



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 130.

ЈУЛ-АВГУСТ 2002.

СВЕСКА 7-8

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Дејан Урсуловић, Љиљана Јаношевић,
Слободанка Јаношевић

ХРОНИЧНИ РИНИТИС - ЕФЕКТИ
ЛОКАЛНЕ ПРИМЕНЕ КОРТИКОСТЕРО-
ИДНИХ ЛЕКОВА НА ЕОЗИНОФИЛНЕ
ЛЕУКОЦИТЕ 243

Војин Шуловић, Александар Љубић

МЕДИЦИНСКИ И ДРУШТВЕНИ
ЧИНИОЦИ РЕПРОДУКЦИЈЕ
У СРБИЈИ 247

Неда Банковић-Ћалић, Малком Р. Огборн,
Евин Ничман

УТИЦАЈ СМАЊЕНОГ САДРЖАЈА И
ПРОМЕНЕНОГ САСТАВА БЕЛАНЧЕВИНА И
МАСТИ У ИСХРАНИ НА ХИСТОЛОШКЕ
ПРОМЕНЕ И МЕТАБОЛИЗАМ БУБРЕГА
У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ МОДЕЛУ
ПОЛИЦИСТИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА .. 251

САОПШТЕЊА

Зоран Ранчић, Борђе Радак, Драган Стојановић

РАНО ОТКРИВАЊЕ АСИМПТОМСКЕ
КАРОТИДНЕ БОЛЕСТИ КОД ОСОБА С
ОБЛИТЕРАНТНОМ АРТЕРИОСКЛЕ-
РОЗОМ ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА. 258

ПРИКАЗИ

Бранислава Ивановић-Крстић, Димитра Калимановска-
Оштрић, Босилка Вујусић-Тешић, Драгана Јовановић,
Александар Диклић, Даница Цветковић-Матић

ТУБЕРКУЛОЗНИ ЛИМФАДЕНИТИС
ЦЕРВИКОМЕДИЈАСТИНУМА. 265

Радoje Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев,
Мирјана Стојковић

ИНФЛАМАЦИОНИ ПСЕУДОТУМОРИ
ЈЕТРЕ. 270

Никола Војводић, Драгослав Сокић, Славко Јанковић,
Лукас Расулић

КОМОЦИОНЕ КОНВУЛЗИЈЕ КАО
ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА
ПОСТТРАУМСКЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ 274

ПРЕГЛЕДИ

Слободан Николић, Јелена Мицић, Слободан Савић

МАСНА ЕМБОЛИЈА
У ФОРЕНЗИЧКОЈ ПАТОЛОГИЈИ 278

Марјан Мицев, Зоран Кривокапић, Иван Попов

ПРОГНОЗА БОЛЕСНИКА С
ПОТЕНЦИЈАЛНО ИЗЛЕЧИВИМ
КАРЦИНОМОМ КОЛОРЕКТУМА 284

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

Љиљана Мирковић, Миомир Крстић, Драгољуб
Пантовић, Будимир Павловић, Војислав Жижић

ИДЕЈА ПЕТРА РАДОВИЋА О
ТРАНСПЛАНТАЦИЈИ ОПЛОЂЕНЕ
ЈАЈНЕ ЋЕЛИЈЕ У ХУМАНОЈ
РЕПРОДУКЦИЈИ. 290

ПРИЛОЗИ

ЈЕДНООБРАЗНИ ЗАХТЕВИ ЗА
ПРИПРЕМУ РУКОПИСА КОЈИ СЕ
ПОДНОСЕ БИОМЕДИЦИНСКИМ
ЧАСОПИСИМА. 293

ВЕСТИ 264

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.

ЈУЛ-АВГУСТ 2002.

СВЕСКА 7-8

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

eiusdem 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 главної и одговорної уредника:

Љубица Божиновић

Секретар:

Славица Жижић-Борјановић

Чланови:

Мирјана Атанацковић, Жарко Вуковић, Слободан
Голубовић, Никола Грујић, Слободан Додић, Васи-
лије Дреџун, Александар Дујић, Љубица Ђукановић,
Надежда Јеличић, Татјана Ивковић-Лазар, Теодор
Ковач, Коста Костић, Стеван Литвињенко, Душан
Манојловић, Рајко Милошевић, Атанасије Марко-
вић, Петар Милутиновић, Будимир Павловић,
Иван Попов, Мирослава Првулов, Слободан Радма-
новић, 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, Цорџа Вашингтона 19

Председник: проф. др Зоран Иванковић

Председник Издавачког савета: проф. др Драгослав Ђукановић

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

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

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

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

Поштански претплатак: бр. 838

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

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Дејан Урсуловић, Љиљана Јаношевић, Слободанка Јаношевић
 ХРОНИЧНИ РИНИТИС - ЕФЕКТИ ЛОКАЛНЕ ПРИМЕНЕ
 КОРТИКОСТЕРОИДНИХ ЛЕКОВА НА ЕОЗИНОФИЛНЕ ЛЕУКОЦИТЕ 243
- Војин Шуловић, Александар Љубић
 МЕДИЦИНСКИ И ДРУШТВЕНИ ЧИНИОЦИ РЕПРОДУКЦИЈЕ У СРБИЈИ 247
- Неда Банковић-Ђалић, Малком Р. Огборн, Евин Ничман
 УТИЦАЈ СМАЊЕНОГ САДРЖАЈА И ПРОМЕЊЕНОГ САСТАВА БЕЛАНЧЕВИНА
 И МАСТИ У ИСХРАНИ НА ХИСТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ И МЕТАБОЛИЗАМ БУБРЕГА
 У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ МОДЕЛУ ПОЛИЦИСТИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА..... 251

САОПШТЕЊА

- Зоран Ранчић, Ђорђе Радак, Драган Стојановић
 РАНО ОТКРИВАЊЕ АСИМПТОМСКЕ КАРОТИДНЕ БОЛЕСТИ КОД ОСОБА
 С ОБЛИТЕРАНТНОМ АРТЕРИОСКЛЕРОЗОМ ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА 258

ПРИКАЗИ

- Бранислава Ивановић-Крстић, Димитра Калимановска-Оштрић, Босилка Вујусић-Тешић, Драгана Јовановић,
 Александар Диклић, Даница Цветковић-Матић
 ТУБЕРКУЛОЗНИ ЛИМФАДЕНИТИС ЦЕРВИКОМЕДИЈАСТИНУМА..... 265
- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Мирјана Стојковић
 ИНФЛАМАЦИОНИ ПСЕУДОТУМОРИ ЈЕТРЕ 270
- Никола Војводић, Драгослав Сокић, Славко Јанковић, Лукас Расулић
 КОМОЦИОНЕ КОНВУЛЗИЈЕ КАО ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА
 ДИЈАГНОЗА ПОСТТРАУМСКЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ..... 274

ПРЕГЛЕДИ

- Слободан Николић, Јелена Мицић, Слободан Савић
 МАСНА ЕМБОЛИЈА У ФОРЕНЗИЧКОЈ ПАТОЛОГИЈИ 278
- Марјан Мицев, Зоран Кривокапић, Иван Попов
 ПРОГНОЗА БОЛЕСНИКА С ПОТЕНЦИЈАЛНО ИЗЛЕЧИВИМ КАРЦИНОМОМ КОЛОРЕКТУМА... 284

ИСТОРИЈА МЕДИЦИНЕ

- Љиљана Мирковић, Миомир Крстић, Драгољуб Пантовић, Будимир Павловић, Војислав Жижић
 ИДЕЈА ПЕТРА РАДОВИЋА О ТРАНСПЛАНТАЦИЈИ
 ОПЛОЂЕНЕ ЈАЈНЕ ЋЕЛИЈЕ У ХУМАНОЈ РЕПРОДУКЦИЈИ..... 290

ПРИЛОЗИ

- ЈЕДНООБРАЗНИ ЗАХТЕВИ ЗА ПРИПРЕМУ РУКОПИСА
 КОЈИ СЕ ПОДНОСЕ БИОМЕДИЦИНСКИМ ЧАСОПИСИМА 293

CONTENTS

ARTICLES

- D. Ursulovitsh, L.J. Janoshevitsh, S. Janoshevitsh
CHRONIC RHINITIS - EFFECTS OF LOCAL CORTICOSTEROIDS ON EOSINOPHILS 246
- V. Shulovitsh, A. Ljubitsch
MEDICAL AND SOCIAL FACTORS INFLUENCING REPRODUCTION IN SERBIA. 250
- N. Bankovitsh-Calitsh, M. R. Ogborn, E. Nitschmann
THE EFFECT OF LOW PROTEIN DIET, SOY PROTEIN DIET AND DIETARY FLAX SEED
SUPPLEMENTATION ON RENAL HISTOLOGY, ORGANIC ANION AND OSMOLYTE CONTENT
AND EXCRETION AND FATTY ACID STATUS IN RAT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE 257

COMMUNICATIONS

- Z. Ranchitsh, Dj. Radak, D. Stojanovitsh
EARLY DETECTION OF ASYMPTOMATIC CAROTID DISEASE IN PATIENTS
WITH ARTERIOSCLEROTIC OCCLUSIVE DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES 263

CASE REPORT

- B. Ivanovitsh-Krstitsh, D. Kalimanovska-Oshtritsh, B. Vujisitsh-Teshitsh,
D. Jovanovitsh, A. Diklitsh, D. Cvetkovitsh-Matitsh
CERVICOMEDIASTINAL TUBERCULOUS LYMPHADENITIS 269
- R. Cholovitsh, N. Grubor, M. Micev, M. Stojkovitsh
INFLAMMATORY PSEUDOTUMOUR OF THE LIVER 273
- N. Vojvoditsh, D. Sokitsh, S. Jankovitsh, L. Rasulitsh
CONCUSSIVE CONVULSIONS AS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POSTTRAUMATIC EPILEPSY..... 277

HISTORY OF MEDICINE

- Lj. Markovitsh, M. Krstitsh, D. Pantovitsh, B. Pavlovitsh, V. Zhizhitsh
THE CONCEPT OF PETAR RADOVIC
OF TRANSPLANTATION OF FERTILIZED OVUM IN HUMAN REPRODUCTION 292

ХРОНИЧНИ РИНИТИС ЕФЕКТИ ЛОКАЛНЕ ПРИМЕНЕ КОРТИКОСТЕРОИДНИХ ЛЕКОВА НА ЕОЗИНОФИЛНЕ ЛЕУКОЦИТЕ

Дејан УРСУЛОВИЋ¹, Љиљана ЈАНОШЕВИЋ², Слободанка ЈАНОШЕВИЋ³

1. Институт за медицину рада Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за оториноларингологију и максиллофацијалну хирургију Клиничког центра Србије, Београд; 3. Институт за социјалну медицину, статистику и истраживања у здравству Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Еозинофилни леукоцити играју важну улогу у патогенези назалне хиперсензитивности и хиперреактивности [1, 2]. Циљ нашег истраживања био је да се утврди ефекат локалне примене кортикостероидних лекова на назалну еозинофилију код болесника с изолованим и полипозним облицима еозинофилног хроничног ринитиса. Према свом садржају студија је била проспективна и контролисана. Испитивано је 88 болесника. Експерименталну групу (63 болесника) чинили су болесници код којих је еозинофилни хронични ринитис локално третиран кортикостероидним леком. Контролну групу (25 болесника) чинили су болесници с нетретираним еозинофилним хроничним ринитисом. Током апликације беклометазон-дипропионата у облику назалног спреја (дневна доза 400 микрограма, у току шест недеља, код изолованих ринитиса, и шест месеци код удружених ринитиса), болесницима експерименталне групе урађено је више контролних прегледа. Контролни прегледи су такође спроведени и међу болесницима у контролној групи којима није био апликован кортикостероидни лек. Цицтолошко испитивање секрета носа састојало се од бриса назалне мукозе, бојења размаза Лејшмановом бојом и претраживања светлосним микроскопом, увећањем до хиљаду пута. Резултати студије показују статистички високозначајно већи број еозинофилних леукоцита у групи болесника с изолованим алергијским ринитисом ($\chi^2 (FR) = 71,121$; $DF = 2$; $p < 0,01$), као и у групи болесника с изолованим хиперреактивним ринитисом ($\chi^2 (FR) = 19,050$; $DF = 2$; $p < 0,01$) пре почетка лечења у односу на завршетак третмана. Разлика није била статистички значајна код болесника контролне групе. Локална примена кортикостероидних лекова знатно смањује број еозинофилних леукоцита у секрету носа код болесника с еозинофилним облицима хроничних ринитиса. На тај начин, локални кортикостероидни лекови испољавају ефикасну имуномодулацију патогенезе ове групе обољења.

Кључне речи: ринитис, еозинофилни леукоцити, локална примена кортикостероидних лекова. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Знатна учесталост појављивања и недовољно познате етиологија и патогенеза сврставају хронични ринитис и назалну полипозу у групу веома актуелних социјално-медицинских и научних проблема савремене медицине [3]. У етиолошком и патофизиолошком смислу реч је о хетерогеним групама обољења. Најчешћа је подела на алергијске, инфективне и неалергијске неинфективне, тј. хиперреактивне облике [4, 5]. Осим тога што су централне ефекторске ћелије касне фазе алергијског ринитиса, еозинофилни леукоцити су значајни у патогенези и неалергијског облика овог обољења. То је разлог њиховог честог налаза у назалном секрету код болесника с хроничним ринитисом [2]. Интраназално примењени кортикостероидни лекови делују антиинфламационо везивањем за глюкокортикостероидне рецепторе, који се налазе у цитоплазми и једру већине хуманих ћелија. Смањујући капиларни пермеабилитет, смањују осетљивост жлезданих структура на холинергијске утицаје, као и стварање и ослобађање медијатора и цитокина из инфламационих ћелија [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања био је да се утврди ефекат локалне примене кортикостероидних лекова на број

еозинофилних леукоцита у назалном секрету болесника с еозинофилним облицима хроничног ринитиса.

МЕТОД РАДА

Студија је била проспективна и контролисана и спроведена је у Одсеку за ринологију и алергологију Института за оториноларингологију и максиллофацијалну хирургију Клиничког центра Србије у Београду. Испитивано је 88 болесника, сврстаних у две групе. Експерименталну групу чинило је 63 болесника, третираних беклометазоном, а контролну групу 25 болесника с нетретираним ринитисом. Основна мерила за укључивање у студију били су болесници с еозинофилним облицима хроничног ринитиса, као изолованог обољења или у комбинацији с назалном полипозом. Испитаници су били оба пола, старији од 18 година. Мерила за неукључивање или искључивање из студије била су налаз неинфламационих и других облика инфламаторних обољења горњег и доњег респирационог тракта и обољења и стања других органа и система која могу да утичу на закључке (нпр., хипертиреоза, хипотиреоза, трудноћа).

Према удружености с полипозом експериментална група је подељена на две подгрупе. Прву подгрупу чинило је 47 болесника с изолованим ринитисом, која је супкласификована на алергијске ринитисе (37 болесника) и неалергијске ринитисе (10 болесника с неинфективним неалергијским, тј. хиперреактивним ринитисом). Другу подгрупу чинило је 16 болесника, код којих је ринитис удружен с назалном полипозом (10 болесника с алергијским ринитисом и 6

болесника с неалергијским неинфективним, тј. хиперреактивним ринитисом). У контролној групи било је 25 болесника с нетретираним ринитисом, од којих је код 18 био изоловани алергијски ринитис, код троје алергијски ринитис удружен с назалном полипозом, код четворо неалергијски неинфективни, тј. хиперреактивни ринитис, и то код двоје изоловани ринитис а код двоје ринитис удружен с назалном полипозом.

Дијагностички преглед је обухватио следеће: анамнезу, клинички оториноларинголошки, а по потреби радиографски, интернистички и друге клиничке прегледе, алерголошко испитивање, микробиолошки преглед секрета респирационог тракта и фецеса, преглед фецеса на хелминте, и еколошку дијагностику назалног секрета с нагласком на налаз еозинофилних леукоцита. Испитиван је брис предњег дела доње назалне шкољке, бојен Лејшмановом бојом и претраживан светлосним микроскопом, увеличањем до хиљаду пута. Мерила за еозинофилију био је налаз више од 10 посто еозинофилних леукоцита. Ако је заступљеност еозинофилних леукоцита била између 5 и 10, посто цитолошко испитивање је понављано.

Водени назални спреј беклометазон-дипропионата ординирани на 12 сати (ујутру и увече), два пута. Појединачна доза је износила 200 *mg*, а укупна дневна 400 *mg*. Примена код болесника с изолованим ринитисом трајала је шест недеља, док је код болесника с назалном полипозом трајала шест месеци. Назална еозинофилија је испитивана цитодијагностички. Пре ординирања лека стање болесника је верификовано базалним прегледом. Контролни прегледи су обављани после седам дана (K1), после месец и по дана (K2), после три месеца (K3) и после шест месеци (K4). Спроведена су контролна испитивања у групама и између група.

У статистичкој анализи коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина и медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација и коефицијент варијације), а за испитивање разлике коришћени су непараметарски методи (Фридманов тест хи-квадрат, тест еквивалентних парова и тест суме рангова).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања дејства локалних кортикостероидних лекова на еозинофилне леукоците у групи и подгрупама болесника с изолованим ринитисом, као и у групи и подгрупама болесника код којих је ринитис удружен с назалном полипозом, приказани су у табелама 1 и 2.

Цитолошким прегледом назалног секрета код болесника с изолованим алергијским и хиперреактивним ринитисом, третираних беклометазоном, првим и другим контролним прегледом утврђен је статистички високозначајно мањи број еозинофилних леукоцита него базалним прегледом, док се у контролној групи нетретираних болесника број еозинофилних леукоцита није променио. На базалном прегледу третираних болесника с алергијским ринитисом број еозинофилних леукоцита био је статистички високозначајно већи него код нетретираних болесника, али на првом контролном прегледу третираних беклометазоном овај број је био статистички високозначајно мањи него на одговарајућем прегледу нетретираних болесника. У подгрупи болесника с хиперреактивним ринитисом

резултати су били нешто нижи. Разлика се појављује када се пореде резултати последњег прегледа нетретираних болесника и резултати првог контролног прегледа третираних болесника. Код хиперреактивне подгрупе болесника смањење је било статистички значајно, док је код алергијске подгрупе смањење било високозначајно. И поред наведених разлика, закључујемо да локална примена кортикостероидних лекова код особа с изолованим алергијским ринитисом и изолованим еозинофилним хиперреактивним ринитисом, већ после седмодневног третмана, смањује број еозинофилних леукоцита у назалном секрету на до 5 посто. Наши резултати су у складу с подацима из литературе у којој се наводи јак антиеозинофилни ефекат локалне примене кортикостероидних лекова код ових облика ринитиса [7].

Цитолошким прегледом назалног секрета болесника код којих је алергијски ринитис удружен с назалном полипозом, као и код болесника код којих је хиперреактивни ринитис удружен с назалном полипозом, забележено је статистички високозначајно смањење броја еозинофилних леукоцита током целокупног третмана беклометазоном. У групи болесника код којих је алергијски ринитис удружен с назалном полипозом, при издвојеном поређењу резултата, добијених на контролним прегледима, и резултата на прегледима који су им претходили, забележено је статистички високозначајно смањење, осим при поређењу резултата добијених на трећем и четвртм контролном прегледу, када је разлика била мања, али

ТАБЕЛА 1. Дескриптивни статистички параметри за број еозинофилних леукоцита у назалном брису

TABLE 1. Descriptive statistical parameters of nasal brush eosinophilia values

Ринитис Rhinitis	Цитолошко испитување Cytological examination	Статистички параметри Statistical parameters				
		n	$\bar{X}$	sd	cv	med
Изоловани / Isolated						
Алергиски Allergic	Преглед БНТ / Examination BNT	18	17.28	5.30	30.67	17.50
	Преглед 2 / Examination 2	18	17.78	5.23	29.41	17.00
	Преглед 3 / Examination 3	18	17.33	5.54	31.97	17.00
	Преглед БТ / Examination BT	37	24.54	7.68	31.29	24.00
	Контрола 1 / Control 1	37	3.14	1.80	57.32	3.00
	Контрола 2 / Control 2	37	0.43	0.77	179.07	0.00
Хипер-реактивни Hyper-reactive	Преглед БНТ / Examination BNT	2	12.00	0.00	0.00	12.00
	Преглед 2 / Examination 2	2	14.00	0.00	0.00	14.00
	Преглед 3 / Examination 3	2	12.00	0.00	0.00	12.00
	Преглед БТ / Examination BT	10	20.70	5.38	25.99	21.50
	Контрола 1 / Control 1	10	3.80	2.20	57.89	4.00
	Контрола 2 / Control 2	10	0.30	0.67	223.33	0.00
Полипоза / Polyposis						
Алергиска Allergic	Преглед БНТ / Examination BNT	3	30.00	9.17	30.57	28.00
	Преглед 2 / Examination 2	3	30.00	7.00	23.33	27.00
	Преглед 3 / Examination 3	3	30.33	9.07	29.90	29.00
	Преглед 1 БТ / Examination BT	10	31.20	6.07	19.45	29.50
	Контрола 2 / Control 2	10	3.80	0.79	20.79	4.00
	Контрола 3 / Control 3	10	1.30	1.06	81.54	1.00
	Контрола 4 / Control 4	10	0.60	0.52	86.67	1.00
Хипер-реактивна Hyper-reactive	Преглед БНТ / Examination BNT	2	28.50	0.71	2.49	28.50
	Преглед 2 / Examination 2	2	28.00	2.83	10.11	28.00
	Преглед 3 / Examination 3	2	29.50	0.71	2.40	29.50
	Преглед БТ / Examination BT	6	40.17	6.37	15.86	39.00
	Контрола 2 / Control 2	6	4.33	1.21	27.94	4.50
	Контрола 3 / Control 3	6	1.50	0.55	36.67	1.50
	Контрола 4 / Control 4	6	0.83	0.75	90.36	1.00

БНТ = базални преглед нетретираних болесника.

BNT = basic examination of non-treated patients.

статистички значајна. Нешто слабије резултате смо забележили у групи болесника код којих је хиперреактивни ринитис удружен с назалном полипозом. Поредили резултате контролних прегледа и резултате добијене на прегледима који су им претходили, утврдили смо статистички значајно смањење, осим при поређењу резултата трећег и четвртог контролног прегледа, када разлика није била статистички значајна. Међутим, посматрајући подгрупу болесника код којих је хиперреактивни ринитис удружен с назалном полипозом и подгрупу болесника код којих је алергијски ринитис удружен с назалном полипозом откривеном базалним прегледом, број еозинофилних леукоцита је у хиперреактивној подгрупи био већи за једну трећину. Третман кортикостероидним лековима приближно једнако смањује заступљеност еозинофилних леукоцита у назалном секрету код болесника с алергијским ринитисом удруженим с назалном полипозом, и болесника с еозинофилним хиперреактивним ринитисом удруженим с назалном полипозом. Ефекат је оптималан после месец и по дана примене беклометазона, када заступљеност еозинофилних леукоцита у назалном секрету не прелази 5 посто. Наши резултати су у складу с подацима из литературе: локална примена кортикостероидних лекова изазива апоптозу, тј. програмирану смрт еозинофилних леукоцита [1, 8]. Неки аутори већ после четрнаест дана примене позитивно оцењују ефекат локалне примене кортикостероидних средстава на смањење броја еозинофилних леукоцита [9].

