фрагментисаним или континуисаним секретом, дебљине око 10μ. Основни извор секрета епитела су серомукозне жлезде ламине проприје, док је количина коју луче пехарасте ћелије епитела 50 пута мања. Трансудат плазме такође улази у састав ових секрета. Секрет је распоређен у два слоја. Унутрашњи, перицилијарни, серозни (слој сола), у коме се покрећу цилије, ниског је вискозитета, а његов састав регулишу ћелије епитела транспортом јона. У том процесу, активна апсорпција јона натријума и активна секреција јона хлора у лумен представљају основни механизам од кога зависи садржај воде у течности покрова епитела. Спољашњи, горњи, мукоидни (слој гела), веома је вискозан, а његов састав зависи од секреције серомукозних жлезда и пехарастих ћелија. Многи неуротрансмисери и хемијски медијатори су секретологи серомукозних жлезда. Оне су првенствено под утицајем нервних система парасимпатикуса. Поред холинергијске стимулације, секрецију мукуса такође стимулишу неки медијатори ослобођени из инфламацијских ћелија, у које по редоследу јачине спадају *LTD₄, LTC₄, HETE*, простагландини и хистамин. Због недостатка специфичних маркера, секрецију из пехарастих ћелија тешко је одвојити од других извора, али досадашња истраживања указују да неки трансмитери, као што су ацетилхолин, вазоактивни полипептид интестинума (*VIP*), супстанција *P* и неурокинин *A*, индукују егзоцитични одговор. Пехарасте ћелије нису инервисане аутономним системом, али локални фактори, као што су медијатори или промене у осмоларности, могу да регулишу њихову секрецију слузи. На пример, хистамин може да испољи индиректно дејство на секрецију мукуса из пехарастих ћелија активацијом рецептора *H₁* сензорних нерава.

Осим тога што механички зауставља продор депонованих честица, секрет епитела, захваљујући својим имуноглобулинима и ензимима, делује као „антисептична боја“, која „неутралише“ микроорганизме. Секрециони имуноглобулин *A* је главни имуноглобу-

лин у секретима и заједно с лизозимом, лактоферином и каликреином чини групу секреторијалних протеина синтетисаних у ћелијама респираторног система. У респираторним секретима су откривени и други протеини с ензимским својствима, као што су лактат-деhidрогеназа, неколико протеолитичких ензима (протеаза) и инхибитори протеаза.

Активност цилија и клиренс мукуса

Цилије су веома активне структуре, које се непрекидно померају фреквенцијом од око 1000 покрета у минуту. За време активног таласа цилије се покрећу у периферијалном слоју, својим врховима издижу и померају вискозни слој гела који лежи на њима. За време пасивног таласа, тело цилија се косо повлачи уназад кроз течни слој сола. Цилије једног региона померају се у истом правцу, али не у исто време. Њихови покрети су синхронизовани и одвијају се у виду метакроничног таласа. Из свих делова горњег и доњег респираторног стабла мукоцилијарни транспортни систем се покреће у правцу фаринкса. Мукус доспео у орофаринкс бива затим прогутан или искашљан. На тај начин, мукоцилијарним транспортним системом непрекидно се измењује прекривач слузи респираторног стабла.

Када је мукоцилијарни транспорт интактан, мале су шансе да се агресивни агенси задрже и прођу кроз површину епитела, пошто се у току једне секунде пренесу дужином 20 ћелија епитела. Средња брзина којом се преноси мукус и честице у њему у носу варира у широком распону од 1 до 20 *mm/min*, с просеком од 5 *mm/min*, што значи да се удахнута честица из носа одстрани за 15 до 20 минута. Снага цилија и адхезивна својства мукуса омогућају да се овим системом транспортују чак и велике честице, промера 0,5 *mm*.

Фактори који утичу на мукоцилијарни транспорт

Оптимално функционисање овог заштитног механизма зависи од неколико фактора, у које спадају: ацидност секрета ($pH = 6,5-8,4$), осмоларност секрета (300–400 *mosm/L*), температура ваздуха (18–40 °C), влажност ваздуха (50–60 посто), адекватно дисање

кроз нос и средина без штетних гасова, одговарајући квалитет и квантитет секрета епитела и морфолошки и функционално очуване цилије [15].