На базалном прегледу болесника, код којих је алергијски и хиперреактивни ринитис удружен с назалном полипозом, број еозинофилних леукоцита у назалном секрету био је скоро двоструко већи него код болесника с изолованим алергијским и хиперреактивним ринитисом. Током третмана беклометазоном забележен је бољи одговор у подгрупама с изолованим ринитисом него у подгрупама с назалном полипозом. Подаци у литератури показују да је заступљеност еозинофилних леукоцита у назалним полипима интензивнија него у назалној мукози болесника с изолованим ринитисом [10]. Код болесника, код којих је ринитис удружен с назалном полипозом, осим основног обољења постоји и једна од његових компликација. С обзиром да смо болеснике с основним обољењем и болеснике с његовом компликацијом третирали на исти начин, нисмо могли да очекујемо идентичан успех, тј. подједнако смањење броја еозинофилних леукоцита у назалном секрету. У литератури налазимо слична гледишта, а поједини аутори успешно лече назалну полипозу знат-

ТАБЕЛА 2. Значајност разлике аритметичке средине броја еозинофилних леукоцита у назалном брису, према упоређеним категоријама група и подгрупа болесника с ринитисом, и цитолошког прегледа

TABLE 2. Significance of difference in the average numbers of eosinophils in nasal brush between categories of patients with rhinitis and cytological examination

Ринитис Rhinitis	Цитолошко испитивање Cytological examination	Статистички параметри Statistical parameters			Значајност Significance
		Емпиријска величина Empirical value	df	P	
Алергијски Allergic	ПБНТ-П2-П3 / ЕВНТ-Е2-Е3	X(FR) = 2.528	2	0.287	p>0.05
	ПБТ-К1-К2 / ЕВТ-С1-С2	X(FR) = 71.121	2	0.000	p<0.01
	ПБТ-К1/ЕВТ-С1	Z = 5.303	/	0.000	p<0.01
	ПБТ-К2 / ЕВТ-С2	Z = 5.303	/	0.000	p<0.01
	К1-К2/С1-С2	Z = 5.086	/	0.000	p<0.01
	ПБНТ-ПЕТ/ЕВНТ-ЕВТ	W = 310.500	/	0.000	p<0.01
	П3-К1/Е3-С1	W = 837.000	/	0.000	p<0.01
Хиперреактивни Hyperre-active	ПБНТ-П2-П3 / ЕВНТ-Е2-Е3	X(FR) = 3.000	2	0.223	p>0.05
	ПБТ-К1-К2/ЕВТ-С2-С3	X(FR) = 19.050	2	0.001	p<0.01
	ПБТ-К1 / ЕВТ-С1	Z = 2.803	/	0.005	p<0.01
	ПБТ-К2 / ЕВТ-С2	Z = 2.803	/	0.005	p<0.01
	К1-К2/С1-С2	Z = 2.666	/	0.008	p<0.01
	ПБНТ-ПБТ / ЕВНТ-ЕВТ	W = 4.000	/	0.049	p=0.05
	П3-К1/Е3-С1	W = 23.500	/	0.030	p<0.05
Полипоза / Polyposis					
Алергијска Allergic	ПБНТ-П2-П3 / ЕВНТ-Е2-Е3		2	0.716	p>0.05
	ПБТ-К2-К3 -К4/ЕВТ-С2-С3 -С4		3	0.000	p<0.01
	ПБТ-К2 / ЕВТ-С2	Z = 2.803	/	0.005	p<0.01
	ПБТ-К3 / ЕВТ-С3	Z = 2.803	/	0.005	p<0.01
	ПБТ-К4 / ЕВТ-С4	Z = 2.803	/	0.001	p<0.01
	К2-К3 / С2-С3	Z = 3.408	/	0.001	p<0.01
	К2-К4 / С2-С4	Z = 2.803	/	0.005	p<0.01
	К3-К4/С3-С4	Z = 1.826	/	0.068	p>0.05
	ПБНТ-ПБТ / ЕВНТ-ЕВТ	W = 18.500	/	0.692	p>0.05
	ПБНТ-П2-П3 / ЕВНТ-Е2-Е3	X(FR) = 0.250	2	0.882	p>0.05
Хиперреактивна Hyperre-active	ПБТ-К2-К3-К4/ЕВТ-С2-С3-С4	X(FR) = 17.000	3	0.001	p<0.01
	ПБТ-К2 / ЕВТ-С2	Z = 2.201	/	0.028	p<0.05
	ПБТ-К3 / ЕВТ-С3	Z = 2.201	/	0.028	p<0.05
	ПБТ-К4 / ЕВТ-С4	Z = 2.201	/	0.028	p<0.05
	К2-К3 / С2-С3	Z = 2.201	/	0.028	p<0.05
	К2-К4 / С2-С4	Z = 2.201	/	0.028	p<0.05
	К3-К4 / С3-С4	Z = 1.826	/	0.068	p>0.05
	ПБНТ-ПБТ / ЕВНТ-ЕВТ	W = 3.000	/	0.071	p>0.05

ПБНТ = базални преглед нетретираних; П2 = други преглед нетретираних; П3 = трећи преглед нетретираних; ПБТ = базални преглед третираних; К1 = прва контрола третираних; К2 = друга контрола третираних; К3 = трећа контрола третираних; К4 = четврта контрола третираних

ЕВНТ = basic examination of non-treated patients; Е2 = second examination of non-treated patients; Е3 = third examination of non-treated patients; ЕВТ = basic examination of treated patients; С1 = first control of treated patients; С2 = second control of treated patients; С3 = third control of treated patients; С4 = fourth control of treated patients.

но већим дозама кортикостероидних лекова у локалној примени, него што је уобичајено у терапији изолованих ринитиса [11].

ЗАКЉУЧАК

1. Цитолошка дијагностика назалног секрета заснована на броју еозинофилних леукоцита представља користан и ефикасан метод за објективну суп-класификацију хроничних ринитиса.

2. Примена локалних кортикостероидних средстава у трајању од седам дана редукује број еозинофилних леукоцита у назалном секрету на мање од 5 посто код свих болесника с изолованим облицима хроничног ринитиса.

3. За редукацију броја еозинофилних леукоцита на мање од 5 посто у назалном секрету болесника, код

CHRONIC RHINITIS - EFFECTS OF LOCAL CORTICOSTEROIDS ON EOSINOPHILS

D. URSULOVITSH¹, LJ. JANOSHEVITSH², S. JANOSHEVITSH³

1. Institute of Occupational Health, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Social Medicine, Statistics and Health Research, University School of Medicine, Belgrade

Clinical manifestation of chronic rhinitis is due to local release of mediators from inflammatory cells. Eosinophil leukocytes are important in pathogenesis of nasal hypersensitivity as well as nasal hyperreactivity [1, 2]. The aim of the study was to follow-up the effect of local corticosteroid treatment on a number of eosinophils in nasal secretion of patients with chronic rhinitis.

The study was prospective and controlled. A total number of 88 subjects was included in the study. Patients with chronic rhinitis who were treated with local corticosteroids (63) constituted the experimental group (37 with isolated allergic rhinitis, 10 with isolated nonallergic noninfective hyperreactive rhinitis, 10 with allergic rhinitis associated with nasal polyposis and 6 with nonallergic noninfective hyperreactive rhinitis associated with nasal polyposis). There were 25 patients with chronic rhinitis in the control group (18 with isolated allergic rhinitis, 2 with isolated nonallergic noninfective hyperreactive rhinitis, 3 with allergic rhinitis associated with nasal polyposis, and 2 with nonallergic noninfective, hyperreactive rhinitis associated with nasal polyposis). During the treatment with beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray (daily dose was 400 micrograms during 6 weeks for isolated rhinitis and 6 months for associated forms of rhinitis), control examinations were regularly performed. The first control was after one week, the second after six weeks, the third after three months and the fourth after six months. The same control was carried out in the control group of patients who were without therapy. Cytological examination of nasal secretions included brush method of collecting secretions, staining smears with Leishman's stain and light microscopic scrutinising of nasal smear magnified up to 1000 times.

The results of the study demonstrated the highly significant decrease in the number of eosinophils after the therapy in patients with isolated allergic rhinitis ($\chi^2(FR) = 71.121$, $DF = 2$, $p < 0.01$), in patients with isolated hyperreactive rhinitis ($\chi^2(FR) = 19.050$, $DF = 2$, $p < 0.01$), in patients with allergic rhinitis associated with nasal polyposis ($\chi^2(FR) = 26.730$, $DF = 3$, $p < 0.01$), as well as in patients with hyperreactive rhinitis associated with nasal polyposis ($\chi^2(FR) = 17.000$, $DF = 3$, $p < 0.01$). There were no significant differences in control group of patients, neither in subgroup with allergic rhinitis ($\chi^2(FR) = 2.528$, $DF = 2$, $p > 0.05$) nor in subgroup with hyperreactive rhinitis associated with nasal polyposis ($\chi^2(FR) = 0.250$, $DF = 2$, $p > 0.05$) (Table 2). Local corticosteroids have the potential to influence the regulation of eosinophil apoptosis. The induction of apoptosis by beclomethasone dipropionate treatment is an efficient way to remove eosinophil leukocytes from inflammatory sites [8].

The locally used corticosteroids in chronic rhinitis reduced significantly the number of eosinophils in nasal secretion. This result proves immunomodulatory effects of these medications in the pathogenesis of chronic rhinitis.

Key words: Rhinitis, eosinophils, local corticosteroids. (SRP ARH CELOK LEK).

DEJAN URSULOVIĆ

11 000 Beograd, Vojvode Stepe 278

Tel.: 011/464-914

којих је хронични ринитис удружен с назалном полипозом, потребна је локална апликација кортикостероидних лекова у трајању од месец и по дана.

4. Локална примена кортикостероидних средстава код болесника с изолованим и полипозним облицима еозинофилног хроничног ринитиса статистички значајно редукује број еозинофилних леукоцита, што указује на модулацију патогенезе хроничног еозинофилног ринитиса овом врстом медијације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cauwenberge PV. Intranasal steroids: friends or foes? *Allergy* 2000;55 (Suppl 62):5-24.
2. De Graaf Veld C, Garrelts IM, Koenders S. Relationship between nasal hyperreactivity, mediators and eosinophils in patients with perennial allergic rhinitis and controls. *Clin Exp Allergy* 1996;26(8):903-8.

3. Janošević LJ, Janošević S. Bolesti gornjih disajnih puteva. U: Simić D (Ur.). *Racionalna terapija*. Naučna knjiga, Beograd 1993;333-63.
4. Janošević LJ, Janošević S. Infektivni sindromi gornjih disajnih puteva. U: D. Popovac (Ur.). *Bolesti pluća*. Data status, Beograd 2000;177-96.
5. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airway diseases. Summary of a European Conference. *Allergy* 1998;53(Suppl 41):7-31.
6. Bachert C. Effect of intranasal corticosteroids on release of cytokines and inflammatory mediators. *Allergy* 1999;54(Suppl 57):116-23.
7. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Wood LJ. Pharmacologic modulation of airway inflammation. *Allergy* 1998;53(1):41-7.
8. Simon HU. Eosinophil apoptosis - pathophysiology and therapeutic implications. *Allergy* 2000;55(10):910-5.
9. Saunders MW, Wheatley AH, George SJ. Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? *In vivo* and *in vitro* studies. *Laryngoscope* 1999;109(5):785-90.
10. Beck L, Stellate C, Beall D. Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1990;98(4):766-80.
11. Mygind N, Dahl R, Nielsen LP. Effect of corticosteroids on nasal blockage in rhinitis measured by objective methods. *Allergy* 1997;52(suppl 40):39-44.

МЕДИЦИНСКИ И ДРУШТВЕНИ ЧИНИОЦИ РЕПРОДУКЦИЈЕ У СРБИЈИ

Војин ШУЛОВИЋ, Александар ЉУБИЋ

КРАТАК САДРЖАЈ: Аутори износе резултате истраживања, чији је циљ био да се утврде чиниоци који могу значајно да утичу на обнављање становништва Републике Србије, водећи рачуна о свим специфичностима, као што су културно наслеђе, економско стање, здравствена просвећеност, организација здравствене службе, религијски и историјски чиниоци и друго. Истраживање је обављено на основу пописа становништва 1981. године, и то у 17 региона ужег подручја Републике Србије, Војводине и Косова. Стратификација је обављена према месту сталног борава (село, град), годинама живота, занимању (земљораднице, домаћице, неквалификоване и полуквалификоване, квалификоване и висококвалификоване раднице) и образовању (нешколоване, с непотпуном и завршеном осмогодишњом школом, средњом, вишом и високом школом). На овај начин испитана је, методом интервјуа, 101 питањем, 2141 жена. Интервју су обављали искључиво лекари, специјалисти гинеколози. Утврђена је учесталост примене контрацепције, намерних прекида трудноће, спонтаних побачаја, превремених порођаја, брачне неплодности и порођаја о року. Основна знања о контрацепцији имало је 57,4 посто испитаница, али ју је примењивало само 15,9 посто жена. Намерном побачају је прибегло 58,9 посто жена. Учесталост спонтаних побачаја била је код 16,2 посто испитаница, а превремених порођаја код 5,1 посто жена. Порођај о року имало је 67 посто жена. Брачна неплодност је забележена код 8,6 посто испитаница. У процени стања здравља и понашања становништва добијени су подаци о болестима зависности (алкохол, пушење дувана, дрога, средства за умирење), хомосексуализму и начинима обављања полних сношаја. Закључено је да постоје огромне разлике између појединих региона Републике Србије, условљене разноликошћу споменутих утицаја. Дати су предлози мера које треба предузети у Републици Србији за регулисање популационе политике.

Кључне речи: репродукција популације, чиниоци, Србија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

У Српској академији наука и уметности од 1979. године спроводи се истраживачки пројект под називом „Прираштај становништва у Србији посматран с медицинског и друштвеног становишта” (главни истраживач академик Војин Шуловић). Прва истраживања су обављена на основу пописа становништва Републике Србије извршеног 1971. године, а друга по истој методологији на основу пописа становништва 1981. године. У овом раду износимо податке другог истраживања.

Циљ нам је био да с медицинског становишта утврдимо чиниоце који могу значајно да утичу на обнављање становништва наше републике, водећи рачуна о свим специфичностима, као што су културно наслеђе, економско стање, здравствена просвећеност, организација здравствене службе, религијски и историјски чиниоци и друго.

МЕТОД РАДА

Испитивање је учињено спровођењем анкете на целој територији Србије: у ужем подручју, Београду, као посебном ентитету, Војводини и на Косову. Обихватили смо грађане следећих места: Београд, Аранђеловац, Врање, Краљево, Крушевац, Кучево, Лозница, Ужице, Смедерево, Ниш, Апатин, Сента, Сомбор, Сремска Митровица, Зрењанин и Косовска Митровица.

Најпре је начињен стратификовани узорак с пропорционалном вероватноћом избора, а на бази последњих статистичких података из 1981. године. Стратификација је обављена према месту сталног борава (село, град), годинама живота (четири старосне групе од 16. до 60. године), занимања (шест стратума: земљораднице, домаћице, неквалификоване и полуквалификоване, квалификоване и висококвалификоване раднице, службенице и слична занима-

ња) и образовања (пет стратума – нешколоване, с непотпуном и завршеном осмогодишњом школом, средњом и вишом и високом школом).

У циљу одређивања репрезентативног узорка примењен је тзв. Стејнов поступак. На основу пробног испитивања оцењена је мера варијације, односно релативна варијација. Даље је коришћен стандардни статистички апарат, добро познат у теорији узорка.

С обзиром на велики узорак, дистрибуција оцено из узорка могла би се сматрати врло приближном нормалној, па се тиме задовољава и последњи теоријски услов за добијање непристрасних и поузданих оцена.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

На овај начин испитивањем је обухваћена 2141 жена. У ужем подручју Србије и Београду било је 1705 (79,6 посто), Војводини 223 (10,4 посто), а на Косову 213 (9,9 посто) испитаница.

Утврдили смо учесталост примене контрацепције у Србији, обавештеност испитаница о контрацепцији, разлоге коришћења и разлоге некоришћења, као и која се контрацептивна средства најчешће користе.

Утврдили смо и учесталост прекида трудноћа намерним побачајима, као и с колико година је извршен први намеран побачај и да ли је био праћен компликацијама.

Добили смо податке о учесталости спонтаних побачаја, под каквим су условима они били завршавајући и да ли су били праћени компликацијама.

Посебно нас је занимала учесталост превремених порођаја, као најчешћег узрока перинатусног морбидитета и морталитета, маса тела превремено рођене деце и, уколико су преживела, какав је био њихов даљи психофизички развој.

Утврдили смо међу нашим испитаницама учесталост брачне неплодности, као и начин лечења стерилитета.

Обратили смо пажњу и на међусобну зависност медицинских и социјалних чинилаца који могу да утичу на прекид нежељене трудноће, спонтане побачаје, превремене порођаје и неплодности. Посебан значај ових чинилаца огледа се у разликама у разним испитиваним регијама, с обзиром на разноликост многих утицаја који су од значаја за репродукцију људи.

Контрацепција

Основна знања о контрацепцији имало је 57,4 посто наших испитаница (у ужем подручју Србије 59 посто, Војводини 61 посто и на Косову 44 посто). И поред информисаности о контрацепцији, њу примењује веома мали број жена – 15,9 посто. Овај начин спречавања нежељене трудноће највише се користи у Војводини, а најмање на Косову. *Coitus interruptus* је највише упражњаван – 67,1 посто, орална контрацепција – 28,4 посто, интраутерини уложак – 1,8 посто, локална контрацепција – 2,1 посто, а кондом само – 0,3 посто испитаница.

Као најчешћи разлог због кога користе контрацепцију испитанице (удате) наводе да су задовољне бројем до тада рођене деце, а потом да „не желе да рађају”. Следећи по учесталости је нерешен брачни статус, а потом следе нерешено материјално стање и лоши стамбени услови живота. Чак једна четвртина испитаница изјављује да има страх од последица коришћења средстава за спречавање нежељене трудноће. Као други разлог појављује се недовољна обавештеност о контрацептивним методима, што намеће потребу већег ангажовања у здравственом васпитању. Велики број жена изјављује да нема страх од намерног побачаја, који се данас изводи под dobrим условима у здравственим установама.

Намеран побачај

Прекиду трудноће намерним побачајима прибегло је 58,9 посто жена испитиване популације. Највећи број испитаница с намерним побачајима уочен је у Војводини, нешто мањи у ужем подручју Србије, а далеко најмањи на Косову.

Стручно изведених намерних побачаја било је 92,8 посто, а нестручно 7,2 посто. Најчешћи начин обављања намерних побачаја, од стране стручних лица, изводи се амбулантно – 65,9 посто. Највећи број намерних побачаја хоспитално се обавља у Војводини – 66,3 посто. Криминалних побачаја има највише у ужем подручју Србије – 8,2%, потом на Косову – 5,8 посто, а најмање у Војводини – 1,9 посто. Компликације намерних побачаја настале су код 11,8 посто испитаница у целини испитиване популације.

Порођај

У испитиваној групи није се порађало 33 посто жена, док је 67 посто имало порођај. Вагиналним путем се породило 94,6 посто испитаница, док је оперативни поступак примењен код 5,4 посто жена. Највећи број царских резова учињен је у ужем подручју Ср-

бије, затим у Војводини, мање на Косову, а најмање у Србији.

Порођај је завршаван форцепсом код 2,2 посто испитаница, а вакуумским екстрактором код 4,1 посто породиља.

Највећи број побачаја се обавио у здравственим установама – 92,4 посто. Овај проценат је највећи у Војводини, нешто нижи у ужем подручју Србије, а најнижи на Косову.

Компликације бабиња је имало 36 посто испитаница. На ужем подручју Србије било их је најмање, потом у Војводини, а највише на Косову.

Нейлогности

У испитиваној популацији је утврђено да је 8,6 посто бракова било неплодно. Стерилитет је највише био заступљен на ужем подручју Србије, потом у Војводини, најмање на Косову. У преко 80 посто случајева стерилитет је решаван конзервативним поступцима – инјекцијама, бањским лечењем и дијатермијама. Операциони начин лечења и вештачка оплођења спермом партнера, непознатог даваоца или вантелесно, били су заступљени у Војводини, а потом на територији уже Србије.

Спонтани побачаји

Спонтани побачаји су се јављали код 16,2 посто испитаница. Најчешће у Војводини (19,3 посто), где је и намерних побачаја било највише. Скоро половина спонтаних побачаја обављена је у болници. Интервенцијом је спонтани побачај завршен код 26 посто испитаница. Код једне четвртине жена спонтани побачај је завршен без медицинске помоћи, и то највише на ужем подручју Србије.

Најчешћи симптоми спонтаних побачаја били су болови (50,7 посто) и крвавења (45,7 посто).

Скоро две трећине наших испитаница није лечило симптоме претећих спонтаних побачаја, што би у сваком случају смањило број безвољног прекида трудноће.

Компликације после спонтаних побачаја биле су код 18,8 посто жена у целој испитиваној групи. Најчешће су биле забележене на Косову.

Боловање после спонтаних побачаја користило је 30,1 посто испитаница, најчешће у Војводини. Према томе, спречавање спонтаних побачаја, осим медицинских, етичких и емотивних разлога, знатно утиче и на трошење финансијских средстава друштвене заједнице.

Највећа учесталост спонтаних побачаја забележена је код жена преко 40 година живота, што је у сагласности с подацима из литературе.

Спонтани побачај се знатно чешће јавља код неквалификованих и полуквалификованих радница, као и код жена које живе у ванбрачној заједници.

У односу на број чланова породице, уочена је статистички значајна тенденција пораста спонтаних побачаја с порастом броја чланова породице. Повећана делатност, емоциона напетост, паритет и године живота само су нека од објашњења ове појаве. Што је било више претходних намерних побачаја, то је

касније чешће наступао безвољан прекид трудноће.

Уколико је намерни побачај обављен у ранијем животном добу, утолико је била већа вероватноћа да ће се следеће жељене трудноће завршити спонтаним побачајем. Исто је то запажено када су претходне трудноће завршене превременим порођајима.

Паритет је представљао значајан чинилац ризика за спонтани побачај. Старије испитанице с већим паритетом, последице компликација ранијих порођаја, другачије одлике миофибрила материце код мултипара, само су нека од објашњења повећане учесталости спонтаних побачаја. Било их је више код испитаница код којих је претходна трудноћа завршена неким од операционих метода.

Рађање деце мале масе у термину код претходних порођаја био је ризик за безвољни прекид следећих трудноћа.

Навешћемо следеће чиниоце који су, према нашим испитивањима, могли да буду узроци спонтаних побачаја: компликације бабиња у претходним трудноћама, добри услови за подизање раније рођене деце, раније лечена неплодност, претходни неуредни циклуси менструација, лоше опште здравствено стање, коришћење средстава за умирење.

Информације које су испитанице добијале о односима међу половима (сексуално васпитање) биле су такође од значаја. Жене које сматрају да стицање знања о полности треба препустити спонтаности, то јест, оне које према сексуалном образовању немају активан став, као и оне које су без знања о сексуалности, имале су највећи број спонтаних побачаја.

Рани почетак сексуалног живота, што носи повећан ризик а појаву болести које се преносе полним путем, и прекид трудноће у раним годинама живота, представљају предиспозицију за каснији безвољни прекид трудноће.

Најмањи број спонтаних побачаја имале су особе с највећим бројем полних односа месечно (ван трудноће).

Превремени порођаји

Превремени порођаји су били заступљени код 5,1 посто испитаница, највише на Косову – 9,2 посто, ужем подручју Србије – 5,2 посто, и у Војводини – 4 посто. Највећи број превремених порођаја у најмлађој гестацијској старости, значи с највећим ризиком по плод, био је заступљен на Косову.

Проценат физички ретардиране деце у целој популацији износио је 7,1 посто, од тога на Косову 8,3 посто, што је и разумљиво с обзиром да је превремени порођај код жена у овој покрајини био у најранијој гестацијској старости.

Код две трећине испитаница с превременим порођајима није предузимано никакво лечење у смислу спречавања ове компликације гравидитета. Највећи број нелечених био је на Косову, више од четири петине; у Војводини је лечена једна трећина, а на ужем подручју Србије једна половина.

Компликација превремених порођаја било је 16 посто, по редоследу: Косово, Србија, Војводина.

Што је жена старија, то је и учесталост превремених порођаја била чешћа.

Остали чиниоци који повећавају број превремених порођаја, код наших испитаница, јесу: невалификоване и полуквалификоване раднице, неудате, већи број чланова породице (објашњење исто као и за спонтане побачаје), претходни спонтани побачаји, повећан број полних односа у трудноћи, недовољна информисаност о сексуалности, деца мање масе тела код ранијих порођаја о року.

ЗАКЉУЧАК

Предлој мера

На основу анкете у којој је свака од 2141 испитанице одговорила на 180 питања, а све укупно на 385 380 питања, с подручја 16 градова и општина Републике Србије, а после детаљне статистичке, компјутерске обраде података, можемо закључити следеће.

Прираштај становништва на територији Србије није само медицински већ, и то у знатној мери, и друштвени проблем.

Због тога захтева ангажовање целокупне друштвене заједнице, поготову што постоји огроман диспарат између ужег подручја Србије и Војводине, с једне, и Косова, с друге стране, на штету ужег подручја Србије и Војводине.

У овој публикацији, као и у нашим истраживањима организованим у оквиру Српске академије наука и уметности која трају 20 година, обратили смо пажњу, превасходно, на медицинску страну овог проблема.

Посматрали смо утицај контрацепције, намерних прекида трудноће, спонтаног побачаја, превременог порођаја, брачне неплодности, порођаја о року, сексуалног васпитања, утицаја болести зависности (алкохол, дрога, средства за умирење) и изопачености полног понашања.

Дошли смо до података да је здравствено васпитање од посебног значаја у превенцији свих негативних чинилаца хумане репродукције. Спречавање нежељене трудноће методом контрацепције предуслов је предродне многих компликација у каснијој трудноћи и брачне неплодности.

Намеран прекид трудноће, нарочито у млађим годинама, велики је фактор ризика за будућа зачећа.

Надгледање трудноће у саветовалиштима за труднице, лечење високоризичних трудноћа и порођај морају да буду приступачни, бесплатно, свим друштвеним слојевима.

Држава која жели да помогне популациону политику обавезна је да издвоји материјална средства у ове сврхе.

С тим у вези треба акушерске установе снабдети одговарајућим средствима за дијагностику и терапију и омогућити школовање одговарајућих кадрова.

То не значи неодговорно и неконтролисано трошење финансијских средстава друштва, већ изискује и истовремену категоризацију установа здравствене службе и заштите, које обављају ову одговорну функцију.

MEDICAL AND SOCIAL FACTORS INFLUENCING REPRODUCTION IN SERBIA

V. SHULOVITSH, A. LJUBITSH

The authors present results of researches whose aim was to determine the factors that may substantially influence population reproduction in the Republic of Serbia, taking into consideration all specific factors, like cultural background, economic situation, health education, health service organization, religious and historical factors, etc. The research was based on the population census from 1981. Seventeen regions of the inner part of the Republic of Serbia, Vojvodina and Kosovo were included in this research. Stratification was made according to the place of living (village, town), age, occupation (farmer, housewife, non and half-qualified, qualified and highly qualified workers) and education (without education, with unfinished or finished primary school, with secondary school, with college or university degree).

In this way 2,141 women were questioned with 101 questions by the method of interview. Interviews were conducted exclusively by doctors - gynaecologists.

We determined the frequency of the use of contraceptives, intentional abortions, spontaneous abortions, pre-term deliveries, marriage infertility and term deliveries. Thus, 57.4% of women had basic knowledge of contraception, but only 15.9% of them used it; 58.9% of women had intentional

abortions; 16.2% of women had spontaneous abortions, 5.1% of them had pre-term deliveries, and 67% of women had term deliveries.

Marriage infertility was found in 8.6% of women.

When evaluating population health and behaviour, we obtained some information and data concerning addicted diseases (alcohol, smoking, drugs, tranquilizers), homosexuality and ways of sexual intercourse.

It was concluded that enormous differences existed among certain regions in the Republic of Serbia, which were conditioned by the diversity of the above mentioned influences.

Proposals for the measures to be undertaken in the Republic of Serbia in order to regulate population policy, are given.

Key words: Reproduction in Serbia, medical and social factors. (SRP ARH CELOK LEK).