Студије *in vivo* и *in vitro* показале су да активност цилија потенцирају скретање ацидности ка алкалној реакцији, физичка активност и уношење топлих напитака [16, 17].

Мукоцилијарни транспорт смањују сви фактори који деструишу цилије, смањују њихову активност и/или

доведе до поремећаја количине и висцероеластицитет секрета епитела (Табела 1).

Удисање веома сувог и хладног или топлог ваздуха (релативна влажност 10 посто, температура ваздуха испод 7 °C и изнад 32 °C), ацидна (pH мање од 5,5) и хипотонична или хипертонична средина, могу потпуно обуставити или успорити покрете цилија.

Епидемиолошке студије су показале да постоји веза између загађености ваздуха и поремећаја система мукоцилијарне одбране, као и броја епизода хоспиталног лечења болесника. Постоје докази да сумпор-диоксид, формалдехид, озон, високе концентрације угљен-диоксида или кисеоника и дим дувана оштећују мукоцилијарни транспорт. Познато је, такође, да изложеност аерозагађењу (прашина дрвета, паре никла или хрома) предиспонује сквамозну метаплазију респираторног епитела. У једном броју савремених студија изучава се утицај различитих аерозагађивача на фреквенцију покрета цилија, пермеабилност епитела и лучење специфичних медијатора и цитокина [18].

Утврђено је да локална примена кокаина, антибиотских лекова, антифунгицидних средстава и антисептичких раствора делује цилиотоксично. Изгледа да негативни ефекти, које на мукоцилијарни клиренс испољавају назална средства за деконгестију слузнице, потичу од средстава за заштиту која се додају лековитим средствима у облику спрејева или капи.

Инфекције горњег респираторног система могу у мањој или већој мери да деструишу цилије, обуставе мукоцилијарни клиренс, узрокују стазу секрета и омогуће одржавање и прогресију обољења, све до дубоких оштећења структура. Овакве промене узрокују посебно аденовируси и вируси инфлуенце, као и већина патогених бактерија.

Цилије могу да преживе само у течној средини. Дебљина слоја сол нормално варира само у уским границама које одговарају дужини цилија (4–6 микрона). Уколико настане губитак слоја сол, што се дешава када је прилив течности у њега, путем серозне секреције, трансудације и кондензације, мањи од губитка течности евапоризацијом, мукоцилијарна активност може привремено или трајно престати, а респираторски епител бити замењен епителом без цилија. Сувише дебео слој сол или гел такође су неповољни фактори.

Примарна или конгенитална дискинезија цилија (синдром непокретности цилија) одликује се хетерогеношћу клиничког тока, ултратроструктуре, функције и генетике. Наслеђује се обично аутозомно-рецесивно и може бити са ситусом инверзусом или без њега. Један од облика болести је Картагенеров синдром, који се одликује тријасом: рекурентни синуситис, бронхиектазије и ситус инверзус (декстрокардија). Бојењем танинском киселином утврђено је да су код овог обољења fine структуре цилија нормалне, док су покрети цилија поремећени услед урођеног недостатка интрацелуларног ензима атепазе. Постоје докази да овај дефект такође представља узрок хроничних инфекција дисајних путева код неких болесника без ситуса инверзуса. Редак ентитет је синдром ацилије, по-

ТАБЕЛА 1. Чиниоци који оштећују мукоцилијарни транспорт.

Стечени
Инхалација веома сувог, хладног или врелог ваздуха
Ацидна (низак pH) и хипотонична или хипертонична средина
Дуготрајна изложеност аерозагађености
Локална примена цилитоксичних супстанција
Акутне и хроничне инфекције дисајних путева
Поремећај квантитета и квалитета секрета епитела
Конгенитални
Картагенеров синдром
Синдром ацилије

себно синдром назалне ацилије који се одликује потпуним недостатком цилија [19, 20].