VOJIN ŠULOVIĆ
11 000 Beograd, Praška 37

УТИЦАЈ СМАЊЕНОГ САДРЖАЈА И ПРОМЕЊЕНОГ САСТАВА БЕЛАНЧЕВИНА И МАСТИ У ИСХРАНИ НА ХИСТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ И МЕТАБОЛИЗАМ БУБРЕГА У ЕКСПЕРИМЕНТАЛНОМ МОДЕЛУ ПОЛИЦИСТИЧНЕ БОЛЕСТИ БУБРЕГА

Неда БАНКОВИЋ-ЋАЛИЋ, Малком Р. ОГБОРН, Евин НИЧМАН
Институт за здравље деце Педијатријске универзитетске клинике, Манитоба (Канада)

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ рада је да се на моделу пацова (*Han: SPRD-cy*) покаже ефекат рано почете хипопротеинске дијете, односно дијете с промењеним садржајем протеина (соја уместо казеина), и ефекат додатка семена лана богатог омега-масним киселинама на ток полицистичне болести бубрега. Испитивање је вршено на мушким хетерозиготима од три недеље живота према протоколима дијете. 1) Тестирана група: хипопротеинска исхрана с 8 посто казеина *ad libidum*, у току 8 недеља; контролна група: 20 посто казеина *ad libidum*, у току 8 недеља; 2) Исти садржај протеина у тестираној и контролној групи, али промењен састав протеина: у тестираној групи протеин соје, а у контролној казеин, у два огледа, *ad libidum*, односно протокол *pair feeding*; 3) Тестирана група: дијета с 10 посто самлевеног семена лана; контролна група: убичајени састав протеина и липида, 8 недеља, протокол *pair feeding*. На хистолошким исечцима ткива бубрега рађена је морфометријска анализа (мерење величине циста, пролиферација и апоптоза ћелија епитела тубула, бројање ћелија у интерстицијуму/макрофагних ћелија и процена обима фиброзе). Гасна хроматографија коришћена је за анализу липида у ткиву бубрега и јетре, а спектроскопија нуклеарном магнетском резонанцијом за анализу органских метаболита и осмолита у урину и у ткиву бубрега. Код животиња на хипопротеинској исхрани (с 8 посто казеина), као и на исхрани с 20 посто протеина соје, настало је значајно смањење величине циста, инфламације у интерстицијуму и фиброзе, пролиферације и апоптозе ћелија тубула, док су се код животиња на дијети с 10 посто семена лана смањиле инфламација и фиброза у интерстицијуму и умерено су се смањиле цисте, али без ефекта на пролиферацију и апоптозу ћелија тубула. У полицистичној болести бубрега код животиња, спектроскопија нуклеарном магнетском резонанцијом показала је да у прогресивном оштећењу бубрега настаје губитак метаболита из циклуса лимунске киселине, као и бетаина (појачано излучивање урином и смањен садржај у бубрегу). Исхрана сојом показала је супротан ефекат: задржавање у бубрегу анјона лимунске киселине и бетаина, упркос повећаном излучивању урином. Код животиња храњених додатком десетопостотног семена лана у исхрани, нађено је појачано излучивање цитрата урином, без алкалног ефекта дијете, мереног екскрецијом амонијака урином. У ткиву бубрега код животиња с полицистичном болешћу бубрега, с дијетом која садржи 10 процената семена лана, нађен је повећан садржај сукцината и бетаина. Липидни статус код животиња с полицистичном болешћу бубрега на исхрани сојом показао је повећан садржај линолеинске киселине и у јетри и у бубрегу. Осим тога, у бубрегу је био повећан садржај алфа-линолеинске киселине, а у јетри смањен садржај арахидонске киселине. У ткиву бубрега животиња с полицистичном болешћу бубрега на исхрани с додатком семена лана нађен је значајно увећан садржај омега-незасићених масних киселина. Хипопротеинска исхрана и исхрана протеинима соје, као и додаток семена лана у исхрани, ублажава хистолошки експерименталну полицистичну болест бубрега. Исхрана сојом и дијета с 10 посто семена лана код животиња с полицистичном болешћу бубрега метаболички мења садржај виших масних незасићених киселина у бубрегу и јетри и обогаћује садржај ткива бубрега бетаином и метаболитима циклуса лимунске киселине, упркос губљењу метаболита урином. Међутим, метаболички путеви којима измењени састав беланчевина и липида у исхрани ублажава патохистолошке промене у експерименталној полицистичној болести бубрега нису јасни.

Кључне речи: полицистична болест бубрега, модел на пацовима *Han:SPRD-cy*, хипопротеинска исхрана, исхрана сојом, лан у исхрани, спектроскопија нуклеарном магнетском резонанцијом, незасићене масне киселине. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Аутозомно-доминантна полицистична болест бубрега наследна је болест с приближном преваленцијом од један на 1000 [1], генетски је хетерогена с три различита облика полицистичне болести бубрега и једним рецесивним обликом. Клинички ток болести је прогресиван, цисте почињу да расту у добу фетуса, а инсуфицијенција бубрега настаје код већине болесника у петој и шестој деценији живота. И после открића одговорних гена за полицистичну болест бубрега, питања прогресије болести, могућности терапије, деловања исхране на спречавање прогресивног тока болести остају и даље предмет истраживања. У настанку

циста спомињу се три важна фактора: пролиферација епитела, поремећена секреција и поремећаји на нивоу екстрацелулног матрикса [2], које прате процеси инфламације и фиброзе у интерстицијуму, виђени у прогресивном току других болести бубрега.

Циљ рада је да се у експерименталном моделу полицистичне болести бубрега код пацова *Han: SPRD-cy* докажу потенцијално повољни ефекти рано почетих интервенција дијетама на ток болести. У испитивању полицистичне болести бубрега, осим модела мишева *DBA-*pcy** (аутозомно-рецесивни), користи се модел полицистичне болести бубрега, модел пацова тзв.

Han: *SPRD-cy* (ненормални ген обележен са „*cy*”), настао 1989, који по протоонкогенној експресији, хистолошким променама и диморфизму пола показује сличност с хуманом полицистичном болешћу бубрега [3]. Животиње хомозиготи (*cy/cy*) угину обично три недеље после рођења. Код мушких хетерозигота, с тежим обликом полицистичне болести бубрега од женки, до 12. недеље живота увећање бубрега је прогресивно, настаје азотемија просечно око осме недеље старости, а код женки благ ток, често без азотемије.

МЕТОД РАДА

Колонија пацова *Han:SPRD-cy* у овим испитивањима потиче од неколико поклоњених животиња из оригиналне колоније др Б. Ковлеја (*Cowley*). Мушки хетерозиготи пацова *Han:SPRD-cy*, стари 21 дан, почињали су тест или контролни протокол дијете, у трајању од 6 до 8 недеља. Протоколи дијета састављени су према прописима *Canadian Council of Animal Care*.

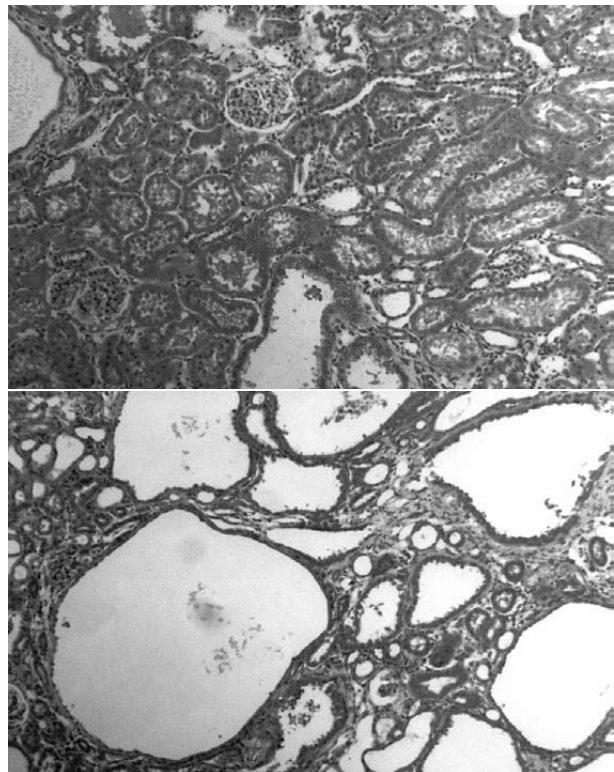
Прошколо дијете с редукованим беланчевинама у исхрани [4]. Експериментална група животиња (10 хетерозигота) била је на дијети с 8 посто казеина (произвођачки број 02-960256), а контролна група (8 хетерозигота) на дијети с 20 посто казеина (02-960260), четири нормалне животиње на обе дијете истог произвођача (*ICN Mississauga ON*). Исхрана је била изокалорична, „*ad libidum*”, и трајала 8 недеља.

Прошколо дијете с беланчевинама соје спроведени су у два огледа [5, 6]:

1) Протокол с беланчевинама соје у дијети *ad libidum* у току 8 недеља [5]. Експериментална група (19 хетерозигота, 5 нормалних животиња) на дијети с 20 посто термички обрађених протеина соје у виду сачме, а контролна група (15 хетерозигота, 4 нормалне животиње) на 20 посто казеина истог произвођача (*Soy diet ICN Biochemical Montreal Canada*).

2) Протокол дијете *pair feeding* с протеином соје (у праху), с мање од 1 посто липида [6]: Експериментална група (23 хетерозигота, 7 нормалних животиња) била је на дијети с 20 посто соје (произвођач *RP101 Lab Diet; PMI Nutrition International, Richmond, IA, USA*), а контролна група (19 хетерозигота, 5 нормалних животиња) на дијети с 20 посто казеина (*Harlan Tekland, Madison, WI, USA*). Примењен је протокол „*pair feeding*” (свакодневно мерење количине конзумиране хране *ad libidum* у експерименталној групи и исте количине хране контролној групи наредног дана) у току 6 недеља. Дијета с 10 посто интегралним севом лана (*Linum usitatissimum*): контролна група (22 хетерозигота, 4 нормалне животиње) са стандардном лабораторијском исхраном за пацове (*Agway Prolab R-M-H 3500 Waverly, NY, USA*), а експериментална група (19 хетерозигота и 8 нормалних животиња) с 80 посто тежине контролне дијете, а 20 посто је замењено, и то: 10 посто скробом и 10 посто самлевеним целим зрнима лана. Примењен је протокол *pair feeding* у току 8 недеља [7]. Поступци узимања крви, урина, ткива бубрега и јетре детаљно су описани у нашим раније објављеним радовима [5, 7, 8].

Патохистолошка анализа ткива бубрега рађена је на формалинским парафинским исечцима бојеним хематоксилин-еозином (*HE*), анилинским плавим, и имунохистохемијски. Компјутерски програм је коришћен за мерење површине циста, класично бојеним *HE*, и степена фиброзе, на исечцима ткива бубрега бојеним анилинским плавим, што је адаптација класичног трихромог бојења Масон, за које смо показали савршену подударност с имунохистохемијским бојењем за колаген-три помоћу моноклонског ан-



СЛИКА 1. Хистолошка слика циста бубрега у моделу *Han:SPRD-cy* полицистичне болести (увећање 10 $\times$): после 8 недеља тест-дијете (Слика 1a), контролне дијете (Слика 1b).

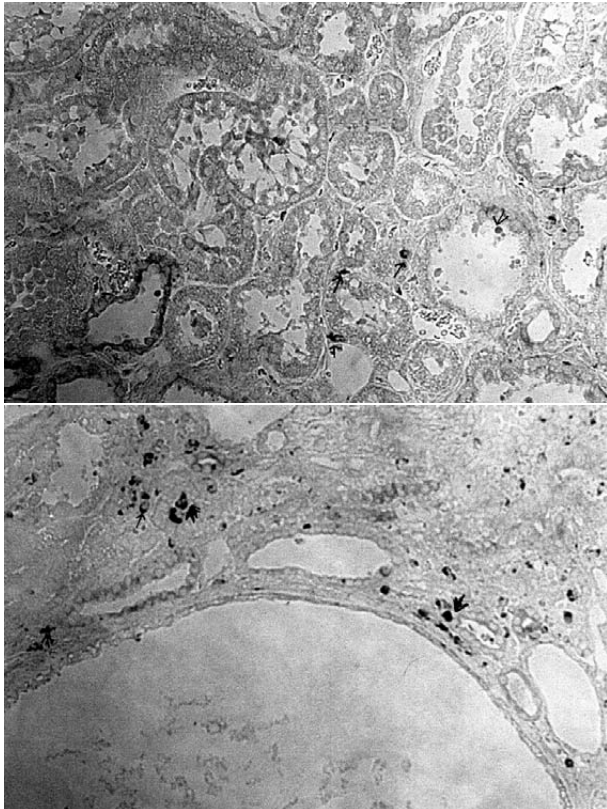
FIGURE 1. Histologic presentation of renal cysts in *Han:SPRD-cy* model of polycystic disease (10 $\times$) after 8 weeks of test-diet (Figure 1a) and control diet (Figure 1b).

титела (*AB 757, Chemicon Temecula, CA, USA*) [7]. Пролиферација ћелија детектована је коришћењем моноклонског антитела *PCNA* (*Dako M 0879; Dako A/S Glostrup, Denmark*), а макрофагни леукоцити помоћу моноклонског антитела типа *ED1* (*Chemicon MAB1435, Chemicon International Inc, Temecula, CA, USA*), док је за апоптозу ћелија коришћен кит *Cell death detection* (*Boehringer Mannheim, Mannheim Germany*) према поступцима које смо раније описали [4, 5, 7].

Анализа *Northern blot*. Реагенс тризол коришћен је за екстракцију *mRNA* (*Gibco, BRL, Burlington, ON, Canada*), а поступак прављења „биота” и квантитативна анализа према методу описаном раније [9] за *mRNA* моноцитног хематрактног протеина-један, трансформишући фактор бета-један, фибронектин и мурина алфа-један (*III*) проколаген [4].

Морфометријска анализа. Квантитативна мерења на хистолошким исечцима вршена је помоћу покретне црно-беле камере *Cohu*, повезане компјутером са специјалном видео-таблом (*PC Vision Plus capture*) и микроскопом.

„Снимци” исечака бубрега прављени су коришћењем софтверског програма *Image Pro* (*Phoenix Biotechnology, Seattle, WA, USA*). Израчунавање волумена бубрега обављено је коришћењем софтверског пакета (*Modul 2500 Image Measure software*), а мерење површине циста и волумена фиброзног ткива анализом „снимљених” микроскопских поља, бојених хематоксилин-еозином односно анилинским плавим, коришћењем модула *IM 4100*, у оквиру софтвера *Image Measure*, како смо описали у раније објављеним радовима [5, 10, 11]. Укупан број инфламационих ћелија у интерстицијуму односно број макрофагних ћелија, ћелија позитивних *PCNA* и ћелија апоптозе, процењиван је кори-



СЛИКА 2. Макрофагне ћелије у бубрегу (имунохистохемијско бојење моноклонским антителима ED1 (увећање 40X): после 8 недеља тест-дијете (a), контролне дијете (b).

FIGURE 2. Macrophages in a kidney, immunohistochemical staining with monoclonal ED1 antibodies (40X) after 8 weeks of test-diet (a) and control diet (b).

шћењем модула IM 2500 у софтверском програму *Image Measure* [4, 5]. Укупан број инфламационих ћелија у интерстицијуму и број макрофагних ћелија [4] изражаван је као аритметичка средина броја ћелија на великом увећању, у 50 мерења за сваки исечак, по јединици запремине солидног ткива (израчуната величина добијена одбијањем запремине циста од укупне запремине бубрега) [4, 5]. Број ћелија позитивних PCNA и ћелија апоптозе изражаван је као број позитивно обојених ћелија по милиметру епителијума у цистама, на сваком исечку, у 50 мерења на великом увећању [4, 6, 7], коришћењем истог софтвера.

Креатинин у серуму, триглицериди и укупни холестерол мерени су спектрофотометријски, уз коришћење стандардног кита (*Sigma Chemical Co, St. Louis, Mo, USA*).

Гасна хроматографија. Липиди су екстраховани модификованом екстракцијом по Фолчу, из свеже смрзнутог ткива бубрега [6]. Мерење садржаја виших масних киселина вршено је (уређај *Varian Star 3400*) [6] коришћењем софтвера произвођача (*Varian GC Star software version 3.0*).

Сиекијроскопија И-Х NMR рађена је на узорцима урина и ткива према поступку раније описаном [5, 8] (уређај *Bruker AMX 500 spectrometer*). Добијени шилци („peak”) поређени су с раније публикованим спектрограмима и са спектрограмима аутентичних састојака [5].

Излучивање амонијума урином мерено је на аутоматском уређају (*Vitrous analyzer*) [5, 8].

Статистичка анализа. Коришћена је анализа варијансе „one way ANOVA”, с Бонферонијевим тестом или Крускал-Валисовим тестом у софтверском програму *Prism2* (*Graphpad Software, San Diego, Ca, USA*) [4-7].

РЕЗУЛТАТИ

Резултати добијени с иројоколом хипопротеинске исхране [4]. Хипопротеинска исхрана код пацова с полицистичном болешћу бубрега довела је до знатног смањења величине циста, броја инфилтришућих ћелија у интерстицијуму и макрофагних ћелија, као и укупне запремине фиброзног ткива у бубрезима, и у мањој мери пролиферације и апоптозе ћелија епитела тубула [4, 10]. Код ових животиња нађен је знатно низак ниво експресије mRNA за монокитни хемотрактни протеин-један, док експресије mRNA за фибронектин и проколаген α-један (III) и трансформишући фактор бета-један нису биле статистички значајне [4].

Резултати добијени с иројоколом дијете са белачевинама соје на исхрани ad libidum [5]. За разлику од полицистичне болести бубрега код животиња на исхрани сојом, код пацова храњених казеином раст и пораст масе тела били су бржи. Такође су били знатно повишени нивои уреје и креатинина у серуму [5]. Код животиња храњених сојом нађен је нешто нижи ниво холестерола у серуму [5]. Пацови с полицистичном болешћу бубрега на исхрани сојом показивали су знатно мање цисте бубрега, мањи број апоптотичких и пролиферишућих ћелија епитела тубула и изразиту редукцију инфламације и фиброзе у интерстицијуму [5]. Код казеином храњених животиња хистолошки је доминирала дифузна дилатација тубула и масивна инфламација и фиброза у интерстицијуму, док су код животиња храњених сојом промене биле фокусне, с доста очуваног нормалног паренхима. Код животиња с полицистичном болешћу бубрега на исхрани сојом, излучивање цитрата и формата било је повећано, али и алфа-кето-глутарата, сукцината, ди-метил-глицина, три-метил-аминооксида и креатинина; у екстрактима ткива бубрега био је висок садржај сукцината (иако је излучивање повећано), док је у ткиву бубрега животиња с полицистичном болешћу бубрега храњених казеином нађен виши ниво холина и таурина [5]. Код свих животиња (и нормалних и с полицистичном болешћу бубрега) храњених казеином нађен је изразито смањен садржај бетаина у ткиву бубрега [5].

Резултати с иројоколом за дијету „pair feeding” са белачевинама соје и с мање од једнојастојним масћима [6]: Применом тзв. протокола „pair feeding” постигнута су подједнак раст и маса тела код животиња обе испитиване групе. Код животиња на исхрани сојом, синтетисаном с мање од једнопостотном масти, није нађена статистички значајна разлика у укупном холестеролу, триглицеридима у серуму, а ни у нивоима креатинина [6]. Код животиња с полицистичном болешћу бубрега храњених казеином, креатинин у серуму био је знатно виши него код нормалних животиња (без полицистичне болести бубрега) из исте групе, што није нађено код животиња храњених сојом и што може да укаже на спорији пораст креатинина код животиња храњених сојом [6].

Као и у претходном огледу са сојом, нашли смо редукцију циста, смањену инфламацију и фиброзу у интерстицијуму, као и пролиферацију и апоптозу ту-

була код животиња храњених сојом, али без ефекта потхрањености [5, 6]. У бубрезима животиња с полицистичном болешћу храњених сојом нађен је висок садржај линолеинске киселине, која припада вишим масним киселинама 18C ω6 [6].

Резултати с исопоколом дијете са догајком 10-иостойној инхибицијом семена лана [7]. Животиње су подједнако добро напредовале с обе дијетом. Код животиња с полицистичном болешћу бубрега, дијета са десетопостотним ланом није утицала на величину бубрега, али је умерено смањила величину циста [7]. Маркери ремоделовања тубула, степен апоптозе и степен пролиферације нису се разликовали у испитиваним групама, али су нађене мања инфилтрација и фиброза у интерстицијуму код животиња са десетопостотним ланом у исхрани [7]. Код животиња с полицистичном болешћу бубрега храњених десетопостотним семеном лана, креатинин у серуму био је нижи. Међутим, такво дејство није нађено код нормалних животиња, као ни код животиња на исхрани сојом [7]. Хипохолестеролемијско дејство није показано ни овом дијетом [7]. У бубрезима животиња с полицистичном болешћу на дијети са десетопостотним семеном лана, нађен је знатно смањен садржај арахидонске киселине и повећан садржај тзв. незасићених прекурзора синтезе простаноида, C18:3 и C20:5 ω3 [7]. Нађен је снижен однос ω6 : ω3 виших масних киселина и смањен садржај докосапентаеноичне киселине у бубрезима, која утиче на делатност ћелија макрофага [7]. У урину животиња с полицистичном болешћу бубрега, у обе испитиване групе, нађене су повећана екскреција метаболита циклуса лимунске киселине и смањена екскреција креатинина, у складу с редукцијом функције бубрега [5, 8]. Код животиња с полицистичном болешћу бубрега на исхрани са десетопостотним семеном лана увећано је излучивање цитрата урином, али без поремећаја излучивања амонијака, што искључује алкални ефекат саме дијете, док је у бубрезима нађен увећан садржај глутамата, сукцината и бетаина [8]. Није нађено да су пропорционално смањени таурин и холин у ткиву бубрега, као код животиња с полицистичном болешћу бубрега на исхрани сојом. Међутим, нађен је повећан садржај алантоина, чак у извесној пропорцији с експресијом болести [5, 8]

ДИСКУСИЈА

У моделима огледа разних болести бубрега показано је да је редукција беланчевина у исхрани моћно средство за заустављање напредовања болести бубрега [9, 12], што није показано у испитивањима аутозомно-доминантне полицистичне болести бубрега код људи. Док је извештај повољан ефекат хипопротеинске исхране показан у студијама с мањим бројем болесника, новије контролисане студије нису дале очекивану потврду [13]. Не улазећи у објашњења разлога за то, ми сматрамо да поред испитивања потенцијалних „терапијских“ могућности промена у дијети, ова испитивања иду у прилог испитивању патофизиологије хроничног оштећења бубрега у аутозомно-доминантној полицистичној болести бубрега. Ис-

питивања су показала да је у полицистичној болести бубрега интерреакција тубула и матрикса регулациони механизам у ремоделовању тубула [14]. Нађена смањена стопа пролиферације и апоптозе ћелија имплицира смањену стопу ремоделовања тубула код животиња на дијети с редукцијом беланчевина. Смањена експресија моноцитног хемотрактног протеина-један код животиња на хипопротеинској исхрани [4] могуће је да представља прекид у инфламационо-фибротичкој каскади у бубрегу у неком врло раном стадијуму болести. Пошто је експресија моноцитног хемотрактног протеина-један веома ниска и код нормалних бубрега, то индиректно указује на могућу важну улогу моноцитног хемотрактног протеина-један у процесима инфилтрације и фиброзе у полицистичној болести бубрега [4]. Инфламације и фиброза у интерстицијуму као механизам, могуће завршни, заједнички су у току прогресије болести бубрега и код људи и код животиња и има значаја и у прогресији аутозомно-доминантне полицистичне болести бубрега. Наши резултати потврђују оно што су показала и друга испитивања, да процеси ремоделовања тубула [16, 17] учествују у настанку хроничног оштећења бубрега у полицистичној болести бубрега, али и да су промене у интерстицијуму значајне у патогенези оштећења бубрега у полицистичној болести бубрега [18]. Пошто је утврђено да полицистична болест бубрега представља поремећај регулације у нормалном механизму „repair“, као одговор на текуће оштећење или оштећења која изазивају посебно изражен пролиферациони одговор епителних ћелија, и пошто је патологија полицистичне болести бубрега последица и неспецифичних промена, то се терапијски ефекти могу достићи и интервенцијама које не ублажавају експресију мутантног гена [19]. Стога, резултати наших огледа представљају прилог испитивањима могућности таквог приступа у терапији. Модификација полицистичне болести бубрега до сада је показана рестрикцијом протеина [4], инхибицијом ACE [10], блокадом рецептора ангиотензина [20], оптерећењем солима [20], терапијом метилпреднизолоном [21], сузбијањем хипохолестеролемије ловостатином [22], што све указује на сложене метаболичке путеве оштећења бубрега у полицистичној болести бубрега и захтева даља испитивања.