Перспективе дијагностике и лечења

У савременој ринологији придаје се доста пажње дијагностиковању поремећаја функције мукоцилија и предузимању мера за њено очување и опоравак, али ова настојања још нису довољно заживела у нашој средини.

За мерење мукоцилијарног клиренса најчешће се користи метод клиренса сахараина и мерења фреквенције покрета цилија посебним микроскопом с фотоћелијом. Метод мукоцилијарног клиренса сахараина примењујемо у нашој пракси за дијагностику степена оштећења слузнице горњих дисајних путева, испитивање ефеката примењене терапије и прогнозу болести. Поступак је једноставан: честице сахараина се поставе на предњи пол доње носне шкољке и мери се време за које се осети слadak укус у устима у тренутку када сахарин доспе у орофаринкс. Уколико овај ефекат изостане, треба проверити способност болесника да осећа слadak укус уопште. Брзина мукоцилијарног клиренса, изражена као транспорт сахараина, креће се у широком распону, од 1 до 20 *mm/min* или као време клиренса од 7 до 11 минута [21]. Утврђено је да мукоцилијарни клиренс није исти у оба кавума носа, већ да корелише с отпором мукоцилијарном транспорту у носу с једне стране, односно да је бржи у оном кавуму носа у коме је отпор мањи [22].

За сакупљање секрета у носу, у циљу мерења и даљег испитивања, користе се методи лаваже, сукције и апсорпције. Према мишљењу већине аутора, најбољи је метод апсорпције с финим папиром.

Актуелни стандард за откривање примарних дискинезија цилија јесте дефицит тзв. динеина у узорцима ткива, мада тест није довољно сензитиван. Данас се сматра да је једино координација активности цилија после цилиогенезе потпуно (100 посто) поуздана за дијагностику ових обољења.

Дефект било ког дела мукоцилијарног система одбране предиспонује развој како акутне тако и рекурентне и хроничне инфламације услед лакше колонизације микроорганизама. Налаз поремећаја мукоцилијарног система транспорта обавезује лекара да примени мере за обнављања ове функције, чиме се може из-

бећи колонизација микроорганизама у око 80 посто случајева (Табела 2). Циљ примене ових мера је да се подстицањем природне неимунолошке одбране предупредује обољења респирацијског система и спрече компликације већ развијених облика болести [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Janošević Lj, Janošević S, Ugrinović A. Funkcionalni aspekti nosnosnog kompleksa. Udruženje otorinolaringologa Jugoslavije, Niš 1998;82-4.
2. Vander A, Sherman J, Luciano D. Human physiology: the mechanisms of body function. 7th ed. McGraw-Hill, Boston 1998.
3. Van De Graaff KM, Fox SI, LaFleur KM. Synopsis of human anatomy and physiology, Brown Publishers, Dubuque 1997.
4. Playfair JHL, Lydyard PM. Medical Immunology for Students. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1995.
5. Jelušić V. Dijagnostički markeri inflamacije. Arh Farm 2000;5-6:553-7.
6. Van De Graaff KM, Fox SI, LaFleur KM. Synopsis of human anatomy and physiology. Brown Publishers, Dubuque 1995;474-90.
7. Janošević Lj. Nos i paranazalne šupljine. U: Stojičić G (Ured.). Urgentna otorinolaringologija. DTA Trade, Beograd 1999;75-122.
8. McWilliam AS, Bilyk N, Holt PG. Macrophages and dendritic-cell population in the airways. In: Busse WW, Holgate ST (Eds). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;474-90.
9. Calhoun WJ, Jarjour NN. Macrophages and macrophage diversity in asthma. In: Busse WW, Holgate ST (Eds.). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;476-74.
10. Pabst R. Mucosa-associated lymphoid tissue: only one part of the dynamic lung lymphoid system. In: Busse WW, Holgate ST (Eds). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;415-25.
11. Perry M, Whyte A. Immunology of the tonsils. Immunology Today 1998;19(9):414-20.
12. Spuzić I, Konjević G. Tonzile kao deo imunog sistema. U: Radulović R (Ured.). Tonzilarni problem. Otorinolaringološka sekcija, Beograd 1999;10-27.
13. Cohen SG. From immunity to autoimmune disease, a historic trail. Allergy and Asthma Proc 2000, 21(1):63-8.
14. Eccles R. Nasal airways. In: Busse WW, Holgate ST (Eds). Asthma and Rhinitis. Blackwell Science, Cambridge 1995;73-9.
15. Mygind N. Essential Allergy. Blackwell Scientific Publications, London 1986.
16. Proctor DE. The mucociliary sistem. In: Proctor DE, Andersen I (Eds). The Nose, Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam 1982;245-78.
17. Pavia D. Acute respiratory infections and mucociliary clearance. Eur J Respir Dis 1987; 71:219-26.
18. Devalia JL, Bayram H, Rusznak C et al. Mechanisms of pollution-induced airway disease. Allergy 1997;52(Suppl 38):57-8.
19. Janošević Lj, Janošević S. Pathological conditions associated with recurrent sinonasal polyposis. In: McCafferty G, Coman W, Carroll R (Eds). IFOS. Monduzzi Editore 1997;1803-6.
20. Behran RE, Kliegman RM, Nelson WE, Vaughan VC. Nelson Textbook of Pediatrics. 14th ed. Saunders, Philadelphia 1992.
21. Moriarty BG, Robson AM, Smallmann LA, Drake-Lee AB. Nasal mucociliary function: comparison of saccharin clearance with ciliary beat frequency. Rhinology 1991;29:173-9.
22. Doyle WJ, Van Cauwenberge PB. Relationship between nasal patency and clearance. Rhinology 1987;25:167-79.
23. Janošević Lj, Janošević S. Bolesti gornjih disajnih puteva. U: Simić D (Ured.). Racionalna terapija. Naučna knjiga, Beograd 1993;333-63.