Замена казеина у исхрани беланчевинама соје у нашим огледима показује потенцијалну корист од промене састава беланчевина у исхрани када је реч о заустављању прогресије болести у аутозомно-доминантној полицистичној болести бубрега. Замена казеина сојом у релативно раној фази болести успорава прогресију болести [5, 6]. Слична дејства интервенције дијетом показана су и радовима других аутора на експерименталним моделима: у аминоклиничком моделу интерстицијумског нефритиса изазваног пуромицином код пацова [9]; у моделу *Fisher rat* и моделу тзв. *Aging nephropathy* код пет шестина нефректомисаних пацова [12], што указује на повољне ефекте промене састава беланчевина у исхрани на заустављање прогресије болести бубрега различите етиологије. Наша испитивања показују да замена казеи-

на беланчевинама соје, почета код младих животиња, не успорава раст животиња, али може да ублажи експерименталну полицистичну болест бубрега [6]. Повољно деловање протеина соје у аутозомно-доминантној полицистичној болести бубрега састојало се не само у смањењу циста у бубрегу него и у смањењу пролиферације тубула и инфламације и фиброзе у интерстицијуму [5, 6], тј. на све важне параметре прогресије болести у аутозомно-доминантној полицистичној болести бубрега. Соја у исхрани препоручује се често у новије време због антихолестеролемијског ефекта [23]. Експериментално је показано да фиброза у интерстицијуму бубрега код пацова може бити изазвана хипохолестеролском исхраном [24], као и да код пацова *Han:SPRD-су* антихолестеролемијска терапија ловостатином зауставља прогресију болести [22]. Извесно хипохолестеролемијско деловање исхране сојом у нашем првом огледу [5] нисмо потврдили у другом, када је примењена изокалоријска дијета, без холестерола [6]. Мадани и сарадници [25] су поставили хипотезу да пречишћена зрна соје не делују хипохолестеролемијски код пацова, али да повећавају синтезу и екскрецију холестерола и редукују биосинтезу виших масних киселина. Блажи облик болести код женских јединки пацова *Han:SPRD-су*, дозвољава спекулације око додатног повољног деловања фитоестрогена соје, с обзиром на њихова у другим радовима описана антиинфламациона и антипролиферациона својства, и ефекат на смањење ризика за атеросклерозу и малигнитете [26, 27]. Беланчевине соје могу да утичу на метаболизам виших масних киселина независно од садржаја масти у исхрани [6], што је значајно у процесима запаљења у многим ткивима, па и у бубрегу [28, 29]. Неке више масне киселине, као арахидонска киселина, могу директно да регулишу пролиферацију ћелија [28] и тако утичу на инфламацију у интерстицијуму и пролиферацију ћелија у полицистичној болести бубрега. Но, ни дизајн наших огледа, ни претходна сазнања не могу да објасне да ли је нађена разлика у активности виших масних киселина настала услед смањене активности ензима у неком типу ћелија, или је то одраз разлика у садржају у ћелијама одређеног типа (нпр., фибробласта). Наш оглед с 10 посто интегралног семена лана у исхрани врло богатој алфа-линолеинском киселином иде у прилог хипотези о могућем липидном механизму, одговорном за ублажавање оштећења бубрега у аутозомно-доминантној полицистичној болести бубрега. Додатак семена лана у исхрани може да доведе до замене линолеинске киселине алфа-линолеинском киселином, што може да смањи инфламацију и фиброзу у интерстицијуму, као што је показано моделом лупуса на мишу [30]. Промењен однос $\omega 3 : \omega 6$ виших масних киселина мења продукте оксигенације липида. Аукема и сарадници [29] нашли су да промене липида у исхрани у полицистичној болести бубрега, моделу мишева *pcu* доводе до поремећаја нивоа фосфолипида у бубрегу. Арахидонска киселина, која утиче на интеракцију рецептора ангиотензина-два с митогеним киназама протеина у ћелијама епитела бубрега [31], може да уче-

ствује у настанку циста у аутозомно-доминантној полицистичној болести бубрега, с обзиром да је у моделу *Han:SPRD-су* такав механизам већ доказан [11, 20]. Мада дизајн наших огледа не утврђује узрочно-последичну повезаност промена у метаболизму виших масних киселина и прогресије болести, сложена међузависност уноса протеина и метаболизма липида намеће да се будуће испитивање могућих ефекторних путева обави пажљиво. Искључив доказ може да захтева у дијети селективну супституцију липида или фармаколошку блокаду ензима, која је изван наших садашњих техничких могућности. На друге метаболичке ефекте интервенције дијетом у прогресији полицистичне болести бубрега указују спектроскопски налази магнетском резонанцијом у урину и ткиву бубрега. У полицистичној болести бубрега код животиња, прогресивно оштећење бубрега, према налазима у нашим огледима, праћено је губљењем метаболита из циклуса лимунске киселине, као и бетаина (повећано излучивање урином и смањен садржај у бубрегу). Исхрана сојом доводи у експерименталној полицистичној болести бубрега до супротног ефекта, до задржавања анјона лимунске киселине и бетаина у бубрегу, упркос повећаном излучивању урином [5]. Сличан ефекат нашли смо и у полицистичној болести бубрега код животиња са десетопостотним семеном лана у исхрани [8]. Губитак осмолита је знак оштећених тубула [32, 33] у свим облицима полицистичне болести бубрега. Код животиња с полицистичном болешћу бубрега, храњених сојом, нашли смо „*shift*” у профилу метаболита, с бетаином који замењује таурин и холин [5]. Таква замена није нађена у огледу са десетопостотним семеном лана, али је такође нађен повећан садржај бетаина у бубрегу [8]. Бетаин се сматра метаболички инактивним у бубрезима, мада његова извесна протективна дејства у цирози јетре наводе на могућност метаболичког деловања путем јетре, што захтева додатна испитивања.

ЗАКЉУЧАК

У закључку, укратко сумирани резултати интервенција дијетама у експерименталном моделу полицистичне болести бубрега показују да смањен унос беланчевина исхраном (хипопротеинска дијета), као и промењен састав беланчевина (замена беланчевина анималног порекла биљним беланчевинама, нпр., беланчевинама соје), знатно смањују величину циста у бубрегу, смањују фиброзу у интерстицијуму, пролиферацију и апоптозу тубула, односно хистолошке параметре прогресије болести бубрега. Протокол „*pair feeding*” показао је повољне ефекте замене беланчевина анималног порекла, нпр., казеина биљним беланчевинама соје, и у исхрани младих животиња. Овом заменом беланчевина у исхрани експерименталних животиња постиже се заустављање напредовања болести бубрега, које није последица депривације протеина, и не узрокује заостајање у расту, што би могло да буде значајно у планирању ранијег почетка интервенције дијетом. Наша испитивања указују да се исхраном мења садржај излучених метаболита бубре-

зима, а тиме и садржај метаболита у ткивима, тј. да се с прогресијом болести смањује садржај метаболита лимунске киселине у бубрезима. Сходно томе, при исхрани сојом повољни ефекти били су праћени задржавањем анјонских метаболита (бетаина) у бубрезима. Промене састава липида у исхрани, обогаћење омега-три-масним киселинама хране, такође има повољан ефекат на заустављање прогресије болести. Хистолошки знаци ублажавања болести праћени су променама састава есенцијалних масних киселина у бубрезима и јетри. Биохемија акутних и хроничних поремећаја у бубрезима сложена је и још увек недовољно испитана, а повољни ефекти добијени експерименталном применом исхране с променењем садржајем беланчевина и липида захтевају додатна испитивања.

ЛИТЕРАТУРА

- Gratham JJ. Polycystic kidney disease - there goes the neighborhood. *N Eng J Med* 1995;333:56-7.
- Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Kimerling WJ, Lezote DQ, Duley IT et al. Factors affecting the progression of renal disease in autosomal polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992;41:1311-9.
- Cowley BD Jr, Guadapaty S, Kraybill AL, Barash BD, Hradling MA, Calvet JP et al. Autosomal polycystic kidney diseases in rats. *Kidney Int* 1993;43:522-34.
- Bankovic-Calic N, Allison Eddy, Sanjay Sareen, Ogborn MR: Renal remodeling in dietary protein modified rat polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 1999;13:567-70.
- Ogborn MR, Bankovic-Calic N, Shoesmith C, Buist R, Peeling J: Soy protein modification of rat polycystic kidney disease. *Am J Physiol* 1998;274:541-49.
- Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler HA, Bankovic-Calic N. Modification of polycystic kidney disease and fatty acids status by soy protein diet. *Kidney Int* 2000;57:159-66.
- Ogborn MR, Nitschmann E, Weiler HA, Leswick D, Bankovic-Calic N: Flax seed ameliorates interstitial nephritis in rat polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1999;55:417-23.
- Ogborn MR, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, Buist R, Peeling J. The effect of dietary flax seed supplementation on organic anion and osmolyte content and excretion in rat polycystic kidney disease. *Biochem Cell Biol* 1998;76:553-9.
- Eddy AA. Protein restriction reduces transforming growth factor-beta and interstitial fibrosis in nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1994;266:884-93.
- Ogborn MR, Sareen S. Amelioration of polycystic kidney disease by modification of dietary protein intake in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1996;1649-54.
- Ogborn MR, Sareen S, Pinette G. Cilazapril delays progression of hypertension and uremia in rat polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1995;26:1649-54.
- Williams AJ, Walls J. Metabolic consequences of different protein diets in experimental renal disease. *Eur J Clin Invest* 1987;17:117-22.
- Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Dietary protein restriction, blood pressure control and progression of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1995;2037-47.
- Wilson PD, Norman JT, Kuo NT, Burrow CR. Abnormalities in extracellular matrix regulation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Contrib Nephrol* 1996;118:126-34.
- Remuzzi G, Ruggerenti P, Benigni A : Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997;51:2-15.
- Nadasdy T, Laszik Z, Lajoie G, Blick KE, Wheeler DE, Silva FG. Proliferative activity of cyst epithelium in human renal cystic diseases. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:1462-8.
- Woo D. Apoptosis and loss of renal tissue in polycystic kidney diseases. *N Eng J Med* 1995;333:18-25.
- Bachmann S, Ramasubbu K, Schaffner K, Uiker S, Gretz N: Tubulointerstitial changes in the Han: SPRD rat model for APKD. *Contrib Nephrol* 1995;115:113-7.
- Gratham JJ. 1992 Homer Smith Award: Fluid secretion, cellular proliferation and a pathogenesis of renal epithelial cysts. *J Am Soc Nephrol* 1993;3: 841-57.
- Keith DS, Torres VE, Johnson CM, Holley KE. Effect of sodium chloride, enalapril, and losartan on the development of polycystic kidney disease in Han: SPRD rats. *Am J Kidney Dis* 1994;24:491-8.
- Gattone VH 2nd, Cowley BD Jr, Barash BD, Nagao S, Takabashi H, Yamaguchi T et al. Methyl prednisolone retards the progression of inherited polycystic kidney disease in rodents. *Am J Kidney Dis* 1995;25:302-13.
- Gile RD, Cowley BD Jr, Gattone VH 2nd, MP OD, Swan SK, Gratham JJ. Effect of lovastatin on the development of polycystic kidney disease in Han: SPRD rats. *Am J Kidney Dis* 1995;26:501-7.
- Carroll KK, Kurowska EM. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. *J Nutr* 1995;125:594-7.
- Eddy AA. Interstitial inflammation and fibrosis in rats with diet induced hypercholesterolemia. *Kidney Int* 1996;50:1139-49.
- Madani S, Lopez S, Blond J, Prost J, Belleville J. Highly purified soybean protein is not hypocholesterolemic in rats but stimulates cholesterol synthesis and excretion and reduces polyunsaturated fatty acids biosynthesis. *J Nutr* 1998;128:1084-91.
- Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL Jr, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improves cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of prepubertal rhesus monkeys. *J Nutr* 1996;126:43-50.
- Cai Q, Wei H. Effect of dietary genistein on antioxidant enzyme activities in SENCAR mice. *J Nutr Cancer* 1996;25:1-7.
- Zurier RB. Fatty acids, inflammation and immune responses. *Prostaglandins Leukot. Essent Fatty Acids* 1993;48:57-62.
- Aukema HM, Yamaguchi T, Tomobe K, Philbrick D, Chapkin RS, Takahashi H et al. Diet and disease alter phosphoinositide composition and metabolism in murine polycystic kidneys. *J Nutr* 1995;125:1183-91.
- Hall AV, Parbtani A, Clark WF, Spanner E, Keeney M, Chin Yee I et al. Abrogation of MRL/lpr lupus nephritis by dietary flax seed. *Am J Kidney Dis* 1993;22:326-32.
- Jiao H, Cui XL, Torti M, Chang CH, Alexander LD, Lapetina EG et al. Arachidonic acid mediates angiotensin II effects on p21ras in renal proximal tubular cells via tyrosine kinase Shc-Grb2-Sos pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:7417-21.
- Foxall PJ, Price RG, Jones JK, Neild GH, Thomson FD, Nicholson JK. High resolution proton magnetic resonance spectroscopy of cysts fluids from patients with polycystic kidney disease. *Bioch Biophys Acta* 1993;1138:305-14.
- Yuschmanov VE. Evaluation of radiation injury by H and P NMR of human urine. *Mag Reson Med* 1994;31:48-52.

Захвалница

Истраживање је финансирано из средстава добијених од *Medical Research Council of Canada (MT-11553, MT 13733)*, *Children's Hospital Research Foundation of Canada*, локалној *Општина Kidney Foundation of Canada*. Др Нега Банковић Ђалић добитник је *Sidney Israels Research Fellowship*.

NEDA-BANKOVIC-ĆALIC

5th floor room 531

715 Me Dermot Avenue Bannatyne Campus

University Manitoba

R3E 3P5 Winnipeg MB Canada

THE EFFECT OF LOW PROTEIN DIET, SOY PROTEIN DIET AND DIETARY FLAX SEED SUPPLEMENTATION ON RENAL HISTOLOGY, ORGANIC ANION AND OSMOLYTE CONTENT AND EXCRETION AND FATTY ACID STATUS IN RAT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

N. BANKOVIC-CALIC, M. R. OGBORN, E. NITSCHMANN

Manitoba Institute of Child Health, Canada

Background: Dietary protein restriction slows progression in numerous animal models of renal diseases. Flax seed has also demonstrated useful antiinflammatory properties in a number of animal models and human diseases. We undertook several studies to determine if feeding with low protein casein, soy diet and flax seed diet would ameliorate renal injury in Han:SPRD-cy rat model of polycystic kidney disease. **Methods:** Male offspring of Han:SPRD-cy heterozygotes received protein modified diet: ad libitum LP 8% casein in test or 20% casein in control group for 8 weeks; 20% heat treated soy protein or 20% casein in control group two separate studies for 8 weeks ad libitum and pair feeding in 6 weeks; and 10% flax seed diet or control rat chow for 8 weeks from weaning. Tissue was harvested for histological assessment and metabolic changes in lipids, citric acid metabolites and osmolytes. Morphometrically after histochemical and immunohistochemical staining cystic changes, renal tubular proliferation and apoptosis, number of interstitial cells/macrophages infiltration and interstitial fibrosis were measured. Gas chromatography was used for lipid analysis in renal and liver tissue. 1-HNMR spectroscopy was used for urine and tissue organic anion and osmolytes content analysis.

RESULTS IN PROTEIN MODIFIED DIET

Casein low protein as well as soy protein fed animals demonstrated reduced PKD pathology: significant reduction in cystic changes, interstitial inflammation and fibrosis and also reduction in tubular cells proliferation and apoptosis. Pair feeding protocol in second soy diet study confirmed that significant effect on renal histology was not because of protein deprivation and growth retardation. 1-H NMR spectroscopy revealed that progression of chronic renal failure in Han:SPRD-cy rat PKD is associated with renal depletion of citric acid cycle metabolite and betaine. Amelioration of PKD by soy protein diet is associated with renal retention of citric acid cycle anions, despite increased excretion and preservation of betaine in renal tissue. Soy feeding increased both

hepatic and renal content of linoleic acid and increased renal alpha linolenic acid content, while decreased arachidonic hepatic content.

RESULTS IN FLAX SEED SUPPLEMENTATION IN DIET

Flax seed fed animals had moderate decrease in cystic size and less interstitial inflammation and fibrosis while there were no differences in epithelial cell apoptosis and proliferation. Lipid analysis revealed significant renal enrichment of 18 and 20 carbon ω 3 polyunsaturated fatty acids. In flax fed animals there was an increased urinary citrate excretion without significant changes in urinary ammonia excretion, so increased citrate excretion was not due to alkaline effect of the diet. Kidney tissue 1H NMR spectroscopy revealed that disease amelioration was associated with tissue retention of succinate and betaine.

CONCLUSION

Effect on histology: Low casein and soy feeding ameliorates Han: SPRD-cy rat polycystic kidney disease reducing both tubular remodeling and interstitial inflammation and fibrosis, while flax seed diet effect appears to be through moderation of associated interstitial nephritis.

Metabolic effect: Soy diet alters the renal content of polyunsaturated fatty acids and enriched renal betaine content with retention of citric acid cycle metabolites despite increased excretion. Flax seed diet alters renal content of polyunsaturated fatty acids and promotes the formation of less inflammatory classes of renal prostanoides. Flax seed diet also enriched renal content of betaine and succinate. Amelioration of Han:SPRD-cy rat polycystic kidney disease by diet is associated with alteration in the handling of citric acid cycle metabolites and betaine, and also in content of polyunsaturated fatty acids in kidneys and liver. Metabolic pathways in dietary modified renal pathology have to be established.

Key words: Han:SPRD-cy rat, PKD, flax, soy, diet, 1HNMR spectroscopy, polyunsaturated fatty acids. (SRP ARH CELOK LEK).

Acknowledgment

This research was supported by operating grants from the Medical Research Council of Canada (MT-11553 and MT 13733) and by operating and equipment grants from the Children's Hospital Foundation of Manitoba Inc and Kidney Foundation of Canada Manitoba branch. Dr. Bankovic Calic was the recipient of the Sidney - Israel's Research Fellowship of the Children's Hospital Research Foundation.

РАНО ОТКРИВАЊЕ АСИМПТОМСКЕ КАРОТИДНЕ БОЛЕСТИ КОД ОСОБА С ОБЛИТЕРАНТНОМ АРТЕРИОСКЛЕРОЗОМ ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА

Зоран РАНЧИЋ¹, Ђорђе РАДАК², Драган СТОЈАНОВИЋ¹

1. Хируршка клиника Клиничког центра, Ниш; 2. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Рана детекција асимптомске каротидне болести у општој популацији није ефикасна и скупа је. Рутински скрининг асимптомске каротидне болести врши се детекцијом каротидног шума аускултацијом и прегледом каротидних артерија ултразвуком. Рационални приступ је утврђивање лезија у појединим ризичним групама болесника. Циљ рада је утврђивање учесталости асимптомске каротидне стенозе код 109 болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета: 60 посто болесника се жалило на бол у мировању, 25 посто је с улцерацијама или гангреном и 15 посто с клаудикационим тегобама. На основу мерила из студије ACAS, код 40 наших болесника (36,7 посто) постојала је хемодинамски сигнификантна стеноза више од 60 посто или оклузија, док је код 32 болесника (29 посто) стеноза била више од 70 посто или је била у питању оклузија. Највећа је учесталост стабилних фиброзних и фибролипидних плакова (70 посто). Површина плака је код више од једне половине болесника ирегуларна, а улцерисана код једне четвртине. Знатна стеноза каротидних артерија удружена је с претходним васкуларним хируршким операцијама, старошћу болесника преко 60 година, артеријском хипертензијом, *ASPI* мањим од 0,50 и каротидним шумом. Једино је шум над каротидним артеријама независан фактор, при чему је сензитивност свега 67 посто. Без оправдања је и ограничени скрининг знатне стенозе каротидних артерија код неуролошки асимптомских болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета, затим подгрупе болесника с факторима ризика (мушки пол, старост преко 60 година, артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, пушење дувана, ненормални ниво липида у серуму), са шумом над каротидним артеријама, *ASPI* мањим од 0,5, код болесника с претходним хируршким операцијама на крвним судовима. Скрининг асимптомске стенозе каротидних артерија индикован је код свих болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета, осим код оних код којих се профилаксијска ендартеректомија каротидних артерија не препоручује због коморбидних стања или дубоке старости.

Кључне речи: крвни судови доњих екстремитета, атеросклероза. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Артеријска оклузивна болест (артериосклероза) је системска болест која истовремено захвата више система артерија [1, 2]. Болест се може испољити симптомима и знацима (симптомска) или без њих (асимптомска).

Велики број радова говори о удружености коронарне и каротидне болести [3]. Код око пет до осамнаест посто болесника с потребом за коронарним бајпасом, истовремено је од хемодинамског значаја асимптомска стеноза каротидних артерија [4, 5].

Мали је број радова који говори о удружености знатне асимптомске стенозе каротидних артерија код болесника с периферном васкуларном болешћу [6], односно облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета, као најучесталијим узроком периферне васкуларне болести [7–11].

Асимптомска стеноза каротидних артерија подразумева стенолично-оклузивне лезије на бифуркацији *a. carotis* и/или на унутрашњој каротидној артерији код болесника који су још без икаквих неуролошких симптома и знака исхемије мозга [12].

Стенозантно-оклузивна лезија представља сталну и реалну опасност за развој исхемије мозга својим (1) емболигеним потенцијалом (испољава се фокусним поремећајима функције мозга – транзиторни исхемијски атак, реверзибилни исхемијски неуролош-

ки дефицит, кардиоваскуларна инсуфицијенција), (2) хемодинамским значајем (глобални поремећаји функције мозга – деменција) и (3) комбинацијом оба механизма [13].

Природни ток асимптомске стенозе каротидних артерија дуго није био познат. Сада се сматра да у асимптомској стенози каротидних артерија (1) временом неће настати никакве промене, односно неће настати прогресија атеросклеротичне лезије, (2) да ће се десити транзиторни исхемијски атак, (3) да ће се развити комплетни мождани удар и (4) да ће временом настати оклузија артерије која ће остати асимптомска или (5) ће се тотална оклузија артерије испољити као транзиторни атак исхемије или мождани удар [14, 15]. Какав ће бити природни ток, зависи од стања крвних судова и својстава лезије (стеноза/оклузија, хомоген/хетероген плак, глатка/иррегуларна/улцерисана површина плака), и колатералног крвотока [15]. Просечно време прогресије асимптомске лезије у симптомску траје 3–4 године. Учесталост комплетног можданог удара код асимптомских болесника с хемодинамски знатном стенозом иста је као и код болесника с тоталном оклузијом и креће се од 2 до 5 посто [16, 17].

У две велике мултицентричне, проспективне студије истраживана је корист од хируршког лечења ен-

дартеректомијом асимптомских стеноза каротидних артерија у односу на медикаментну терапију: Студије *Department of Veterans Affairs Hospital Carotid Trial* (завршена 1991. године) и *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study – ACAS* (1995. године) [17, 18]. Посебно друга студија, показала је да хируршко лечење асимптомске стенозе каротидних артерија више од 60 посто, у односу на медикаментно лечење, смањују релативни ризик од можданог удара 53 посто, а апсолутни петогодишњи ризик такође од 11 посто на 5,1 посто (услов је да ендартеректомија буде изведена с мање од 3 посто периоперационог морталитета и да буде допуњена агресивним лечењем фактора ризика на које се може утицати) [18]. Тренутно је у току велика проспективна рандомизована студија (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial – ACST*), која ће покушати да одговори на питање: који меки или хетерогени плак, с више од 25 посто ехолуцентног материјала, индикује каротидну ендартеректомију? [19].

Узимајући у обзир резултате ових студија наметнула се потреба успешног и ефикасног раног откривања атеросклеротичних лезија каротидних артерија у циљу правовременог хируршког лечења и одлагања односно спречавања природног тока болести. Значај ране детекције је и у чињеници да су и лекар и болесник свесни да лезија на артеријама постоји. Могућа је модификација фактора ризика на које се утиче (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, пушење дувана, хиперкоагулабилност). Почиње се с медикаментном терапијом (лекови анти тромбозни, хиполипемичи, антиоксиданси).

Испитивање опште популације у циљу ране детекције лезија каротидних артерија није ефикасно и веома је скупо. Зна се да је преваленција тешке каротидне стенозе код особа (случајно одабраних) прилично ниска и да се знатна стеноза каротидних артерија јавља с великом вероватноћом код особа с факторима ризика атеросклерозе [20]. Идентификоване су и друге групе особа с повећаним ризиком оклузивне болести каротидних артерија (старији од 65 година, актуелна или претходна цереброваскуларна болест) [2, 4, 9].

Идентификација болесника с асимптомском стенозом каротидних артерија најчешће је узгредни налаз током рутинске аускултације каротидних артерија или у склопу скрининг-програма када се трага за лезијама каротидних артерија код ризичне популације.

ЦИЉ РАДА

1. Утврдити учесталост асимптомске стенозе каротидних артерија код болесника с облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета;

2. Дати одговор на питање: да ли је оправдан ограничени скрининг стенозе каротидних артерија за поједине подгрупе болесника (фактори ризика, шум над каротидном артеријом, тежина периферне васкуларне болести).

МЕТОД РАДА

Анализовани су резултати 109 болесника хоспитализованих због тегоба изазваних облитерантном артериосклерозом

доњих екстремитета. Просечна старост болесника била је 63,25 година. Мушкараца је било 88, жена 21. Индикација за хоспитализацију болесника изражена је према тежини клиничке слике облитерантне артериосклерозе: болесници на клаудикационе болове (19 болесника), на бол у мировању (64) и болесници с улцерацијама и гангренама (26).

У испитивање нису укључени: 1) болесници са симптомском стенозом каротидних артерија (транзиторни исхемијски мождани атак, реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит, цереброваскуларни инсульт); 2) болесници с неатеросклеротичном каротидном болешћу (фибромускуларна дисплазија); 3) болесници код којих је претходно урађена артериографија или ендартеректомија каротидних артерија; и 4) болесници који су ургентно оперисани због периферне васкуларне болести. Код свих болесника спроведен је ангиолошки и ангио-неуролошки преглед.

Примарно испитивање је спроведено у циљу откривања учесталости асимптомске стенозе каротидних артерија код болесника с облитерантном артериосклерозом. Применом сонографског прегледа колор-доплер-дуплекс (уређај *Acuson 128 XP-10*) уочени су: 1. степен стенозе (применом доплерског сигнала и спектралном анализом на основу мерила ACAS); и 2. морфолошка својства плака (применом бе-мода), тј. структура плака и површина плака. Основ за поделу састава плака била је подела по Греј-Вилу: тип један – липидни плак (ехолуцентан), тип два – липофиброзни плак (доминантно ехолуцентан), тип три – фибролипидни (доминантно ехоген с мањим подручјима ехолуцентности) и тип четири – фиброзни плак (униформно ехоген, готово хомоген) [21].

Пре секундарног испитивања дефинисане су две групе болесника: испитивана група, с асимптомском стенозом каротидних артерија више од 60 посто (40 болесника), и контролна група, са стенозом мањом од 60 посто (69 болесника). Ове две групе су упоређиване у односу на факторе ризика атеросклерозе (артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, старост преко 60 година, пушење дувана, липидни поремећаји), каротидни шум и тежину периферне васкуларне болести (претходне операције на крвним судовима, вредност *ASPI* (*Ankle-systolic pressure index*), клинички стадијум болести).

Статистичка обрада је обухватила примену те-теста и теста хи-квадрат. Вероватноћа да поједини фактор независно утиче на појаву стенозе каротидних артерија процењивана је употребом мултиваријантне логистичке регресионе анализе. Резултати су сматрани позитивним уколико је $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Применом дуплекс-скена (доплерског сигнала и спектралне анализе) уочене су хемодинамске одлике стенозе каротидних артерија код болесника с облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета. Дијагностику стеноза доминантно захваћене каротидне артерије јесу следећи:

стеноза (посто)	број болесника	(посто)
< 49	57	(53)
50–59	12	(11)
60–69	8	(7)
70–79	11	(10)
80–99	12	(11)
оклузија	9	(8)

Код 40 болесника (36,7 посто) постојала је хемодинамски значајна стеноза, тј. преко 60 посто, или оклузија, односно код 32 болесника (29 посто) стеноза преко 70 посто или оклузија.

Применом бе-мода уочене су морфолошке одлике плака који је доводио до стенозе 50–99 посто доминантно захваћене артерије: састав плака и површина плака.

Највећи број плакова припадао је фибролипидној групи плака, 19 (44 посто), затим следе у подједнаком броју липофиброзни и фиброзни, 10 (47 посто), док је најмањи број био чисто липидних плакова, 4 (9 посто).

Површина плака је код 25 (58 посто) болесника била ирегуларна, код 10 (23 посто) улцерисана, а код 8 (19 посто) глатка.

Како је учесталост асимптомске стенозе каротидних артерија код болесника с критичном исхемијом доњих екстремитета велика, секундарна анализа је спроведена у циљу добијања одговора на питање: да ли ограничени скрининг појединих подгрупа болесника с асимптомском стенозом каротидних артерија има оправдања?

Фактори ризика атеросклерозе и њихова удруженост с асимптомском стенозом каротидних артерија више од 60 посто код 40 болесника приказани су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Фактори ризика и њихова удруженост са стенозом каротидних артерија већом од 60 посто код 40 болесника.

TABLE 1. Coexistent medical risk factors and their association with carotid stenosis of > 60% in 40 patients.

Фактор ризика Risk factor	Број (%) болесника No (%) of patients	p
Мушки пол Male	31 (78)	0.514
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	36 (90)	< 0.01
Пушење дувана Smoking	25 (62)	0.07
Diabetes mellitus	13 (32)	0.202
Хипер/дислипидемија Hyper/dyslipidaemia	17 (42)	0.42
Старост преко 60 година Age over 60 years	35 (88)	< 0.01

Асимптомска стеноза каротидних артерија више од 60 посто код болесника с облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета удружена је са старошћу болесника преко 60 година и артеријском хипертензијом ($p < 0,01$), док за мушки пол, с ненормалностима нивоа липида и липопротеина, пушењем дувана и дијабетесом мелитусом, такве удружености нема. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа не показује значајну удруженост са стенозом каротидних артерија већом од 60 посто нити за старост преко 60 година, нити за артеријску хипертензију.

Од 40 болесника с асимптомском стенозом каротидних артерија већом од 60 посто, шум над каротидном артеријом је потврђен код 35 (88 посто), што је статистички значајно ($p < 0,001$). Применом мултиваријантне регресионе анализе одржава се статистички значајна удруженост са стенозом каротидних артерија већом од 60 посто ($t = 0,50$; $p = 0,01$).

Тежина периферне васкуларне болести испитана је путем претходне хируршке операције на крвним судовима, величине *ASPI* и клиничког стадијума болести.

Од 40 болесника са асимптомском стенозом каротидних артерија већом од 60 посто, код 25 (63 посто) претходно је учињена хируршка операција на артеријама доњих екстремитета, што је статистички значајно, а код 28 болесника (70 посто) су величине *ASPI* биле мање од 0,50, што је такође статистички значајно ($p < 0,001$).

Знатна стеноза каротидних артерија већа од 60 посто дијагностикована је код пет болесника с тегобама клаудикације, код 28 с болом у мировању и код седам с улцерацијом или гангреном. Не постоји статистички значајна удруженост клиничког стадијума болести и знатне асимптомске стенозе.

ДИСКУСИЈА

Позната је удруженост асимптомске стенозе каротидних артерија и ризика од транзиторне исхемије мозга, реверзибилни исхемијски неуролошки дефицит, можданог удара или смрти: зависно од степена и својстава стенозе каротидних артерија и исхода који се надгледа, она износи од 5 до 18 посто годишње [22, 23]. С друге стране, васкуларни хирурзи који се баве хирургијом каротидних артерија исказују низак периоперациони морбидитет и ниску последичну учесталост можданог удара. Операциони морталитет је низак и креће се до 3 посто [24, 25]. Две велике мултицентричне, проспективне, рандомизоване студије (*Department of Veterans Affairs Hospital Carotid Trial* и *ACAS - Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) показале су предност хируршког лечења асимптомске стенозе каротидних артерија у односу на медикаментни третман [17, 18]. Узимајући у обзир ове резултате, постаје неопходно дефинисати рационалан приступ ране детекције асимптомске стенозе каротидних артерија. Испитивање опште популације у циљу ране детекције лезија каротидних артерија неефикасно је и веома скупо [20]. Због тога је повећано интересовање за ефикасну и рану детекцију лезија каротидних артерија у подгрупи болесника с повећаним ризиком [2, 4, 20].

Учесталости каротидне стенозе

Познато је да је код сваког четвртог болесника с исхемијом доњих екстремитета стеноза на каротидним артеријама већа од 70 посто.

Ан (*Ahn*) и сарадници [10], с хируршког одељења болнице *UCLA*, ретроспективном анализом 91 резултата дуплекс-скена каротидних артерија код 78 болесника с периферном васкуларном болешћу екстремитета, налазе учесталост каротидне стенозе већу од 50 посто код 15 болесника (19 посто). Из те анализе су искључени болесници са шумом и ненормалним пулсом над каротидним артеријама и фокусним неуролошким симптомима.

Клоп и сарадници [26], међу 416 болесника с периферном артеријском болешћу прегледом дуплекс-скеном налазе 64 болесника (15 посто) са стенозом каротидне артерије већом од 75 посто.

Ђентиле (*Gentile*) и сарадници [11] утврђују учесталост стенозе каротидне артерије веће од 50 посто, или оклузије, од 28,4 посто, код 225 болесника с ис-

хемијом доњих екстремитета, који су оперисани због симптомске облитерантне артериосклерозе доњих екстремитета. Учесталост од 36,69 посто стенозе каротидних артерија веће од 60 посто код наших болесника с облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета јесте висока, али се може објаснити да је реч о болесницима с напредовањем болешћу (83 посто болесника је с критичном исхемијом). Наведене студије су обухватале и болеснике с анеуризмама и функционим исхемије код једне трећине болесника [11]. Заступљеност фактора ризика код наших болесника знатно је већа: пушење дувана код 81 посто болесника, артеријска хипертензија код 76 посто, дијабетес мелитус код 40 посто, хиперхолестеролемија код 31 посто. Више од половине болесника је пре доласка у болницу збрињавано због симптомске облитерантне артериосклерозе доњих екстремитета неким хируршким поступком (директном реконструкцијом, симпатектомијом или ампултацијом), а код 35 посто болесника је хируршки интервенисано или је примењена перкутана транслуменска ангиопластика.

Дијаметар стеноза каротидних артерија

„Златни стандард” у дијагностици стенозе каротидних артерија, артериографија и дигитална суптракциона артериографија, због инвазивности не представљају погодне методе у откривању асимптомске стенозе каротидних артерија [27]. Метод који се по својој сигурности веома приближио артериографији, коју је могуће понављати често и која није толико скупа, јесте сонографски тзв. дуплекс-скен [26, 28]. Њиме се може тачно дефинисати ниво стенозе (лезије): од 109 наших болесника, с дијаметром стенозе већим од 70 посто, код 28,4 посто откривена је на унутрашњој каротидној артерији, у дужини од 2 *cm* од исходишта артерије. Код 16 посто болесника стеноза истог степена захватила је и бифуркацију каротидне артерије. Висок проценат болесника са знатном стенозом каротидних артерија намеће потребу рутинског сонографског прегледа дуплекс-скеном код болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета.

Морфолошке одлике стеноза каротидних артерија

Применом бе-мода при сонографском прегледу дуплекс-скеном могуће је уочити морфолошке одлике каротидног плака. Студија у којој су упоређивана својства плака код 252 симптомска и 260 асимптомска болесника показала је знатно већи број липидних (ехолуцентних) плакова код симптомских болесника, док се површине плака нису битно разликовале [29, 30].

Анализом 43 плака код неуролошки асимптомских болесника с дијаметром стенозе од 50 до 99 посто, показано је да је највећи број плакова фибролипидан (44,18 посто) и фиброзан (23, 26 посто). Ово је у складу с гледиштем да доминантно липидна компонента плака (тип један и тип два) чини плак нестабилним, настаје компликован плак (фисура, тромбоза,

интраплакна хеморагија) и појава симптома [28–30].

Испитивањем површине плака показано је да је највећи број плакова с ирегуларном површином (58,14 посто) и улцерисаном површином (23,26 посто). Значајно је да је једна половина плака с улцерисаном површином код болесника с дијаметром стенозе 50–60 посто, што представља реалну опасност од развоја емболијских компликација и тромбозе. Ова чињеница додатно наглашава значај ране детекције асимптомске стенозе каротидних артерија и прегледа дуплекс-скеном, који омогућава испитивање површине плака.

Фактори ризика

Идентификација фактора ризика омогућује њихову модификацију (пушење дувана, артеријска хипертензија, хиперлипидемија). Утврђивање фактора ризика је од значаја ради: 1. процене њихове улоге у настанку симптомске облитерантне артериосклерозе доњих екстремитета и стенозе каротидних артерија; и 2. идентификације фактора ризика код болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета, која својом удруженошћу са стенозом каротидних артерија дозвољава ограничено испитивање каротидних артерија, а све у циљу рационалне ране детекције стенозе каротидних артерија.

Велики број фактора ризика је код болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета и асимптомском стенозом каротидних артерија. Анализом резултата показана је статистички значајна удруженост асимптомске стенозе каротидних артерија код болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета, старости преко 60 година и артеријске хипертензије. Ниједан од ова два фактора није независан у настанку стенозе каротидних артерија (показало се, испитивањем мултиваријантном логистичном регресионом анализом, да не постоји статистички значајна повезаност). Осим тога, особа млађих од 60 година и са знатном стенозом каротидних артерија било је 12,5 посто, што указује да и код особа млађих од 60 година треба трагати за стенозом каротидних артерија. Због тога, ограничење скрининга знатне стенозе каротидних артерија код болесника с критичном исхемијом само на особе с факторима ризика нема оправдања [6, 11, 31].

Асимптомски шум

Резултати Фрамингемске студије указују да смртност болесника са асимптомским каротидним шумом, узрокована можданим ударом, износи 1,9 посто [32]. Разни аутори, зависно од одлика периферне васкуларне болести, наводе различиту учесталост асимптомског шума од 25 до 45 посто [7, 11].

Од 109 болесника са симптомском облитерантном артериосклерозом доњих екстремитета асимптомски шум над каротидним артеријама откривен је код 57 болесника (52,3 посто). Готово код 70 посто ових болесника то је обострано био умерен или груб шум. Шум над каротидном артеријом често је удружен са симптомском облитерантном артериосклерозом до-

њих екстремитета, што је потврђено униваријантном и мултиваријантном анализом. Међутим, сензитивност (шум постоји када болест заиста постоји) износи 67 посто, а специфичност (нема шума када болест заиста не постоји) износи 56 посто. Према овоме, претпоставка да постоји знатна стеноза каротидних артерија код болесника са шумом над каротидним артеријама није поуздана и нема оправдања. Готово једна трећина болесника са знатном стенозом била би, на тај начин, искључена из ране детекције стенозе каротидних артерија.

Тежина облићерантне артериосклерозе доњих екстремитета

Тежина клиничке слике болесника са симптомском облићерантном артериосклерозом доњих екстремитета процењивана је на основу података о претходним васкуларним хируршким операцијама на артеријама доњих екстремитета, *ASPI* и клиничког стадијума симптомске облићерантне артериосклерозе доњих екстремитета. Претходне хируршке операције на крвним судовима указују да је атеросклероза еволуционог тока и да после прве операције напредује, доводећи болесника до поновне хоспитализације. Разни аутори, зависно од природе периферне васкуларне болести, наводе различиту учесталост претходних хируршких интервенција на крвним судовима, од 15 до 41 посто [7, 11]. Код 62 посто болесника са стенозом већом од 60 посто, код којих су раније обављене хируршке интервенције на крвним судовима, је статистички значајно. Ова значајност се не одражава мултиваријантном регресионом анализом, те ограничена рана детекција асимптомске каротидне стенозе на болеснике с претходним операцијама због симптомске облићерантне артериосклерозе доњих екстремитета нема оправдања.

Резултати *ASPI* пратили су тежину обољења са симптомском облићерантном артериосклерозом доњих екстремитета, изражену клиничким стадијумом [33]. Ограничавањем испитивања стенозе каротидних артерија на резултате *ASPI* мањег од 0,5 добијена је сензитивност 71 посто, специфичност 14 посто, позитивно предвиђање 27 посто, негативно предвиђање 53 посто. То говори за 50 посто вероватноће да, у случају *ASPI* мањег од 0,5, не постоји знатна стеноза каротидних артерија. Ограничење ране детекције знатне каротидне стенозе код болесника са симптомском облићерантном артериосклерозом доњих екстремитета на подгрупу болесника с *ASPI*, мањим од 0,5, нема оправдања.

Процена клиничког стадијума је основни и најдоступнији метод који, на основу анамнезе и клиничког прегледа, омогућава брзу оријентацију о тежини исхемије доњих екстремитета. Не постоји значајна удруженост клиничког стадијума болести и асимптомске стенозе каротидних артерија, те ограничење ране детекције знатне асимптомске стенозе каротидних артерија код болесника са симптомском облићерантном артериосклерозом доњих екстремитета на подгрупе болесника, зависно од клиничког стадијума болести, нема оправдања [7, 9–11, 26].

ЗАКЉУЧАК

1. Учесталост асимптомске стенозе каротидних артерија веће од 60 посто код болесника с облићерантном артериосклерозом доњих екстремитета износи 37 посто, док за стенозе веће од 70 посто износи 29 посто.

2. Ограничени скрининг знатне стенозе каротидних артерија код неуролошки асимптомских болесника са симптоматском облићерантном артериосклерозом доњих екстремитета на подгрупу болесника с факторима ризика (мушки пол, старост преко 60 година, артеријска хипертензија, дијабетес мелитус, пушење дувана, ненормалност нивоа липида), са шумом над каротидним артеријама, *ASPI* већим од 0,5, на болеснике с претходним хируршким интервенцијама на крвним судовима нема оправдања.

3. Скрининг асимптомске стенозе каротидних артерија индикуван је код свих болесника са симптомском облићерантном артериосклерозом доњих екстремитета, осим код оних код којих се профилаксијска ендартеректомија каротидних артерија не препоручује због коморбидних стања или дубоке старости.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Bakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg* 1985;201:115-32.
2. Turnipsed WD, Berkoff HA, Beltzer FO. Postoperative stroke in cardiac and peripheral vascular disease. *Ann Surg* 1980;192:365-8.
3. Sanguigni V, Gallu M, Strano A. Incidence of carotid artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Angiology* 1993;44(1):34-8.
4. Brenner BJ, Hermans H, Eisenbud D. Management of patients requiring coronary bypass and carotid endarterectomy. In: Moore W (Ed). *Surgery for Cerebrovascular Disease*. Saunders, Philadelphia 1996;278-88.
5. Zaggioli GL, Curl GR, Ricotta JJ. The role of carotid screening before coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1990;12:724-6.
6. Bames RW, Liebman RR, Marszalek RN, Kirk CL, Goldman. The natural history of asymptomatic carotid disease in patients undergoing vascular surgery. *Surgery* 1981;90(6):1075-83.
7. Marek J, Mills JL, Harvick J. Utility of routine duplex screening in patients who have claudications. *J Vasc Surg* 1996;24:572-9.
8. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggiano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1996;23:645-9.
9. Gerraty RP, Gates PC, Doyle JC. Carotid stenosis and perioperative risk in symptomatic and asymptomatic patients undergoing vascular or coronary surgery. *Stroke* 1993;24:1115-8.
10. Ahn SS, Baker JB, Walden K, Moore WS. Which asymptomatic patients should undergo routine screening duplex scan? *Am J Surg* 1991;162:180-4.
11. Gentile AT, Taylor LM, Moneta GL, Porter JM. Prevalence of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing infrainguinal bypass surgery. *Arch Surg* 1995;130:900-4.
12. Zikić M, Bikar D, Jovanović M. Epidemiologija, klasifikacija i prevencija moždanog udara. *Klin Eksperiment Neurolog* 1997;2:183.
13. American Heart Association. *Stroke (Brain Attack) Statistics*. Heart and Stroke Guide 1998.
14. Rautenberg W, Mess W, Hennerici. Prognosis of asymptomatic carotid occlusion. *J Neur Sci* 1990;98:213-20.
15. Thompson JE. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis: an update. *J Vasc Surg* 1990;24:669-74.
16. Morris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22(12):1485-90.
17. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Eng J Med* 1993;328:221-7.
18. Executive committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *J Am Med Ass* 1995;273:1421-8.
19. Halliday AW. The asymptomatic carotid surgery trial (ACST): rationale and design. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:703-10.
20. Prati P, Vanuyo D, Casaroli M, di Chiara A, de Biasi F, Feruglio GA et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in general population. *Stroke* 1992;23(12):1705-11.

EARLY DETECTION OF ASYMPTOMATIC CAROTID DISEASE IN PATIENTS WITH ARTERIOSCLEROTIC OCCLUSIVE DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES

Z. RANCHITSH¹, DJ. RADAK², D. STOJANOVITSH¹

1. Department of Surgery, Clinical Centre, Nish; 2. Dedinje Institute of Cardiovascular Diseases, Belgrade

INTRODUCTION

Arterial occlusive disease is a systemic phenomenon frequently coexisting in more than one arterial system. Often in one arterial bed disease is manifested with symptoms, in another is asymptomatic.

There are only several reports indicating the prevalence of carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease.

Asymptomatic carotid stenosis is defined as the presence of internal carotid/carotid bifurcation stenotic or occlusive lesions in patients with no signs or symptoms of cerebrovascular disease. Lesions are important causative factors in unheralded stroke. Two factors are particularly important: severity of stenosis and morphologic characteristics of the stenotic plaque.

The recent largest completed clinical trial concerning asymptomatic carotid artery stenosis (completed 1995) ACAS (Asymptomatic Carotid Artery Study) established the benefit of surgical treatment vs. best medical causative treatment. The reduction in relative risk of stroke was 55% in favor of surgery.

Population screening for carotid stenosis is inefficient and expensive. The current interest is focused on the efficacy of screening population at risk.

AIM OF THE STUDY

The aim of the study was to establish prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in patients with symptomatic lower extremities atherosclerosis. Furthermore, possibility for limiting screening to subgroups of patients concerning risk factors, carotid bruit and severity of lower extremities atherosclerosis, was examined.

PATIENTS AND METHODS

Over the study period 109 patients with symptomatic lower extremities atherosclerosis underwent routine carotid duplex examinations (on Acuson 128 XP-10) to detect the presence of asymptomatic carotid disease. Indication for hospitalization was pain at rest in 60% of patients, ulcer or gangrene in 25% and claudication in 15%. Patients with a history of previous carotid endarterectomy or symptomatic cerebrovascular disease, patients who underwent emergency operations, and patients with nonatherosclerotic disease were not included in the analysis.

Internal carotid stenosis was determined by duplex ultrasound blood flow velocities according to a criterion of ACAS.

Plaque morphology was classified according to Gray-Weale as type I (echolucent) to type IV (echogenic). Plaque surface was graded as smooth, irregular and ulcerated.

Secondary analysis was performed to find out a subgroup of patients with symptomatic lower extremities atherosclerosis at significant risk for carotid artery stenosis in order to be maximally effective. We examined the relationship of carotid artery stenosis of 60% or greater or occlusion to the 1st degree of lower extremities atherosclerosis (determined by previous vascular surgery, preoperative ankle-systolic blood pressure index, clinical severity of disease); 2. age and gender; 3. risk factors of atherosclerosis (arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, smoking history, and alcohol consumption); and 4. carotid bruit.

Data were analyzed using two-way contingency tables and χ^2 test, two-sample Student's test, and multivariate, stepwise logistic regression analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

According to the criterion of ACAS, forty patients (36.69%) had haemodynamically significant carotid artery stenosis > 60% or occlusion, and 32 patients (29%) carotid artery stenosis > 70% or occlusion. These results confirm that patients with symptomatic lower extremities atherosclerosis are at risk for increased prevalence for simultaneous asymptomatic carotid artery stenosis.

Using B-mode we assessed carotid plaque characteristics in a group of 40 patients with asymptomatic 50-99% carotid artery stenosis. Distribution of plaque morphology was as follows: type I (echolucent with thin echogenic cap) in 4 patients (9.30%), type II (substantially echolucent) in 10 (23.26%), type III (dominantly echogenic) in 19 (44.18%), and type IV (homogenous echogenic) in 10 patients (23.26%). Plaque types III and IV were more common in asymptomatic patients, but there was no significant association with fibrous component of plaque. Degree of internal carotid stenosis was unrelated to plaque morphology.

Plaque surface was as follows: smooth in 8 patients (18.60%), irregular in 25 (58.14%) and ulcerated in 10 patients (23.26%). Presence of ulcerated surface in 6 plaques (14%) with 50-69% of carotid artery stenosis is worth mentioning because these patients could be a subgroup likely to suffer stroke without warning.

Secondary analysis examined the relationship of carotid artery stenosis of 60% or greater or occlusion to different patient's characteristics. By multivariate analysis we found that significant carotid artery stenosis was associated with prior vascular surgery, in patients over 60 years of age, arterial hypertension, ASPI < 0.5, and carotid bruit (results were considered significant if $p < 0.05$). Probability that various factors influenced the prevalence of carotid artery stenosis was assessed by multivariate stepwise logistic regression analysis. Only carotid bruit was associated with carotid artery stenosis > 60% ($t = 0.50$; $p = 0.01$), with sensitivity of 67% and specificity of 56%.

CONCLUSION

Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in patients with lower extremities atherosclerosis is relatively high. Limiting screening of specific subgroups for any demographic or medical characteristics is ineffective. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis is indicated in all patients with lower extremities atherosclerosis except in whom prophylactic carotid endarterectomy is not recommended because of comorbid disease or extreme age.

Key words: Asymptomatic carotid occlusive disease, screening, peripheral vascular disease. (SRP ARH CELOK LEK).

ZORAN RANČIĆ

Hirurška klinika

Klinički centar

18 000 Niš, Braće Taskovića 72

21. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byme K, Lusby RJ. Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988;29:676-81.
22. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein WM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991;22:1485-90.
23. Sarker R, Moore WS. Management of asymptomatic carotid stenosis. *Surg Rounds* 1993;16:597-603.
24. Moore WS, Barnett HJ, Hobson RW 2nd. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from ad hoc Committee of American Heart Association. *Stroke* 1995;26(1):188-201.
25. Darling RC, Paty PSK, Shah DM, Chang BB, Lether RP. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery: technique and results in 449 procedures. *Surgery* 1996;(10):635-40.
26. Klop RB, Eikelboom BC, Taks AC. Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by color-flow duplex scanning. *Eur J Vase Surg* 1991;5(1):41-5.
27. Green RM, Ouriel K. Peripheral arterial disease. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC (Eds). *Principles of Surgery*. McGraw-Hill, New York 1994;925-77.
28. Howard G, Chambless LE. A multicenter validation study of Doppler ultrasound versus angiogram. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1991;1:166-73.
29. Golledge J, Cumming R, Ellis M, Davies AH, Greenhalgh RM. carotid plaque characteristics and presenting symptom. *Br J Cardiovasc Surg* 1997;84:1697-701.
30. Langsfeld M, Gray-Weale AC, Lusby RJ. The role of plaque morphology and diameter reduction in the development of new symptoms in asymptomatic carotid arteries. *J Vase Surg* 1989;9:548-57.
31. de Virgilio C, Toosie K, Arnell T, Lewis RJ, Donayre CE, Baker JD et al. Asymptomatic carotid stenosis screening in patients with lower extremity atherosclerosis: a prospective study. *Ann Vase Surg* 1997;11(4):374-7.
32. Wolf PA, Kannel WB, Sorlie P, McNamara P. Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke – the Framingham study. *JAMA* 1981;245:1442-5.
33. Summer D. Noninvasive measurement of segmental arterial pressure. In: Rutherford RB (Ed). *Vascular Surgery*. Saunders, New York 1977;87-94.

Рукопис је достављен Уредништву 2. VIII 2001. године

ВЕСТИ

БРИТАНСКО-НЕМАЧКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО

Недавно је у листу Британског лекарског друштва одата почасти Британско-немачком лекарском друштву, које већ више од 40 година повезује лекаре ових двеју земаља. И после четрдесет година, како се у чланку наводи, ово Друштво још увек остварује неке облике комуницирања између лекара ових земаља и доприноси ширењу значајних научних и стручних информација. А споменуто је и то како после Другог светског рата британски лекари нису желели ни да говоре немачки – како је то било и у време оснивања Друштва. Али је зато истакнуто од стране претседника британске секције Давида Спуре, колико је ово Друштво допринело успостављању приснијих веза између лекара обеју земаља.