LJILJANA JANOŠEVIĆ

Institut za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 2

Tel.: 011/643-694

ТАБЕЛА 2. Мере за побољшање мукоцилијарног система одбране.

Испитивање функције мукоцилијарног транспорта
Модификовање висцероеластицитета мукуса
Рано и адекватно лечење акутне респирацијске инфекције
Избегавање излагања аерозагађености
Избегавање локалне примене цилиотоксичних супстанција
Хируршка корекција анатомских поремећаја у дисајном путу

„ПОЉУБАЦ ЖИВОТА“ – ПЕДЕСЕТ ГОДИНА ОД УВОЂЕЊА МЕТОДА ВЕШТАЧКОГ ДИСАЊА УСТА НА УСТА

Жарко ВУКОВИЋ

Спасавање људских живота односно кардиопулмонална реанимација као свакодневна пракса применом вештачког дисања уста на уста и спољном масажом срца, коју данас упражњавају и лаици, почела је пре педесет година, када су вредности метода вештачког дисања уста на уста биле признате и публиковане. Тада су била оповргнута схватања да издахнути ваздух, с једва 16 процената кисеоника, не може обезбедити оксигенацију крви особе која не дише. У то време, медицина која се бавила микробима, и све подредила инфекцији и била највише заступљена, учинила је да дисање уста на уста стекне најгору репутацију и потпуно је овај метод потиснула из јавности. Међутим, ипак је све почело да се мења – акушери више нису морали потапати у хладну воду новорођенче које не дише, нити су, како се тада још поступало, завлачили кажипрст у танушни чмар новорођенчета не би ли тиме обновили виталност ако је уопште и постојала!

Нешто касније, 1957. године, у целини су призната три основна принципа вештачког дисања уста на уста, а показано је да овај метод могу да спроводе и лаици. Тиме су сви дотадашњи мануелни методи вештачког дисања били отписани и напуштени, јер се показало да се таквим поступањем не остварује доток ваздуха особи која не дише.