Главни циљеви Друштва били су унапређење сарадње и охрабрење како појединаца тако и група за заједнички рад и размену информација. Све време су на иницијативу Друштва размењивани лекари и потенциране су везе између болница и професионалних организација, у коју сврху су одржавани заједнички састанци.

Тако се и данас бележе детаљи из рада Друштва и искуства појединих лекара. Наводи се изјава доктора Хеџмана, после

боравка у Лондону у оквиру размене, у којој се каже да у „Националној здравственој служби В. Британије не цветају руже“. За њега, као Немца, неке појаве су напросто шокирајуће. То се тиче мањка хигијене у британским болницама, погрешној организацији и престарелом особљу. У Немачкој, како се у напису наводи, тако нешто не би могло да се догоди, јер, у окриљу главне медицинске сестре, која о свему води рачуна, нема места за такве појаве.

Само ово што је наведено може да нам укаже и на стање у нашој земљи, у којој ни данас нема никаквих веза између некадашњих лекарских друштава „уједињених“ у Савезу лекарских друштава Југославије. Таква сарадња није могла да се оствари ни после настојања Скандинавског лекарског савеза, који је неколико година покушавао да успостави везе између лекарских друштава некадашње Југославије. Поделе се и даље одржавају а на сарадњу се и не помишља! Уместо примера који се показује кроз рад Британско-немачког лекарског друштва, и у садашњој нашој земљи, све је мање веза између подружница и секција а заједничких састанака готово да и нема. Поједини наши центри, као што је то случај с Нишом, изгледа да у томе и предњаче – све мање су окренути другим деловима наше земље.

Ж. В.

ТУБЕРКУЛОЗНИ ЛИМФАДЕНИТИС ЦЕРВИКОМЕДИЈАСТИНУМА

Бранислава ИВАНОВИЋ-КРСТИЋ¹, Димитра КАЛИМАНОВСКА-ОШТРИЋ¹,
Босилка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ¹, Драгана ЈОВАНОВИЋ², Александар ДИКЛИЋ³,
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; 3. Центар за ендокри-
ну хирургију Института за ендокрине болести и болести метаболизма Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Туберкулозни лимфаденитис је редак облик екстрапулмоналне туберкулозе. Приказана је бо-
лесница с изолованим туберкулозним лимфаденитисом цервикомедијастинума. Код болеснице, старе 49 година,
настањене у Косовској Митровици, четири недеље пре пријема у Институт јавило се знојење ноћу и губитак у те-
жини тела. Рендгенографијом грудног коша откривена је маса у медијастинуму, десно, паракардијално, у висини
петелјке крвних судова. Ехокардиографским прегледом потврђена је мекоткивна маса, локализована у предње
горњем медијастинуму, од корена аорте навише, уз асцендентни део, до трункуса брахиоцефаликуса и позади, уз
главно стабло артерије пулмоналис која је благо компримовала узрокујући турбулентан проток у стаблу. Компјуте-
ризованом томографијом је доказана маса око великих крвних судова у медијастинуму, која је, простирући се уна-
зад, компримовала и трахеју. Увећане лимфне жлезде на врату су уклоњене и патохистолошким прегледом је по-
тврђено да је посредни туберкулозни лимфаденитис. У складу с тим налазом почета је антитуберкуозна терапија.
Кључне речи: лимфаденитис туберкулозни цервикомедијастинални. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Захваљујући систематском програму сузбијања и ле-
чења, учесталост туберкулозе у нашој земљи знатно
је смањена. Поједини облици туберкулозе постали су
права реткост, како у свету тако и код нас. У њих се
убраја и изоловани туберкулозни лимфаденитис вра-
та и медијастинума [1]. Јавља се учесталошћу од око
28 посто [2]. Чешће се виђа у дечијем узрасту као
знак примарне туберкулозе [3]. Када се јави, код ста-
ријих особа може да изазове тешкоће у дијагностици
и тада су неопходни инвазивни дијагностички по-
ступци да би се у цервикомедијастинуму искључило
обољење друге етиологије [4].

Ради подсећања на клинички облик туберкулозе
који у прошлости у нашој средини није био реткост,
приказана је болесница с изолованим туберкулозним
лимфаденитисом у цервикомедијастинуму.

Приказ болеснице

Болесница, стара 49 година, радница из Косовске Митро-
вице, примљена је у Институт за кардиоваскуларне болести
у Београду ради испитивања и лече-
ња артеријске хипертензије, која је
откривена три месеца пре хоспита-
лизације. Из анамнезе се сазнаје да
је болесница месец дана пре прије-
ма у Институт болнички лечена у
Косовској Митровици због ангине,
која је била праћена вишедневном
високом фебрилношћу, и да се у то-
ку лечења и после отпуста из болни-
це одржавала убрзана седиментаци-
ја крви. У међувремену, до пријема
у Институт, изгубила је у тежини те-
ла око осам килограма и појавило
се знојење ноћу.

Објективним прегледом при при-
јему у Институт утврђено је да је бо-
лесница еуфебрилна, нису се палпи-

рале периферне лимфне жлезде, над плућима се чуо норма-
лан дисајни шум, с правилним радом срца, јасних тонова и
без шума; пулс 100/min, притисак крви 140/90 mmHg. Је-
тра и слезина се нису палпирале. Без едема на ногама.

Током испитивања и лечења у Институту болесница је
била еуфебрилна. Лабораторијским анализама је утврђена
убрзана седиментација крви (98 у првом сату) и повишен
ниво фибриногена (5,2 g/L). Током испитивања и лечења
одржавала се убрзана седиментација крви с незначајним
побољшањем при отпustu из Института (78 у првом сату).
Слично је било и с нивоом фибриногена (при отпustu из
Института 4,8 g/L). У крвној слици није било одступања од
нормалних распона (Hb 138 g/L, Hct 0,38, Le 7,3 $\times 10^9/L$).

У електрокардиограму регистровани су синусни ритам,
појединачне, унифокусне екстрасистоле комора, без проме-
на у сегменту ST и таласу T.

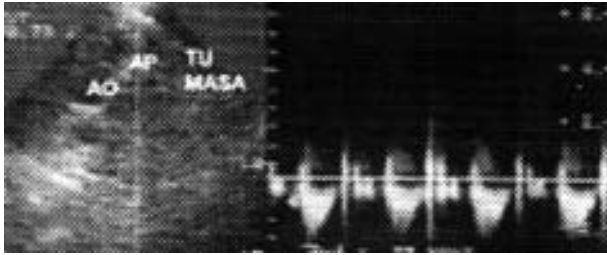
Рендгенографијом грудног коша нађено је да је сенка ср-
ца нормалног облика, величине и положаја; у паренхиму
плућа нису регистроване активне патолошке промене. Ме-
ђутим, у медијастинуму, у висини петелјке крвних судова и
нешто проксималније, десно, уочена је интензивна, јасно
ограничена сенка (Слика 1).

Ехокардиографским прегледом
нису нађена одступања у величини
шупљина срца, конфигурацији и по-
кретљивости кусписа, али је доплер-
ехокардиографским прегледом реги-
строван бржи проток крви кроз ушће
плућне артерије и у њеном главном
стаблу (максимална брзина 3,10 m/s
и градијент 32 mmHg) (Слика 2). По-
ред главног стабла плућне артерије
регистрована је солидна маса која се
уочавала из других положаја сонде и
пресека у аортоплућном прозору, и
уз асцендентну аорту с десне стране
(Слика 3), и пружала се навише до
висине вене анониме и трункуса бра-
хиоцефаликуса не узрокујући ком-
пресију. Закључено је да је у питању



СЛИКА 1. Рендгенски налаз масе у медијастинуму.

FIGURE 1. Chest X-ray: Mediastinal mass.



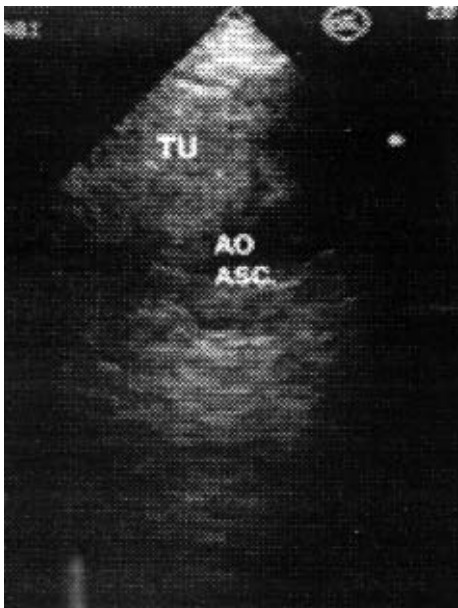
СЛИКА 2. Доплер-ехокардиографски налаз компресије плућне артерије тумором у медијастинуму.

FIGURE 2. Doppler echo finding: Pulmonary artery compression due to mediastinal mass.

маса у предње-горњем и средњем медијастинуму, око петељке крвних судова, солидне нехомогене грађе, која је у контакту с аортом, трункусом брахиоцефаликусом и артеријом пулмоналис, коју је компримовала дајући описани поремећај протока крви. Прегледом абдомена ултразвуком нису нађена одступања од нормалног изгледа. Нису нађене увећане лимфне жлезде у трбуху.

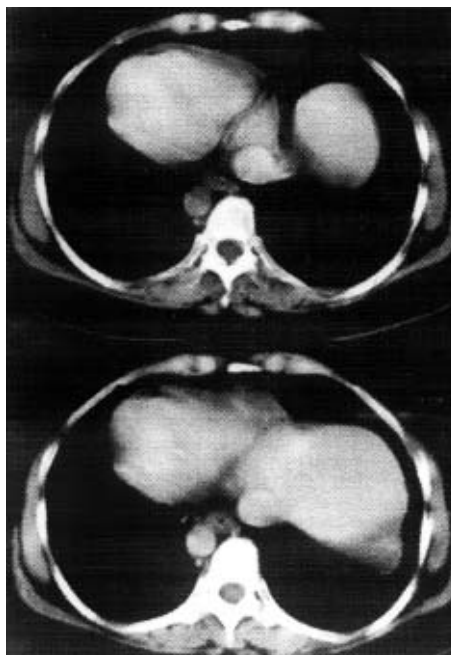
Компјутеризованом томографијом торакса нађена је у предњем и средњем медијастинуму мекоткивна туморска формација, највећег трансверзалног дијаметра $38 \times 38 \text{ mm}$, кранио-каудално 56 mm , која се дистално пружала до рачве трахеје (Слика 4). Утврђено је да маса напред допире до горње шупље вене, од које се не може раздвојити, и трункуса брахиоцефаликуса, а позади се утискује у трахеју која је лако смањеног лумена. Параорно лево, уочене су лимфогландуле, највећа 21 mm у дијаметру. У паренхиму плућа нису уочене патолошке промене. Овакав налаз указао је на тумор у предњем и средњем медијастинуму, а посумњало се да је реч о конгломерату лимфних жлезда.

Бронхоскопијом је нађено да су ларинкс, трахеја и остала ушћа пролазна обострано, али да постоји лака компресија на предњи и латерални зид трахеје у доњој половини. Урађена је транстрахејска пункциона биопсија иглом. Патолошко-истолошким прегледом су нађени слуз и фрагменти регуларног епитела бронха респирационог типа с феноменом *cruch*.



СЛИКА 3. Дводимензијски ехокардиографски налаз масе у медијастинуму уз асцендентну аорту.

FIGURE 3. Two dimensional echo finding of mediastinal mass surrounding aorta ascendens.



СЛИКА 4. Налаз компјутеризованом томографијом масе у медијастинуму.

FIGURE 4. CT of mediastinal mass.

Треће недеље после пријема у Институт први пут су палпирани увећане еластичне лимфне жлезде на врату, обострано, величине до 2 cm . Урађена је пункција лимфне жлезде врата десно, танком иглом. У добијеном пунктату нађена је осредња количина беланчевина и мноштво мало неправилних лимфоцита, који су местимично били некротични и с измењеним, неправилним, тамним једрима. Како овакав налаз није био конклузиван, урађена је хируршка екстирпација лимфних жлезда врата с десне стране. Током интервенције настала је руптура апсцедисаног лимфног ткива иза десног ангулуса венозуса и евакуисано је 50 mL казеозног и пурулентног садржаја. Екстирписане су лимфне жлезде апсцеса. Патолошко-истолошким прегледом једанаест лимфогландула, пречника до 7 mm , које су биле компактне грађе, беличасте боје, чврсте конзистенције, утврђено је да је у питању туберкулозни, казеозни лимфаденитис. Култивисањем садржаја жлезда на Левенштајновој подлози потврђена је дијагноза.

Одмах је почето с тројном антитуберкулозном терапијом (рифадин 600 mg , изониазид 300 mg , стрептомицин 1 g).

Артеријски притисак је нормализован малим дозама лекова бета-блокатора, па је болесница упућена на продужено лечење у санаторијум на Озрену.

ДИСКУСИЈА

Побољшање социјално-економских услова живота и културни напредак довели су до смањења оболевања од туберкулозе. Проналазак узročника туберкулозе 1882. године представљао је почетак борбе против ове болести. Сви проналасци и мере који су уследили – болничко лечење, вакцина BCG 1921. године, колапсна терапија и први бактерицидни лек (*Streptomycin*, 1944), као и увођење интензивне хемиотерапије половином прошлог века – условили су битан преокрет у сузбијању туберкулозе [3]. Туберкулоза је данас у већини земаља, епидемијски гледано, под руком. Њоме су данас најчешће погођени имунонекомпетентни болесници и емигранти. Болесници са синдромом стечене имунодефицијенције представљају посебну групу [5]. Код њих постоји поремећај имунитета ћелија који је укључен у настанак и развој инфекције туберкулозе. Тачније, код њих су миграција и активација макрофагних ћелија цитокинима, пореклом од лимфоцита T, оштећене, и то узрокује хипоплазију гранулома, инсуфицијенцију супресије бацила туберкулозе и ширење у регионалне лимфне жлезде хилуса и медијастинума и хематогену дисеминацију. Инциденција тежих облика, милијарне туберкулозе, туберкулозног менингитиса и екстрапулмоналних облика, код њих је веома че-

петентни болесници и емигранти. Болесници са синдромом стечене имунодефицијенције представљају посебну групу [5]. Код њих постоји поремећај имунитета ћелија који је укључен у настанак и развој инфекције туберкулозе. Тачније, код њих су миграција и активација макрофагних ћелија цитокинима, пореклом од лимфоцита T, оштећене, и то узрокује хипоплазију гранулома, инсуфицијенцију супресије бацила туберкулозе и ширење у регионалне лимфне жлезде хилуса и медијастинума и хематогену дисеминацију. Инциденција тежих облика, милијарне туберкулозе, туберкулозног менингитиса и екстрапулмоналних облика, код њих је веома че-

ста. Код наше болеснице је искључен синдром имунодефицијенције, али споменуто је да живи у Косовској Митровици, подручју које је последњих година посебно изложено лошим социјално-економским утицајима.

Споменуто је да се изоловани лимфаденитис цервикомедијастинума чешће јавља код деце [3]. Међутим, поређењем периода до 1975. године и од тада, јапански истраживачи су утврдили да се тај облик екстрапулмоналне туберкулозе јавља, последњих деценија и даље, чешће код деце, али да се повећава инциденција оболелих особа средњег и старијег животног доба [6]. Истовремено су закључили да је радиолошки налаз све атипичнији.

За туберкулозни лимфаденитис цервико-медијастинума типична је појава неспецифичних симптома, као што су губитак масе тела и знојење ноћу, који су постојали и код наше болеснице. Повишена температура тела није уобичајени знак овог обољења [7]. Неретко се јављају амбулаторна диспноја и кашаљ. Ови симптоми настају услед компресије дисајних путева измењеним и увећаним лимфним жлездама [8]. Описана је промуклост, као рани симптом туберкулозног лимфаденитиса услед компресије нервуса рекуренса оболелим лимфним жлездама [9]. Због компресије околних структура могу се јавити дисфагија и знаци синдрома горње шупље вене [10]. Дрејк (*Drake*) и сарадници [11] су приказали два болесника код којих је лимфаденопатија у медијастинуму узроковала у једном случају оклузију, а у другом стенозу десне гране плућне артерије. Због тежине клиничке слике и налаза скинтиграфије плућа, који је указивао на редукцију перфузије десно, посумњало се на плућну емболију. Плућна ангиографија и спирална компјутеризована томографија су недвосмислено указале на спољну компресију десне гране плућне артерије, а коначна дијагноза постављена је патохистолошким прегледом материјала добијеног биопсијом под компјутеризованом томографијом. Код наше болеснице пакет оболелих лимфних жлезда је својом локализацијом компримовао, у мањој мери, излазни тракт десне коморе срца, главно стабло артерије пулмоналис и трахеју. Пошто компресија трахеје није значајније реметила вентилацију плућа, а ни притисак на излазни тракт десне коморе срца и главно стабло артерије пулмоналис није узроковао значајније хемодинамске поремећаје, нису се јавили симптоми који би на њих указивали.

Појава хемоптизија код болесника с туберкулозним лимфаденитисом у медијастинуму знак је комуникације између захваћене лимфне жлезде и дисајних путева. Туберкулозни лимфаденитис у медијастинуму може бити компликован појавом фистуле езофаго-медијастинума [12]. Изузетно ретка, фатална компликација туберкулозног лимфаденитиса у медијастинуму јесте захваћеност пнеумоперикарда и следствена тампонада срца [13].

Објективним прегледом се, осим палпације увећаних лимфних жлезда врата код цервикалног облика болести, по правилу не налазе одступања од нормалног налаза. Код наше болеснице у току самог испи-

тивања настало је повећање лимфних жлезда врата.

Лабораторијским анализама се у овом обољењу налазе знаци хроничног процеса запаљења, што је био случај код наше болеснице. Код извесног броја болесника с туберкулозним лимфаденитисом у медијастинуму у југоисточној Азији запажена је појава хиперкалцемије која се повлачи после почетка медикаментног лечења. Утврђено је да ел-алфа-хидроксилази слични ензим, пореклом из ћелија макрофага оболелих особа, утичући на повећање активних облика метаболита витамина D, уједно условљава појаву хиперкалцемије [14].

Иницијални дијагностички поступак код процеса у медијастинуму јесте рендгенографија грудног коша. Туберкулозни лимфаденитис рендгенографски може симулирати туморе медијастинума, и тада је потребна примена високоспецијализованих неинвазивних метода који пружају податке о тумору у медијастинуму, његовој оријентацији о локализацији, величини и грађи, а потом и инвазивних дијагностичких метода ради коначне дијагностике.

Од неинвазивних метода користи се ултразвук. Доказана је ефикасност овог метода у детекцији маса у медијастинуму већих од 2,5 cm, локализованих у предње-горњем и средњем медијастинуму. Међутим, овај метод није постао незаобилазни дијагностички поступак [15]. Ми смо ехокардиографским прегледом недвосмислено доказали тумор у предњем и средњем медијастинуму десно, који се пружао око великих крвних судова базе срца и делимично компримовао главно стабло плућне артерије. Спознали смо да је у питању тумор солидне нехомогене грађе. Ипак, то није било довољно за постављање дијагнозе. Код болеснице је урађена компјутеризована томографија, којом је добијен сличан налаз. Потврђено је да постоји тумор у предњем и средњем медијастинуму, који се пружа постериорно ка трахеји, редукуюћи њен лумен.

Познато је да компјутеризована томографија показује изванредну сензитивност и специфичност у дијагностици процеса у медијастинуму. Применом овог метода могуће је и проценити да ли је реч о активном или инактивном облику туберкулозног лимфаденитиса [16]. Налаз нодуса с централном зоном ниске атенуације и периферним ободом веће густине указује на активну болест. Поља ниске атенуације у чворовима одговарају пољима казеозне некрозе и показатељ су активности болести. Насупрот томе, регистровање хомогених калцификованих нодуса указује на инактивност болести.

Компјутеризована томографија и магнетска резонанција у дијагностици процеса у медијастинуму сличних су дијагностичких потенцијала. Магнетском резонанцијом се код болесника с активним обликом туберкулозног лимфаденитиса у медијастинуму откривају нехомогени нодуси времена релаксације T2 и периферним појачањем после инјекције контраста. Магнетска резонанција представља метод избора у процени раширености лезија цервикомедијастинума и њихових односа с околним неуроваскуларним структурама [17].

Постављање дијагнозе туберкулозе традиционалним микробиолошким испитивањем тешко је због ниске сензитивности метода. Данас се предност даје реакцији *PCR (polimeraza chein)* у доказивању туберкулозе. Упркос сензитивности од 56,8 посто, предност овог метода је у брзом доказивању активне болести и екстрапулмоналних облика болести [18].

Биопсија кроз зид трахеје код наше болеснице није дала задовољавајући резултат. Утврђено је да аспирациона биопсија кроз зид бронха и карине учествује у постављању дијагнозе туберкулозног лимфаденитиса у око 50 посто случајева [19]. Недовољна ефикасност код преостале половине болесника оправдава се, пре свега, малим искуством у примени овог поступка. Међутим, упркос оваквим резултатима, инсистира се на примени овог метода пре других инвазивних поступака који су неопходни у дијагностици овог обољења [19].

Наша болесница није испитивана магнетском резонанцијом, јер је познато да је у дијагностици процеса порекла у медијастинуму неопходна патохистолошка анализа узорка добијеног биопсијом или хируршким уклањањем тумора. Осим тога, налази добијени ултразвуком и компјутеризованом томографијом недвосмислено су указивали на масу у медијастинуму. Такође, није урађена ни анализа *PCR*, јер се није искључиво сумњало на туберкулозни лимфаденитис. Стога је урађена перкутана аспирациона биопсија промене на врату откривене током хоспитализације, јер је то био најмање агресиван метод који не захтева анестезију и постоперациони третман. Пошто се резултат тог прегледа није могао искористити, приступило се радикалној хируршкој интервенцији која је дала коначну дијагнозу.

Код изолованих туберкулозних медијастинитиса, у добијању узорка за патохистолошки преглед предност се даје медијастиноскопији и последњих десетак година видеоасистираној торакоскопији. Сем дијагностичког, торакоскопија је и од терапијског значаја код лимфаденопатије у медијастинуму. Њоме се, осим отклањања апсцеса, могу урадити дебридман околног зида, испирање и директно уношење стрептомицина у обрађено подручје [20].

Код наше болеснице почета је антитуберкуозна хемиотерапија, јер за другу није било индикација. Хируршко лечење туберкулозе прошло је кроз различите фазе током историје. У прошлости је хируршко лечење било терапија избора, док данас има друго место у лечењу ове болести. Индикације за хируршко лечење су резистенција на лекове и тзв. фокусна туберкулоза, деструктивне промене на плућима с масивним хемоптизијама, бронхоплућне фистуле и лим-

фаденитис медијастинума само када узрокује синдром компресије [20].

ЛИТЕРАТУРА

1. Iwanaga T, Nishida T, Taniguchi T, Kishikawa R, Ikeda T, Tsurutani H et al. Three cases of tuberculous mediastinal lymphadenitis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996;34(6):621-6.
2. Kato M, Kinoshita T. Tuberculous lymphadenitis. *Nippon Rinsho* 1998;56(12):3122-5(Medline).
3. Grujić M. *Tuberkuloza pluća*. Naučna knjiga, Beograd 1967.
4. Hainaut P, Monthe A, Lesage V, Weynand B. Tuberculous mediastinal lymphadenopathy. *Acta Clin Belg* 1998;53(2):114-6.
5. Nagai H. Factors for the onset of and the exacerbation of tuberculosis. The infection and prognosis of tuberculosis among patients with immunodeficiency, especially HIV-infected patients. *Kekkaku* 1999;74(10):753-8.
6. Ogata H, Iwai K. Tuberculous hilar lymphadenopathy: a survey of recent cases. Study of the variations in clinical manifestations and the mode of onset. *Kekkaku* 1991;66(2):67-74.
7. Justo E, Lado F, San Miguel A, Tellechea JL, Juega Puig J, Castro MA. Mediastinal tuberculosis as a cause of fever of unknown origin. *An Med Interna* 1992;9(8):386-8.
8. Sasaki H, Ohta T, Sakuma H, Nishikawa T, Kataoka D, Chida M et al. A case of mediastinal tuberculous lymphadenitis with tracheal stenosis. *Kyobu Geka* 1997;50(6):503-5.
9. Kawasaki T, Gotoh T, Nakamura T, Hashimoto S, Arimoto T, Iwasaki Y et al. Tuberculous mediastinal lymphadenitis presenting as hoarseness. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996;34(11):1244-8.
10. Turner L, Dupont C, Lesur G, Judet O, Chagnon S, Rouveix E et al. Dysphagia with fever revealing mediastinal lymph node tuberculosis. Apropos of 2 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19(10):841-3.
11. Drake WM, Elkin SL, al-Kutoubi A, Mitchell DM, Shaw RJ. Pulmonary artery occlusion by tuberculous mediastinal lymphadenopathy. *Thorax* 1997;52(3):301-2.
12. Ohtake M, Saito H, Okuno M, Yamamoto S, Ohgimi T. Esophagomediastinal fistula as a complication of tuberculous mediastinal lymphadenitis. *Intern Med* 1996;35(12):984-6.
13. Paredes C, Del Campo F, Zamarron C. Cardiac tamponade due to tuberculous mediastinal lymphadenitis. *Tubercle* 1990;71(3):219-20.
14. Tan TT, Lee BC, Zainuddin BM, Wong KT, Samad A, Khalid BA. Hypercalcemia in a patient with tuberculous mediastinal lymphadenopathy. *Singapore Med J* 1991;32(1):87-9.
15. Simin N, Ivanović B, Malenić S, Baničević B, Vasić Lj, Vujisić B i sar. Ehokardiografija u otkrivanju i razlikovanju mediastinalnih procesa. *Kardiologija* 1988;10(3-4):245-51.
16. Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT findings of active and inactive disease. *Am J Roentgenol* 1998;170:715-8.
17. Moon WK, Im JG, Yu IK, Lee SK, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: MR imaging appearance with clinicopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1996;166:21-5.
18. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Barrio AM, Andres A, Navarro J. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol* 1999;28(5):344-51.
19. Okazaki M, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Hasegawa T, Katagami N et al. Endoscopic approach to pulmonary diseases. Transbronchial needle aspiration. *Kekkaku* 2000;75(1):41-6.
20. Suzuki T, Suzuki S, Kamio Y, Hori G, Endo S, Suzuki H. Mediastinal tuberculous lymphadenitis diagnosed and treated by thoracoscopy. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45(3):140-2.