У нашој јавности није познато да први трагови спасавања живота, и то „пољупцем живота“, како се популарно назива вештачко дисање уста на уста, датирају из библијских времена, од пре три хиљаде година. У *Јеврејској енциклопедији* и новијим публикацијама описано је како је свети Илија у свом дому спасао живот обамрлом детету. Записано је, а приказано на древним фрескама, како престрављена мајка доноси обамрлог сина, којег свети Илија полаже на своју постељу и пољупцем живота, молећи се Богу да учини „да се детињи живот врати у његово тело“, оживљава обамрло дете. Јер, како се наводи, Бог је чуо глас светог Илије и душа детета поново се вратила у његово тело те је дечак оживео.

Од ових првих записа из давних времена, у којима је пре свега реч о деци, деле нас читави миленијуми. Толико је морало да протекне времена, све до

примене дефибрилације срца — времена у којем је требало упознати анатомију, физиологију, дејство електричне струје, пре него што би се могли применити савремени методи кардиопулмоналне реанимације.

Ипак, о покушају вештачког дисања уста на уста сачуван је запис из 1744. године, који је оставио шкотски лекар Џорџ Тошак. Он је пружио помоћ човеку који се угушио димом, и то тако што је „прислонио своја уста на његова и дунуо што је јаче могао“. Овај запис доктора Тошака приказан је 1832. године у Лондонском филозофском друштву (у то време још увек су све науке означаване као филозофске — прва се издвојила медицина као наука, примедба Ж. В.). Описани су били и детаљи о томе како је доктор Тошак „заборавио на нос и сав ваздух је изишао, па је морао једном руком да зачепи ноздрве“, после чега је поново дунуо и „грудни кош се потпуно подигао и после тога су се осетили и откуцаји срца...“. Још тада је било оцењено да „вештачко дисање уста на уста може значити велику корист, а не може нашkodити“, као и то да је „коришћење људских уста једноставан метод, који не кошта и не шкоди и који могу и лаици користити када се затекну на лицу места“. Било је дато и упутство за коришћење у којем се каже да су болести у којима се може применити овај метод оне болести које називамо изненадном, напрасном смрти од невидљивог узрока „...и многе друге болести у којима дата особа пада доле и издише...“.

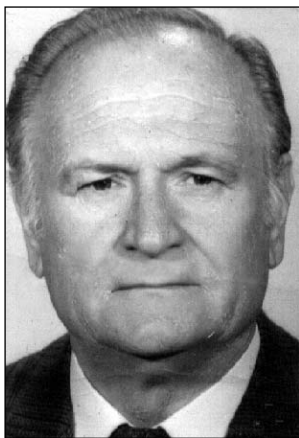
Представљајући ове прве записе одбране и спасавања живота, желео сам и на тај начин да покажем у коликој мери историја медицине може да буде интересантна и за савремене лекаре. Надам се да ће и овако сажети приказ послужити да истакне у коликој мери историја медицине може да помогне „унапређењу перспектива медицине и свакодневне праксе“, што и јесте основна садржина ове, тако занемарене, гране медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Judaic Encyclopedia. Jerusalem 1995;631-5.
2. Eisenberg SM. Emergency Medicine. Ny-Oxford 1997;33-3 i 55-61.
3. Vuković Ž. Odbrana i spas života. Urgentna medicina 2000;5(16):11-4.

НИКОЛА БОЈАНИЋ

(1926-2002)



Санитетски пуковник, проф. др Никола Бојанић, рођен је у Придворцима, Требиње. Као војни питомац дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 1954. године. Лекарску каријеру почео је као трупни лекар, настављајући је у Београду 1957. године доласком на специјализацију патологије у Институту за патологију и судску медицину Војно-медицинске академије у Београду. Специјалистички испит положио је 1960. године. На студијама изван земље био је 1962–1963. године у Ливерпулу код проф. Х. Л. Шихана и 1971. у Паризу код проф. Ј. Каролија. Докторску дисертацију „Прилог проучавању морфолошких промена у бубрезима особа оболелих од ендемске нефропатије” одбранио је 1979. године. За редовног професора патологије и за начелника Института за патологију и судску медицину изабран је 1980. године. За председника Секције за патолошку анатомију биран је 1985. и 1986. године. За ванредног члана Медицинске академије Српског лекарског друштва изабран је 1992, а за редовног 2000. године. Члан је Друштва патолога Европе. Био је дугогодишњи члан и председник испитне комисије за предмет патологије и ментор магистрантима и докторантима. Објавио је 171 чланак у домаћим и 15 у међународним часописима; писац је монографије *Тумори шестиса*. Ужа област његовог рада била је патологија бубрега, система гастроинтестинума и тумори.

Редовне клиничко-патолошке конфронтације у ВМА, уведене 1948. године, приближиле су патологе и клиничаре, те је и тако била успостављена стална блиска сарадња, као зачетак предстојећег тимског рада. Стога је разумљиво што редове о патологу испишује интернист.

Професионално сам сарађивао са свим тадашњим стручњацима из Института за патологију и судску медицину ВМА, али најближе и најдуже с проф. Н. Бојанићем, безмало две и по деценије. Чињеница је да смо обојица прошли кроз клиничко-патолошку школу проф. Шихана. Предмет нашег заједничког рада и истраживања обухватао је клинику и патологију различитих обољења које нам је живот наметао. Међу осталим, био је усредсређен на системске болести везивног ткива, посебно на студију нефропатија у овим обољењима (1973), на системске васкулитисе

(1979–1983) и породичну медитеранску грозницу (1970–1971). Радећи прву аутопсију особе оболеле од породичне медитеранске грознице у нас, код оболелог војника од фенотипа два ове болести, проф. Бојанић је извршио хистолошко испитивање свих органа: патолошко-анатомски супстрат ове болести је периретикулински тип амилоидозе. Код описаног војника утврђена је знатна амилоидоза (хистолошки, периретикулинског типа) јетре, црева, лимфних жлезда и костне сржи, као и осталих органа, сем плућа и мозга.

Без активног али пасионираног учешћа проф. Н. Бојанића, трагање клиничара за особама оболелим од примарног и секундарног хиперпаратиреоидизма не би било остварено. Прва три недијализована болесника с бубрежном остеоидистрофијом описана су у ВМА 1968. године; код два болесника клиничка манифестација била је остеомаластија, а код једног хиперпаратиреоидизам. Откривање хистолошких промена на костима и хиперплазије паратиреоидних жлезда код наведена три болесника условило је да се у обдукциони протокол од 1965. године обавезно унесе подаци о паратиреоидним жлездама. Дијагностика и лечење примарног хиперпаратиреоидизма захтева усклађен рад интернисте, хирурга, патолога и биохемичара. Улога патолога је пресудна, јер се хистолошки утврђује *intraoperationem* да ли је ресецирано ткиво паратиреоидно, а потом да ли је нормално, аденомски или хиперпластично промењено. Заинтересовани тим у ВМА успео је да докаже, између 1971. и 1985. године, да примарни хиперпаратиреоидизам није редак у нашој средини ако се систематски истражује.

Рад с проф. Николом Бојанићем пружао је задовољство, јер је он увек с одговорношћу и ентузијазмом прихватао свој удео у заједничком предмету истраживања. Његова отворена и срдачна природа била је идеална за тимски рад. Из нашег заједничког рада проистекло је постојано пријатељство, које није угасио ни мој одлазак у мировину. Ведро и увек насмејаног, с очуваним говорним језиком својег завичаја, заиста га је било задовољство слушати. На путу свог развоја и афирмације морао је да савлада озбиљне здравствене препреке, које је све, до последње, успевао срећно да преброди. Својом високом стручношћу и професионалним поштењем поништио је злонамерна подметања појединаца из ширег круга средине у којој је радио. Волео је поезију, посебно земљака Јована Дучића, чије је многе песме с уживањем рецитовао. Оставио је супругу Љубицу, гинеколога, кћер Рушку, сина Небојшу, уролога, унуку Љубицу, праунука Александра и зета З. Поповића.