IVANOVIĆ-KRSTIĆ BRANISLAVA
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 8
Tel.: 361-7777, lokal 3260

CERVICOMEDIASTINAL TUBERCULOUS LYMPHADENITIS

B. IVANOVITSH-KRSTITSH¹, D. KALIMANOVSKA-OSHTRITSH¹, B. VUJISITSH-TESHITSH¹,
D. JOVANOVITSH², A. DIKLITSH³, D. CVETKOVITSH-MATITSH¹

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pulmonary Diseases and TBC, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Centre of Endocrine Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Tuberculous lymphadenitis is an uncommon form of extrapulmonary tuberculosis. We report on a case of isolated Cervicomediastinal tuberculous lymphadenitis without parenchymal involvement. A 49-year old woman was hospitalized with a four week history of night sweats and weight loss. Plain chest radiography disclosed mediastinal mass of the right side. Echocardiographic examination revealed a soft tissue mass below the ascending aorta and aortic arch causing moderate narrowing of the right ventricular outflow tract and

the main pulmonary artery. Computed tomographic scanning showed soft tissue mass in the middle mediastinum surrounding the great vessels extending posteriorly with moderate compression of trachea. Histological examination of the cervical mass revealed caseating granuloma containing acid-alcohol fast bacillus. Antituberculous chemotherapy was started.

Key words: Cervicomediastinal, tuberculous, lymphadenitis. (SRP ARH CELOK LEK).

ИНФЛАМАЦИОНИ ПСЕВДОТУМОРИ ЈЕТРЕ

Радоје ЧОЛОВИЋ, Никица ГРУБОР, Марјан МИЦЕВ, Мирјана СТОЈКОВИЋ

Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Инфламациони псеудотумори су веома ретки, с једва нешто више од 100 описаних болесника. Болест је ређа у дечијем добу. Тумор је најчешће солитаран, ретко мултифокусан. Приказане су две болеснице, 48 и 49 година старости, од којих је код једне био солитарни тумор, а код друге мултифокусни инфламациони псеудотумор, укупно четири, који су операционо одстрањени. Обе болеснице су се пре операције жалиле на болове, губитак у тежини тела, једна и на супфебрилне температуре тела, а друга и на мучку и малаксалост. Код обе болеснице била је леукоцитоза. Једна болесница је шест месеци без тегоба и с нормалним лабораторијским и налазима ултразвуком, а друга 50 месеци после хируршке интервенције.

Кључне речи: јетра, инфламациони псеудотумор, ресекција. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Инфламациони псеудотумори су ретки [1–13]. Најчешћи су они на плућима [12]. Инфламациони псеудотумори јетре веома су ретки [1–13], са свега нешто више од 100 описаних болесника [6], код деце око 15 [3]. Мушкарци оболевају нешто чешће од жена [6]. Тумор је чешће солитаран, ређе мултифокусан.

Приказ болесника

Први болесник. Домаћица, 48 година, током последњих 6 месеци осећала тупе болове под десним ребарним луком и у епигастријуму; супфебрилне температуре и изгубила неколико килограма у тежини тела. Клинички налаз: без особености. Лабораторијски налази: крвна група A, Rh+, SE = 96 mm/1h, Le = $9,5-17,4 \times 10^9/L$, Gr = 90,9 посто. Остали налази су били у границама нормалних опсега. CRP и фибриноген нису испитивани. Ултрасонографски: јетра нормалне величине, а у левом лобусу солидно-тврдљива фокусна промена, 56×42 mm. Утерус је увећан, промера 98×92 mm. Остали органи су без патолошког налаза. Компјутеризована томографија: у левом лобусу јетре релативно хомогена солидна туморска формација, промера $8,5 \times 6,5$ mm, која се спушта надолу, до панкреаса, али га није инфилтровала (Слика 1). Током операције, извршене 19. XII 1996. године, у левом лобусу јетре (II и III сегмент) нађени су тумор еластичне грађе, описане величине, и миом утеруса. Урађене су лева латерална бисектентомија (Слика 2) и хистеректомија. Постоперациони ток сасвим нормалан, тако да је 10 дана после операције отпуштена кући. Ресекцирани део јетре, тежине 300 грама, максималних мера

$130 \times 135 \times 55$ mm, садржавао је јасно ограничени супкапсуларно постављени тумор, промера $55 \times 53 \times 34$ mm, највећим делом сивобеличасте боје, лако прошаран мањим фокусима смеђе до сивоцрвенкасте боје (Слика 3).

Микроскопски налаз: јасно ограничена супкапсуларно постављена лезија нодозног облика, састављена од густе целулне масе хетерологног састава, која је у потпуности замењивала паренхим јетре (Слика 4). Доминирају зрели и диферентовани лимфоидни елементи, пре свега плазмоцити и лимфоцити, од којих су неки организовани у мање фокусне агрегате. Такође, веома бројни хистиоцити и други морфолошки индистинктивни мононуклеарни елементи, које су дифузно окруживали многобројни новоформирани крвни судови. Синусоидни систем дилатисан (фокусно и ектатично), с ређим крвним судовима дебелих зидова, хипертрофисаном медијом и са знатном фиброзом периадвентицијума. Местимично су се виделе и циновске ћелије с активношћу фагоцитозе, а неке од њих јако издужене, с крупним везикуларним једрима и проминентним нуклеолусом, који су подсећали на миобласте (Слика 5). Налаз слабо препознатљивих и незрелих мезенхимних ћелија давао је утисак хамартоматозне лезије. Лезија је расла експанзивно и није показивала инфилтративни раст према околном неизмењеном паренхиму јетре. Нису уочене митозе нити цитолошки и нуклеарни знаци малигнитета. Лезија одговара инфламационом псеудотумору.

Други болесник. Жена, 49 година, јавила се због болова у епигастријуму који су почели пре неколико месеци, повремене мучнине, малаксалости и губитка у тежини тела. Клинички налаз је без особи-



СЛИКА 1. Компјутеризована томографија приказује већу туморску масу у левом лобусу јетре.

FIGURE 1. CT shows a mass within left lobe of the liver.



СЛИКА 2. Ресецирани препарат (сегмент II и III) с тумором.

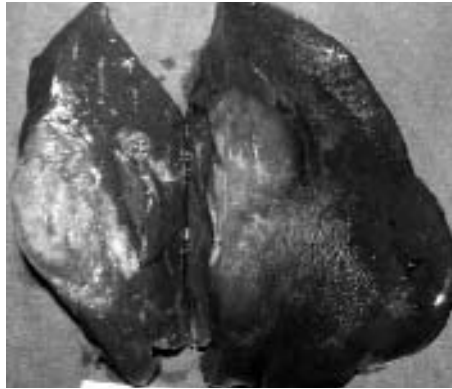
FIGURE 2. Resected specimen - left lobe of the liver (segments II and III) with tumour.

тости. Лабораторијски налази: у границама нормалних опсега; крвна група нулта, *Rb+*. Ултрасонографски: у оба лобуса уочене три солидне хипоехогене промене, промера 15–20 *mm* (Слике 6, 7). Због сумње на евентуалне секундарне депозите, испитани су желудац и колон, али патолошке промене нису нађене. Новембра 22, 2000. године, урађена је лапароскопска експлорација и ексцидисана једна промена из десног лобуса, близу фундуса жучне кесе. Пошто се није могла поставити сигурна дијагноза хистолошки, болесница је 16. X 2000. лапаротомисана. Одстрањене су још три промене и послате на хистолошко испитивање. Резултат патохи-

столошког испитивања показао је хиперцелуларне инфилтрате, неорганизоване, солидне, састављене претежно од ситних релативно униформних лимфоидних ћелија, група сличних вакуолисаним светлим ћелијама, делом по типу „*signet-ring cell*” морфолошке презентације. Тумор је био слабе фиброзне строме и умерене васкуларизације. Ретки су заостали елементи ткива јетре и задебљана капсула, местимично с активисаним мезотелом. Остали елементи одговарали су хистиоцитима, фибробластима и другим мезенхимним, посебно васкуларним елементима (Слика 8). Митотски индекс: 0/10 *HPF*. Нуклеарна анаплазија ниска, незначајна. Није било некрозе. Имунохистохемијски: инфилтровани елементи у већини су показивали јасну позитивност *CD45RO (LCA)*, што је потврђивало лимфоидну пролиферацију. Цитокератини: били су позитивни само хепатоцити, као и ретки елементи дуктуса, али су мале округле ћелије и облици „*signet-ring*” негативне форме. С друге стране, већи део тих ћелија показује имуноекспресију лимфоцита *T*, а мањи део лимфоцита *B*. Дефинитивна патолошко дијагноза: *Pseudotumor inflammativum hepatis*.

ДИСКУСИЈА

Инфламациони псеудотумор јетре добро је инкапсулисан [13], најчешће солитаран тумор [5], који се сматра бенигном реактивном инфламационом променом [3] нејасне етиологије. Реактивни инфламаци-



СЛИКА 3. Тумор и леви лобус на пресеку.

FIGURE 3. A cross section of the tumour and left lobe of the liver.

они процес доказан је имунохистохемијским и цитофотометријским анализама [12]. Велика морфолошка хетерогеност и велике варијације од болесника до болесника резултирале су бројним синонимима за ово стање, као што су: „гранулом плазма-ћелија“, „плазмацитом“ „солитарни тумор мастоцита“. Ова разноврсна морфологија објашњава и тешкоће у хистолошкој дијагностици. Зато се у диференцијалној дијагностици у обзир посебно морају узети два стања: фиброхистиоцитом, када у тумору постоје зоне вретенастих („*spindle*”) ћелија,

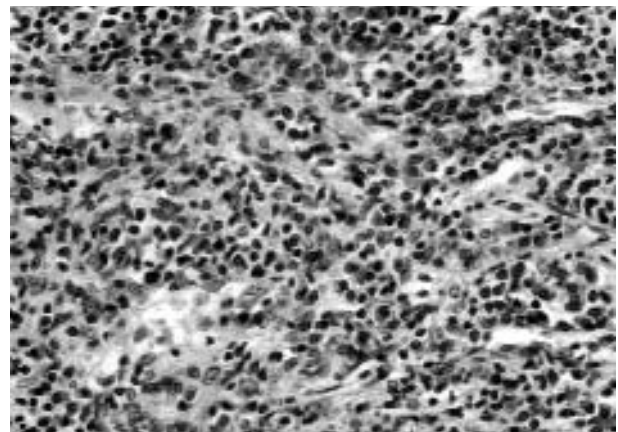
као и нодуларни склерозирајући тип Хочкиновог лимфома, када постоје инфилтрати у паренхиму [12]. Додатну тешкоћу представља и чињеница да ни имунохистохемијско испитивање не мора допринети коначној дијагностици, јер вретенасте ћелије тумора могу дати експресију виметин и/или дезмин [12], па се препоручује да се ексцидира и део јетре довољне величине да би комотно омогућио препознавање мултилокуларне композиције и морфолошку хетерогеност овог процеса [12]. Тумор се најчешће јавља код иначе здравих особа, али увек треба потражити неки евентуални екстрахепатички извор инфекције као могући узрок инфламационог псеудотумора јетре [7]. Тумор је описан и у трудноћи и код Костманове болести, тешке конгениталне неутропеније [3].

Симптоми инфламационог псеудотумора јетре могу сасвим изостати [8], па се болест открива каквим случајним прегледом. Ипак, симптоми се најчешће јављају, али су нетипични. Фебрилност (често



СЛИКА 4. Јасна ограниченост псеудотуморске масе од непромењеног паренхима јетре, местимично с формирањем танке фиброзне капсуле (H&E, 64X).

FIGURE 4. Pseudotumoural mass was well demarcated from otherwise regular hepatic parenchyma, sometimes presenting thin fibrous capsule (H&E, 64X).



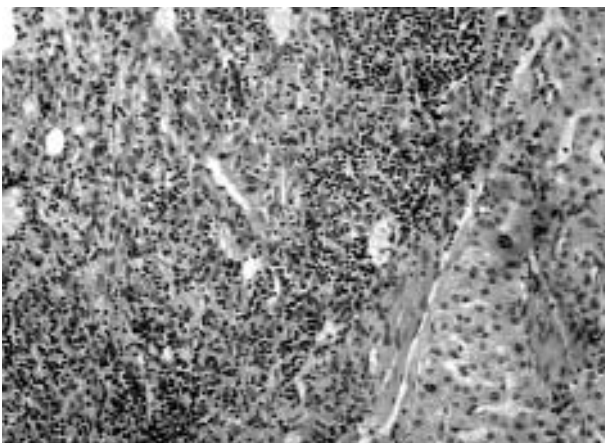
СЛИКА 5. Инфламациони псеудотумор је састављен од нехомогено агломерисане хиперцелуларне популације варијабилних лимфоидних и мезенхимних ћелија, преодминантно лимфоцитних, плазмоцитоида, хистиоцитоида и фибробластоликих елемената. Ретке циновске мултинуклеарне ћелије (горњи леви угао), претежно типа страног тела (H&E, 250X).

FIGURE 5. Inflammatory pseudotumour was composed of non-homogenous agglomerated but hypercellular population of various lymphoid and mesenchymal cells, predominantly lymphocytic, plasmacytoid and fibroblast-like elements. There were very few giant multinuclear cells (upper left corner), most of them with foreign body morphology (H&E, 250X).

протрахована) нејасног порекла, губитак у тежини тела, замор, знојење и болови у горњој половини трбуха, најчешћи су симптоми [2, 6, 8, 10, 11]. Ређе се јављају повраћање и дијареја [11], токсични синдром с увећаном седиментацијом еритроцита, порастом CRP, леукоцитозом и нормоцитном анемијом [2]. Понекад се тумор може наипати [8].

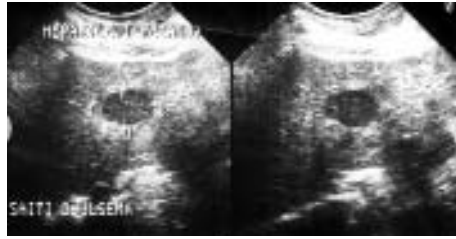
На ултрасонограму је промена хипоехогена, понекад с мозаичним изгледом [2] и добро ограничена [13]. На компјутеризованој томографији је промена хиподензна [2], понекад с централним калцификацијама [13]. Према томе, резултати испитивања ултразвуком и компјутеризованом томографијом, па и магнетском резонанцијом, нису специфични за откривање инфламационог псеудотумора јетре [5]. Промена је на ангиографији хиперваскуларизована [2].

Тачну преоперациону дијагнозу ретко кад је могуће поставити. На инфламациони псеудотумор јетре треба посумњати кад постоји тријас: 1. знаци инфламације; 2. налаз солидног тумора јетре; и 3. нормално остало ткиво јетре. Тада се може учинити циљана, лапароскопски вођена биопсија тумора [8, 5]. У већини случајева инфламационог псеудотумора јетре преоперационо се сумња на малигни тумор јетре [8]. Тачна дијагноза се најчешће поставља хистолошким анализом хируршки ексцидираног тумора [5].



СЛИКА 8. Сличан случај инфламационог псеудотумора, који је осим уобичајене мешавине лимфоидних и мезенхимних ћелија показивао и зоне с групама непромењених хепатоцита, посебно у граничном подручју према околном непромењеном паренхиму (HE, 112X).

FIGURE 8. Similar picture of hepatic inflammatory pseudotumour showing focal regularly presented hepatocytes with slightly disorganized trabecular pattern in addition to various lymphoid and mesenchymal cells, mostly in marginal zone of the lesion (H&E, 112X).



СЛИКА 6. Показује мању туморску масу у левом режњу јетре (дијаметра 15-20 mm).
FIGURE 6. A mass in the left lobe of the liver (15-20 mm in diameter).



СЛИКА 7. Слична туморска промена и у десном лобусу јетре.
FIGURE 7. Ultrasonographic presentation of a similar mass in the right lobe.

У тумору нема знакова гнојне инфламације. Само су у једном случају Вајт (White) и сарадници [7] из тумора изоловали *Bacteroides caccae*.

Хируршка ексцизија се сматра терапијом избора [9, 10], између осталог зато што се само хистолошким анализом целог тумора може потврдити дефинитивна бенигна природа тумора. Операција је потребна и зато што у даљем току тумор може довести до васкуларне инвазије и/или до билијарне опструкције [5] или пак до малигне алтерације [1, 9]. Зато је већина приказаних тумора била лечена хируршким ексцизијом [8]. Ако су промене мултипле, треба их ексцидирати комбинацијом атипичних и/или типичних ресекција јетре [5].

Ако се преоперациона дијагноза инфламационог псеудотумора јетре може поставити с великом сигурношћу, добри резултати се могу постићи и конзервативном терапијом антиинфламационим и стероидним лековима, јер могу довести не само до ублажавања или повлачења симптома, већ и до регресије тумора [2, 5].

Међутим, кад се примени конзервативно лечење, болесник се мора пажљиво пратити како би се у случају сумње на малигнитет операција могла благовремено предузети [9]. Неопходно је надгледање и оперисаних болесника, јер постоји могућност рецидива, али и еволуција у сарком ниског степена малигнитета који ипак после неколико година доводи до смртог исхода [9].

Прогноза инфламационог псеудотумора јетре после ексцизије је добра, с више од 98 посто излечених [6]. У одабраним случајевима оболевања, код којих је дијагноза инфламационог псеудотумора јетре сигурна, конзервативна терапија може дати добре резултате [6], али је обавезно праћење болесника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pecorella I, Chiardi A, Memeo L et al. Inflammatory pseudotumour of the liver-evidence for malignant transformation. *Pathol Res Pract* 1999;195:115-20.
2. Fernandez de la Puebla Gimenez RA, Garcia-Alegria J, Lechuga-Verona MT, Blanco-Malina MA. Hepatic inflammatory pseudotumor: apropos a case with response to steroid treatment. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:14-17.
3. Hsiao CC, Chen CL, Eng HL. Inflammatory pseudotumor of the liver in Kostmann's disease. *Pediatr Surg Int* 1999;15:266-9.
4. Maze GL, Lee M, Schenker S. Inflammatory pseudotumor of the liver and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1999;94:529-30.
5. Berloco P, Caricato M, Ripetti V et al. Multifocal inflammatory pseudotumor of the liver. *Ann Ital Chir* 1998;69:371-7.
6. Mathiak G, Meyer-Paunwitt U, Mathiak M et al. Inflammatory pseudotumor of the liver-rare differential diagnosis of undetermined hepatic space-occupying lesion. Case report and review of the literature. *Langenbecks Arch Chir* 1996;381:309-17.

INFLAMMATORY PSEUDOTUMOUR OF THE LIVER

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

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

Inflammatory pseudotumours are very rare with hardly over hundred cases reported in literature. The disease is rare in children. The tumour is usually solitary, rarely multifocal. We report on two women old 48 and 49 years. One had a solitary tumour, and the other had four multifocal inflammatory pseudotumours which were surgically removed. Preoperatively both patients had pain, loss in weight, the one had attacks of low grade temperature and the other nausea and general malaise. One patient had leucocytosis. After surgery both patients stayed symptom free with normal laboratory and ultrasonographic findings 6 and 50 months respectively.

Key words: Liver, inflammatory pseudotumour, resection. (SRP ARH CELOK LEK).

RADOJE ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema

Klinički centar Srbije

11000 Beograd, Koste Todorovića 6

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

7. White JE, Chase CW, Kelley JE, Brock WB, Clark MO. Inflammatory pseudotumors of the liver associated with extrahepatic infection. *South Med J* 1997;90:23-9.
8. Schmid A, Janig D, Bohuszlavizki A, Henne-Bruns D. Inflammatory pseudotumor of the liver presenting as iucidentaloma: report of a case and review of the literature. *Hepato-Gastroenterol* 1996;43:1009-14.
9. Zavaglia C, Barberis M, Gelosa F et al. Inflammatory pseudotumor of the liver with malignant transformation. Report of two cases. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:152-9.
10. Passalides A, Keramidas D, Mavrides G. Inflammatory pseudotumor of the liver in children. A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:35-7.
11. Strohm WD, Stahle KS, Schumm G. Inflammatory pseudotumor of the liver. Case report of a rare differential diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Z Gastroenterol* 1996;34:132-7.

12. Krech RH, Erhardt-Domagalski M, Neumann H. Inflammatory pseudotumor of the liver. Morphologic and cytophotometry studies and differential diagnosis. *Pathology* 1995;16:415-20.
13. Abehsera M, Vilgrain V, Belghiti J, Flejon JF, Nahurn H. Inflammatory pseudotumor of the liver: radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:80-3.

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

Рукопис је достављен Уредништву 6. VII 2001. године

КОМОЦИОНЕ КОНВУЛЗИЈЕ КАО ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА ПОСТТРАУМСКЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ

Никола ВОЈВОДИЋ¹, Драгослав СОКИЋ¹, Славко ЈАНКОВИЋ¹, Лукас РАСУЛИЋ²

1. Институт за неурологију Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за неурохирургију Клиничког центра Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Комоционе конвулзије представљају синдром који се јавља непосредно после комозије мозга, а манифестације подсећају на тонично-клоничне нападе епилепсије. Феномен није епилепсијски и последица је губитка инхибиције кортекса и рефлексне активације механизма за регулацију тонуса možданог стабла. Приказан је болесник, стар 18 година, професионални кошаркаш, који је при паду због судара с другим играчем ударио десним слепоочним делом главе у паркет. У тренутку удараца изгубио је свест, а одмах потом јавили су се цијаноза лица и тонични грч екстремитета у трајању од 20 секунди. Освестио се после 2–3 минута, а за неколико дана се опоравио без резидуа. Приказан је други болесник, стар 26 година, физички радник, који је приликом пада са скеље високе 4 метра ударио главом о дрвену подлогу и истог тренутка изгубио свест. У току неколико секунди јавили су се тонично-клонични грчеви екстремитета у трајању око 10–15 секунди. После 10 минута се пробудио, а за пар дана се опоравио без секвела. Код оба болесника неуролошки налаз, као и преглед главе електроенцефалографијом, компјутеризованом томографијом, нуклеарном магнетском резонанцијом, били су нормални. Током надгледања (9 односно 12 месеци) болесници нису имали здравствене сметње. Прикази илуструју типичне клиничке слике комоционих конвулзија. Прогноза је одлична, болесник се опоравља на исти начин као и остали повређени с комозијом мозга који су без конвулзија. Антиепилептична терапија није индикована, а изостанак са спортског терена или посла не треба да буде дуг. Касна посттраумска епилепсија се није јавила ни код једног болесника до сада.

Кључне речи: комоциона конвулзија, тоничко-клинички грчеви, рана посттраумска епилепсија. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Комозија мозга представља пролазни поремећај функције ретикулне формације možданог стабла непосредно узрокован тупом или трзајном повредом главе [1]. Одликује се краткотрајним губитком свести и пролазном супресијом рефлекса možданог стабла, парализом екстремитета, престанком дисања и вегетативним променама. Трајање накнадне антероградне амнезије, која постоји код већине повређених, најважнији је показатељ тежине комоционе повреде [2]. Непосредне моторне манифестације код комозије мозга до недавно нису систематски описане. У виду конвулзија јављају се код мањег броја повређених особа и по правилу су погрешно схватане као феномен епилепсије [3]. Новије студије помоћу видео-анализе комоционих повреда код спортиста показале су да се на сваких хиљаду повреда јављају и моторне манифестације у виду тонично-клоничних грчева [4]. Упркос веома драматичном клиничком испољавању, код анализованих испитаника нису утврђени клинички нити неурорадиолошки показатељи лезије структура мозга. Током накнадног испитивања показало се да није било рецидива конвулзија нити је код било ког испитаника било елемената за дијагностиковање посттраумске епилепсије [5].

У нашем раду приказујемо два болесника с моторним манифестацијама комоционе повреде мозга у виду тонично-клоничних грчева, који су првобитно погрешно схваћени као рана посттраумска епилепсија.

Прикази болесника

Први болесник. Мушкарац, стар 18 година, без података о ранијим обољењима. Професионални је кошаркаш, изло-

жен веома великим напорима које успешно и без здравствених тегоба савлађује. Тегобе су почеле непосредно после повреде коју је претрпео на кошаркашкој утакмици. При паду због судара с другим играчем, свом снагом је ударио десним раменом о тло, што је узроковало брз трзај врата надесно, с веома снажним накнадним ударцем слепоочног дела главе у паркет. У тренутку удараца главе у паркет изгубио је свест, а одмах потом јавили су се цијаноза лица и тонични грч ногу и мање руку, који је трајао око 20 секунди. После престанка конвулзија био је без свести још 2–3 минута, а затим се освестио, али је остао у антероградној амнезији још око 45 минута, после чега се у потпуности опоравио. Хоспитализован је у Ургентном центру и уведена је терапија карбамазепином. Компјутеризована томографија мозга, рендгенски преглед цервикалне кичме и биохемијске анализе крви показали су нормалан налаз. Следећег дана је преведен у Институт за неурологију. Соматски и неуролошки прегледи су показали нормалне налазе. Резултат минимал-теста био је 30 поена (нормално). Електроенцефалографски преглед у три различита дана и преглед мозга нуклеарном магнетском резонанцијом показали су нормалне налазе. Закључено је да је болесник имао „комоционе конвулзије“ а не напад епилепсије. Укинута је претходно прописана карбамазепин. После две недеље наставио је да тренира, а кошаркашким такмичењима се вратио после месеца дана. На прегледу обављеном седам месеци после повреде није било елемената неуролошког нити соматског поремећаја.