Ратибор С. Мићић

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 130

MAY-JUNE 2002

NUMBER 5-6

CONTENTS

ARTICLES

- S. Nikolitsh, J. Micitsh, Z. Mihailovitch
CAUSES OF DEATH IN PATIENTS WITH LONG OUTLIVING PERIOD INJURED IN TRAFFIC ACCIDENTS 152
- M. Keckarevitsh, D. Savitsh, B. Chuljkovitch, N. Zamurovitsh, T. Major, D. Keckarevitsh, S. Todorovitch, S. Romac
DUCHENNE'S/BECKER'S MUSCULAR DYSTROPHY: ANALYSIS OF GENOTYPE-FENOTYPE CORRELATION IN 28 PATIENTS 158
- S. Simitsh-Ogrizovitch, Lj. Djukanovitch, A. Starchevitsh-Bozhovitch, R. Blagojevitsh, D. Radivojevitsh
PCNA IN ASSESSMENT OF PROGRESSION RATE OF CHRONIC RENAL ALLOGRAFT REJECTION 163

COMMUNICATIONS

- Z. Peshitsh, D. Milovitch, M. Milosavljevitsh
ECHOSONOGRAPHY AND SURGICAL THERAPY OF FACIAL SKIN TUMOURS 167
- M. B. Stanitsh, R. B. Sindjelitsh, V. Neshkovitch, L. B. Davidovitch, S. L. Lotina
RENAL PROTECTION DURING THE OPERATION OF INFRARENAL AORTA 171
- O. Gajitsh-Veljanoski, M. Jarebinski, A. Jovitshevitsh-Bekitsh, T. Pekmezovitch
COHORT ANALYSIS OF COLORECTAL CANCER MORTALITY IN THE REPUBLIC OF SERBIA OVER THE PERIOD 1971-1996 176
- S. Stojanovitch, A. Krstitch, M. Poljachki, S. Tasitsh
FREQUENCY OF DYSMORPHOLOGICAL SIGNS BY POSSUM AT THE HOME FOR
DEVELOPMENTALLY HANDICAPPED CHILDREN AND ADULTS IN VETERNIK-NOVI SAD 182
- N. Ivanovitch, M. Svetel, D. Kozitsh, R. Semnic, V. S. Kostitsh
CLINICAL-PATHOMORPHOLOGICAL CORRELATION IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC DYSTONIAS 188
- T. Potpara, J. Marinkovitch-Eritsh, M. Grujitch, B. Radojkovitch-Tshirovitsh, B. Vujisitsh-Teshitsh, M. Petrovitsh
THE IMPACT OF DIABETES MELLITUS ON RESTORING AND MAINTAINING OF SINUS RHYTHM IN PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION 191
- V. Lezhaitsh, Lj. Djukanovitch, D. Radivojevitsh-Djokitsh, R. Blagojevitsh-Lazitsh, S. Ristitsh, ZH. Dokitsh, D. Stojkovitch
ANALYSIS OF DONOR SELECTION FOR LIVING RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION AND THEIR POSTOPERATIVE OUTCOME 197
- V. Ljubitsh, S. Petkovitch, N. Radunovitch
ADRENAL GLANDS OF THE FOETUS IN (HIGH) RISK PREGNANCIES 200

CASE REPORT

- R. Cholovitch, N. Grubor, V. Mashirevitsh, Lj. Ivitsh
PANCREATIC FISTULA THROUGH THE DISTAL COMMON BILE DUCT 203
- R. Cholovitch, M. Micev, N. Cholovitch, S. Zogovitch, B. Trbojevitsh, M. Stojkovitch
MALIGNANT CARCINOID TUMOUR OF THE PANCREAS 207
- D. Subotitsh, D. Mandaritsh, N. Atanasijadis, Lj. Andritsh
PNEUMONECTOMY DUE TO BRONCHUS CARCINOMA AFTER PLEURAL EMPYEMA 212
- B. Filipovitch, M. Opritsh, A. Milichitsh S. Paranos
PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS 216
- B. Ivanovitch-Krstitch, D. Kalimanovska-Oshtritsh, B. Vujisitsh-Teshitsh, D. Jovanovitch, P. Petrovitsh, D. Cvetkovitch-Matitsh
CARDIAC ECHINOCOCCOSIS 221

HISTORY OF MEDICINE