Други болесник. Мушкарац, 26 година стар, физички радник. Повреду главе је задобио приликом пада са скеље високе 4 метра, када је ударио главом о дрвену подлогу и истог тренутка изгубио свест. У току неколико секунди јавили су се тонично-клонични грчеви екстремитета који су трајали око 10–15 секунди. После 10 минута се пробудио али је био у антероградној амнезији око сат времена. Хоспитализован је у Ургентном центру где је наредних неко-

лико сати осећао малаксалост и поспаност. Соматски и неуролошки налаз, биохемијске анализе крви, краниограм и преглед главе компјутеризованом томографијом били су нормални. Ординирана је терапија карбамазепином. Три месеца после повреде хоспитализован је у Институту за неурологију, где су обављена поновна испитивања. Соматски и неуролошки прегледи су показали нормалан налаз. Скор миниментал-теста био је 30 поена. Електроенцефалографски налаз у стандардним условима био је у четири различита дана нормалан. Електроенцефалограм после депривације спавања био је нормалан, као и преглед мозга нуклеарном магнетском резонанцијом. Закључено је да је болесник приликом трауме главе имао „комоционе конвулзије“, а не напад епилепсије. Укинута је претходно уведена карбамазепин. Отпуштен је из болнице уз препоруку да може да се врати својим професионим активностима које подразумевају и рад на висини. На контролном прегледу обављеном 6 месеци после повреде није било елемената неуролошког нити соматског поремећаја.

ДИСКУСИЈА

На основу епидемиолошких студија које су се последњих деценија бавиле последицама трауме мозга, дефинисано је постојање ране и касне посттраумске епилепсије (појава напада у току или после прве недеље од повреде главе). Рана посттраумска епилепсија је приписана надражају ткива мозга повредом, а касна организацији оживљања глије [6]. За оба феномена је доказана природа епилепсије, што значи да су напади последица ненормалне хиперсинхроне електричне хиперактивности неурона у ограниченом или ширем подручју кортекса [7], док многи болесници имају оштећења структура и/или функција мозга [8, 9].

За разлику од тога, моторне манифестације комозионих повреда главе у виду конвулзија, које се јављају у току неколико секунди после повреде, донедавно нису биле адекватно изучене, него их је већина аутора погрешно схватала као рана посттраумска епилепсија [10]. На основу ретроспективне анализе повреда главе код аустралијских играча рагбиа, МакКрори (McCrory) и сарадници [5] (1997) су описали комозионе конвулзије као потенцијалну замку при дијагностици посттраумске епилепсије. Видеоанализом конвулзија насталих непосредно после повреде главе код 22 фудбалера, аутори су установили слично нападу епилепсије велику драматичност приказивања поремећаја, а накнадним испитивањем повређених особа бенигну природу појаве у смислу изостанка рецидива напада. Конвулзије су се јављале у току 2–10 s после повреде главе и најчешће су се испољавале најпре краткотрајном тоничном фазом (до 20 s), а затим и билатералним клоничним трзајима у трајању до 30 s. Асиметрична феноменологија и верзивни покрети главе били су код 31 посто болесника. Епизода се спонтано завршавала у току 150 s, а после доласка к свести код играча су откривени бихејвиорни и неуропсихолошки знаци благог потреса мозга. Потпун опоравак је био брз, у току неколико минута. Код свих играча су каснији неуролошки, неуропсихолошки и неурорадиолошки (компјутерска томографија или нуклеарна магнетска резонанција) налази били нормални. Сви су се вратили својим спортским активностима у току две недеље. Од нај-

већег значаја јесте податак да ни после 13 година од наведених манифестација код играча није уочена појава посттраумске епилепсије [11].

Током трогодишње проспективне студије, на основу видеоанализе комозионих повреда мозга 102 аустралијска фудбалера-рагбиста, утврђени су тонични грчеви код 25 посто повређених непосредно после губитка свести. Тонични грчеви су по правилу захватили проксималну мускулатуру горњих екстремитета, заузимајући типичну постуралност „грљења“ (делимична абдукција и семифлексија), у трајању од 2 до 30 s. У 75 посто случајева тонични грч је био асиметричан, с верзивним покретима главе. Клонизми су се јавили код 6 болесника, с претходним тоничним грчевима, и испољили су се у виду краткотрајних, асиметричних и ритмичних трзаја аксијалне мускулатуре и мишића екстремитета, трајања најчешће краћег од 10 s. Код свих испитаника неуролошки, неурорадиолошки и неуропсихолошки налаз је био нормалан. Ризик од појаве комозионих конвулзија био је већи код играча који су задобили иницијални ударац у пределу лица, у поређењу с другим местима повреде [12].

Код наших болесника конвулзије су се јавиле у току неколико секунди после повреде главе. Доминирао је тонични грч ногу у трајању од око пола минута, уз неколико краткотрајних трзајева руку. Болесници су дошли к себи убрзо после престанка грчева, за мање од 10 min, и испољавали су симптоме благог потреса мозга. Резултати електрофизиолошких, неур-

ТАБЕЛА 1. Диференцијална дијагноза комозионих конвулзија и ране посттраумске епилепсије.

TABLE 1. Differential diagnosis of concussive convulsions and early posttraumatic epilepsy.

Комозионе конвулзије Concussive convulsions	Рана посттраумска епилепсија Early posttraumatic epilepsy
Јављају се у секундима после повреде Appears in seconds next to injury	Јавља се током првих 7 дана после повреде, најраније после неколико сати Appears during the first 7 days or after a few hours
Еволуција стања свести као код сваке комозије мозга (опоравак у минутима) Evolution of consciousness as in any other brain concussive convulsion (recovery in minutes)	Продужена кома од више сати или дана често Frequent prolonged coma lasting several hours or days
Без постиктусне исцрпљености No postictal exhaustion	Уколико свест поврати, тешка постиктусна исцрпљеност If consciousness is regained then severe postictal exhaustion appears
Без оштећења функције мозга No injury of brain function	Испадни функције мозга чести (хемипареза) Frequent hemiparesis
Без оштећења структуре мозга No structural brain injury	Често оштећење структуре мозга Frequent structural brain injury
Иктусни ЕЕГ негативан (ретко изводиво) Ictal EEG negative	Иктусни ЕЕГ увек патолошки Always pathologic ictal EEG
Ваниктусни ЕЕГ налаз нормалан Non ictal EEG normal	Ваниктусни ЕЕГ често патолошки Non ictal EEG frequently pathologic
Без спонтаног рецидива напада No spontaneous recidivation	Спонтани рецидиви напада код 25% повређених Spontaneous recidivation in about 25% of injured persons

рорадиолошких и неуропсихолошких прегледа били су нормални, па смо закључили да је реч о комозионим конвулзијама и да није индикована антиепилепсијска терапија. На основу података из литературе и анализе наших болесника, истичемо главна мерила која омогућавају разликовање комозионих конвулзија од ране посттраумске епилепсије (Табела 1).

Иако феноменолошки могу подсећати на нападе епилепсије, комозионе конвулзије патофизиолошки више су сличне синкопним конвулзијама него посттраумској епилепсији [13]. Према механизму настанка, конвулзивне синкопе нису феномен епилепсије, већ последица губитка инхибиције кортекса и рефлексне активације можданог стабла [14]. Слично описаној кортикомедулној дисоцијацији, комозионе конвулзије су вероватно последица пролазне функционе децеребрације [11, 12]. За разлику од синкопних конвулзија, тонична фаза је израженија, а трајање напада нешто дуже, што је вероватно последица различитог трајања штетног агенса [15]. У прилог бенигној природи комозионих конвулзија говори запажање да оне представљају реакцију централног нервног система на благу трауму мозга. Теже повреде главе које доводе до оштећења структура ткива мозга изазивају наглу функциону депресију удаљених делова мозга (дијасхиза). Иако не постоји задовољавајуће објашњење ове појаве, као разлози се спомињу поремећаји регионалног крвотока, локална депресија метаболичких процеса или оштећење екситаторних пројекционих путева који полазе из оштећених делова мозга [16]. Намеће се закључак да комозионе конвулзије представљају клиничку манифестацију горње границе оштећења функција централног нервног система, путем којег следи оштећење структура мозга које спречава појаву конвулзија.

Од највећег практичног значаја је податак да ни код једног болесника с комозионим конвулзијама, ни после више година од повреде, није дошло до рецидива напада [11]. За разлику од комозионих конвулзија, напади епилепсије који се јаве у току прве недеље после повреде главе носе 25 посто ризика за развој посттраумске епилепсије [13]. Погрешна дијагноза посттраумске епилепсије у случајевима комозионих конвулзија носи са собом ризик од непотребног увођења трајне антиепилепсијске терапије и неоправдано уздржавање од дотадашњих професионих активности, нарочито код спортиста. Стеенсон (*Steenenson*) и Чивдвик (*Chadwick*) [17], који за комозионе конвулзије предлажу назив акутни симптоматски бенигни напади, описују случај човека који је приликом пада с коња имао комозионе конвулзије и неоправдано био одстрањен из хиподрома током наредних 12 месеци.

ЗАКЉУЧАК

На основу анализе наших болесника и података из литературе, закључили смо да уочавање непосредне повезаности повреде главе с конвулзијама, код болесника који се у року од неколико минута у потпуности опорави, указује да је реч о комозионим конвулзијама а не о раној посттраумској епилепсији. Уколико се то утврди, очекује се да ће соматски, неуролошки, неуропсихолошки и неурорадиолошки прегледи показати нормалне налазе, да антиепилепсијска терапија неће бити потребна, да неће бити рецидива напада без нове повреде и да ће се повређени за пар недеља вратити свим активностима пре иктуса с пуним капацитетом. Лечење комозионих конвулзија се у суштини своди на прву помоћ током конвулзија и бесвесног стања (тзв. кома-положај, заштита од секундарних повреда) и адекватног збрињавања придружених повреда поглавине, лица или тела.

ЛИТЕРАТУРА

- Alexander MP. Mild traumatic brain injury: pathophysiology, natural history, and clinical management. *Neurology* 1995;45:1253-60.
- Pavlović D. Bihevioralna neurologija moždane traume. Savezni zavod za statistiku, Beograd 1999.
- Sander JWAS, O'Donoghue MF. Epilepsy: getting the diagnosis right. *BMJ* 1997;314:158-9.
- Seward H, Orchard J, Hazard H, Collinson D. Football injuries in Australia at the elite level. *Med J Aust* 1993; 159:298-301.
- McCrory P, Berkovic S. Concussive convulsions: incidence in sport and treatment recommendations. *Sports Med* 1998;25:131-6.
- Dinner DS. Posttraumatic epilepsy. In: Wyllie E (Ed). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Lea and Fabiger, Philadelphia. 1993:654-8.
- Drury I, Beydoun A. Pitfalls of EEG interpretation in epilepsy. *Neurol Clin* 1993;11:857-81.
- Jennett B. Epilepsy after non missile head injuries. 2nd ed. Heinemann, London 1975.
- Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER, Elvebeck LR, Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980;30:683-9.
- Duncan JS. Diagnosis – Is it epilepsy? In: Duncan JS, Shorvon SD, Fish DR (Eds). *Clinical Epilepsy*. Churchill-Livingstone, Edinburgh 1995:1-23.
- McCrory PR, Bladin PF, Berkovic SF. Retrospective study of concussive convulsions in elite Australian rules and rugby league footballers: phenomenology, aetiology, and outcome. *BMJ* 1997;314:171-4.
- McCrory PR, Berkovic SF. Video analysis of acute motor and convulsive manifestations in sport-related concussion. *Neurology* 2000;54:1488-91.
- Jennett B. Epilepsy after non-missile head injury. Heinemann, London 1975.
- Stephenson JBP. Nonepileptic seizures, anoxic-epileptic seizures and epileptic-anoxic seizures. In: Wallace SJ (Ed). *Epilepsy in Children*. Chapman-Hall, London 1996:5-26.
- Lempert T. Recognising syncope: pitfalls and surprises. *J R Soc Med* 1996;89:372-5.
- Goldstein LB. Basic and clinical studies of pharmacologic effects on recovery from brain injury. *J Neurol Transplant Plastic* 1993;4:175-92.
- Stephenson J, Chadwick D. Concussive convulsions. *BMJ* 1997;314:1283.

NIKOLA VOJVODIĆ

Institut za neurologiju

Klinički centar Srbije

11 000 Beograd, Dr Subotića 6

e-mail: nikov@EUnet.yu

CONCUSSIVE CONVULSIONS AS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POSTTRAUMATIC EPILEPSY

N. VOJVODITSH¹, D. SOKITSH¹, S. JANKOVITSH¹, L. RASULITSH²

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

INTRODUCTION

Concussive convulsions are motor manifestations in acute head injury. This clinical phenomenon should be distinguished from epileptic seizures. We present two young men with motor and convulsive manifestations in acute head injury.

Patient 1. A 18-year old basketball player felt on the parquet during a game. Initially he was struck on the right shoulder which caused brief and vigorous twitch of the head towards the ground and additional temporal impact. At the moment of impact he lost consciousness and developed tonic leg and arm posturing with both clenched fists. His legs were extended during next 20 seconds. Thereafter he was still and his loss of consciousness lasted 3 minutes.

Patient 2. A 26-year old man felt on the wooden ground from a 4 m high ferry. He got head impact and lost consciousness.

In a few seconds he had tonic/clonic convulsions for the next 10-15 seconds. Ten minutes later he awaked. Results of subsequent neurological examination, electroencephalography and cerebral magnetic resonance imaging studies were normal in both patients. They returned to their occupations after four weeks without problems for a further one year.

Conclusion. Described motor manifestations present concussive convulsions. These clinical features are due to transient functional decerebration and corticomedullary dissociation during cerebral concussion. Concussive convulsions are a non-epileptic phenomenon, they are not associated with structural brain injury and have good prognosis. Antiepileptic treatment is not indicated.

Key words: Concussive convulsions, posttraumatic epilepsy. (SRP ARH CELOK LEK).

Рукојис је достављен Уредништву 8. X 2001. године

МАСНА ЕМБОЛИЈА У ФОРЕНЗИЧКОЈ ПАТОЛОГИЈИ

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

КРАТАК САДРЖАЈ: Масна емболија је зачепљење лумена крвних судова или дупљи срца масним капима доспелим путем крвотока. У форензичкој патологији говоримо о природној (морбозној, ендемој) адипозној емболији (компликација или последица болести) и насилној (посттраумској, егзогена) (настаје услед трауме и у директној је вези с њом). Посебно је интересантна масна емболија која се јавља као компликација неких дијагностичких или куративних поступака у лекарској пракси. Док неки аутори сматрају да се масни емболуси ослобађају из масних депоа у организму (срж кости, поткожно масно ткиво, масна јетра), други су мишљења да емболуси настају агломерацијом липопротеина плазме (у оба случаја било услед болести било услед трауме). Данас се сматра да масни емболуси у првој фази делују пре свега механички, својом појавом у капиларима (блокирајући крвоток), а да у другој делују хемијски и то путем токсичних масних киселина које се ослобађају из емболуса. У форензичкој пракси разматрају се три механизма којима масна емболија може узроковати смрт: као изолована масна емболија плућа (акутно плућно срце), системска масна емболија (масне капи у капиларима свих органа, али без исхемијских промена у њима) и као синдром системске масне емболије (посебан и релативно јасно дефинисан клинички ентитет). У свим случајевима, поред одговарајућег макроскопског танатолошког налаза, дијагноза се у форензичком смислу мора поставити и на основу микроскопског прегледа и увида у комплетну медицинску документацију. Она, међутим, и у клиничком и у обдукционом раду често остаје недијагностикована. Данас у судскомедицинском смислу треба сматрати да је сваки прелом дуге цевасте кости (нарочито код старијих особа) праћен ослобађањем одређене количине масних емболуса у крвоток и да ово представља последицу прелома. С друге стране, системску масну емболију и синдром системске масне емболије треба посматрати као компликације прелома. Потпуним схватањем патофизиолошких процеса могуће је и у случајевима с другим временом надживљавања повреде успоставити директну узрочно-последичну везу између иницијалне трауме (нпр. фрактуре) и смртног исхода (услед масне емболије и њених компликација), што је с кривично-правног гледишта врло битно.

Кључне речи: масна емболија, обдукција. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

ДЕФИНИЦИЈА МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Емболија је зачепљење лумена крвних судова или срчаних дупљи неком страном или патолошким масом доспелом путем крвотока. Маса која зачепи крвни суд је емболус. Уколико је емболус масна кап, онда је реч о масној или адипозној емболији [1, 2].

ПОРЕКЛО МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ - ПАТОФОРЕНЗИЈСКЕ ДЕФИНИЦИЈЕ

Природна (морбозна, ендемој) адипозна емболија у форензичкој пракси је она која је компликација или последица болести (нпр. у склопу анемије српастих ћелија, панкреатитиса, хепатитиса, фулминантних остеомијелитиса, дијабетеса мелитуса, нефротског синдрома, итд.) [3-5]. *Насилна (посттраумска, егзогена) адипозна емболија* у форензичкој пракси је она која настаје услед трауме и у директној је вези с њом (фрактуре дугих цевастих костију, опсежне контузије поткожног масног ткива, тровања праћена некрозом јетре, нпр., афлатоксином или угљентетрахлоридом, итд.) [3, 6, 7]. Од посебног су значаја случајеви масне емболије који се јављају као компликација неких дијагностичких или куративних поступака у лекарској пракси (нпр., после интраартеријске хемиотерапије дисплатином, трансфузије крви, трансплантације сржи кости или бубрега, парентералне инфузије липида, коронарног бајпаса, лечења високим дозама кортикостероидних средстава, инхалационе анестезије, рендгенских снимања уљним контрастима, липосукције, неких ортопедских

операција – уградња вештачког кука или колена, нпр., итд.) [4].

КРАТКИ ИСТОРИЈАТ

Први опис масне емболије дао је још 1669. године Ловер од Оксфорда: он је експериментално интравенски убризгавао млеко псима [4]. Масну емболију поново откривају 1827. године [8]. Године 1862. први пут је описана посттраумска масна емболија код људи [9], а 1875. клиничка слика синдрома адипозне емболије [4, 8]. Прва студија о плућној и системској масној емболији написана је 1880. године [8,10]. Касније су се појавили други бројни чланци. Од њих је посебно драгоцен рад из 1900. године, у коме је разматран слободни интервал – време које протекне од трауме до појаве неуролошких симптома [8]. Године 1902. микроскопски су откривене масне капи у ткиву плућа [8], а 1910. је објављена теорија по којој масне партикуле могу кроз систем лимфних судова доспети у системски крвоток и без руптуре вена [10]. Петехије, као последица кутане инфаркције у склопу адипозне емболије, први пут описане 1911. године [10]. Неуролошки симптоми системске масне емболије с делиријумом и прогресивним продубљивањем коме описани су 1916. године [10]. Код нас се експериментално и теоријски адипозном емболијом у време између два светска рата највише бави Миловановић [8, 11-13] који од 1929. до 1932. године објављује неколико радова о овом проблему. После Другог

светског рата, 1956, открива се да је количина масноће у сржи фемура или тибије код људи довољна да узрокује масну емболију плућа, а 1961. поставља се хипотеза да су масне капи порекла из плазме. У то време највећи допринос овој проблематици дају монографије, засноване како на клиничким тако и патолошкоанатомским искуствима. Од посебног је значаја монографија о адипозној емболији (1968), у којој се, поред етиолошких и патофизиолошких проблема, разматрају и питања лечења, дијагностике и превенције посттраумске масне емболије [10].

ПЕРИФЕРНО И ПЛАЗМАТСКО ПОРЕКЛО МАСНИХ ПАРТИКУЛА

Од Пехтијера (1956) сматра се да је садржај масноће у дугим цевастим костима људи довољан да узрокује синдром масне емболије плућа [10]. Налаз ћелијских елемената костне сржи у капиларима плућа такође упућује на периферно порекло масних капи [10]. Под дејством локалног пораста притиска у хематому око фрактуре (нарочито код затворених прелома кости), који је већи од притиска у околним венама, масне капи могу бити унесене у крвоток [9]. Како су зидови венских судова костију причвршћени за зидове шупљина кости, вене остају отвореног лумена, те је масна емболија после фрактура много чешћа и има већи клинички значај од оне која настаје услед нагњечења поткожног масног ткива. Венски судови у поткожном ткиву лако колабирају па је улаз масних партикула отежан [4, 6, 14]. Испитивања вршена трансезофагусним ехокардиографским испитивањем кретања ехогеног материјала у крвотоку из десне у леву половину срца кроз отворени овални отвор, а за време ортопедских хируршких операција, такође говоре у прилог периферном пореклу масних емболуса [15, 16]. Данас се сви аутори који заговарају ову теорију углавном слажу да су за појаву масних емболуса у крви неопходна три услова: 1. *разарање дейоа масноће у шкивима* (нпр., фрактуре костију или нагњечења поткожног масног ткива); 2. *рушируе околних венских крвних судова*; и 3. *повећан притисак у локалном шкиву* (притисак мора бити већи од венског притиска да би адипозне капи биле унесене у системски крвоток [17].

Масне партикуле настају агрегацијом еритроцита и згрушавањем тромбоцита у капиларима, чије фиксирање у емболус врше липопротеини плазме. Цео овај процес је последица трауме [10]. Неки аутори сматрају да посттраумско неутралисање липопротеинлипазе води разлагању емулзије липида у крви, с појавом масних емболуса у системском крвотоку [9]. У адипозним емболусима нађена је висока концентрација холестерола и због тога се сматра да је порекло ових партикула из плазме, а не из масних депоа [18]. Сматра се да до промене стабилности емулзије масноћа у крви после трауме не долази само под дејством липаза, већ и услед промене киселости (pH) крви, дејства ослобођеног хистамина и промене површинског напона масних партикула, што све узрокује преципитацију масноћа у крви и формирање емболуса [9]. У плазми неких болесника са симптомима

и знацима који су последица масне емболије откривене су много веће концентрације С-реактивног протеина него код здравих особа. Овај протеин експериментално додат интралипиду (вештачка супстанција која се састоји од слабо негативно наелектрисаних партикула дијаметра од 0,1 до 0,5 микрона) може извршити агрегацију његових партикула и тиме сачинити агрегате пречника до 200 микрона [4]. И хиломикрони и липопротеини врло мале густине могу међусобно да се аглутинишу када се серуму дода овај протеин. И хепарин показује способност аглутинисања партикула интралипида [4]. Данас се углавном говори о два могућа биохемијска механизма одговорна за формирање масних емболуса у плазми: 1) дејство посттраумског пораста катехоламина у крви, при чему се мобилишу масне киселине, аглутинишу у емболусе и доспевају до плућа (тзв. *шоксични механизам*); или 2) посттраумски ослобођени медијатори мењају растворљивост масти у крви, услед чега настаје њихова аглутинација и стварање емболуса (тзв. *ојсифрукциони механизам*).

МАСНА ЕМБОЛИЈА ПЛУЋА

Према првој, општеприхваћеној тзв. *механичкој теорији* масне капи сматране су хемијски инертним. Сматрало се да масне капи штетно делују и изазивају исхемију делујући искључиво механички, не дозвољавајући у крвном суду даљи проток крви и изазивајући ретроградни застој [10]. Пречник масних емболуса зависи од калибра артериолокапиларне судовне мреже. Ово се јасно види у плућима: најпре се појављују велики емболуси у артериолама, па се емболуси разделе и добијају димензије капилара (најчешће се виде у крвним судовима чији је калибар око 20 микрона [17]. Површински слој масног емболуса понаша се као да је под огромним притиском, тј. као мембрана огромне густине и, према Лапласовом закону, овај додатни притисак обрнуто је пропорционалан полупречнику закривљености емболуса ($p = 2T/R$). Овај додатни притисак делује у супротном смеру од крвне струје. Поазјеов закон ($v = R^2 \Delta p / 8 \eta L$) трансформисан аналогно Омовом ($r = 8 \eta L / \pi R^4$) показује да отпор у цеви протоку течности зависи обрнуто пропорционално од четвртог степена полупречника цеви. Дакле, отпор крвног суда протоку крви, па самим тим и емболусу, расте са смањењем полупречника крвног суда [19]. Ови закони практично објашњавају зашто се емболуси зауставе и заглаве на местима рачвања крвних судова и то оних мањег калибра. Киша масних емболуса у плућима изазива тзв. дифузну емболију плућа. Ово стање само делом зависи од броја адипозних емболуса, а делом и од спазма оних крвних судова у којима нема емболуса (што је условљено симпатичким рефлексом). Ово води акутном и драматичном оптерећењу и попуштању десне коморе срца, што је у овим случајевима чест узрок смрти (акутно плућно срце). Пошто је десна комора срца тањег зида, за разлику од леве, она је нормално без мишићне резерве која би је штитила од већег пораста притиска у комори [20]. Уколико цео овај след догађаја траје извесно време, може се у плућима нај-

пре развити интерстицијумски, а потом и алвеолни едем [21]. Неки аутори сматрају да масна емболија плућа може сама бити узрок смрти болесника ако је једна трећина целокупне капиларне мреже плућа блокирана. По другима, захваћеност мора да буде опсежнија: половина капиларне мреже; три четвртине или више од две трећине [9]. Код болесника с претходно постојећом плућном хипертензијом и редукованом васкуларном мрежом све ове хемодинамске промене на плућима могу настати дејством и мањег броја масних емболуса.

Нешто касније од механичке теорије, поједини аутори развили су тзв. *хемијску теорију*, према којој масни емболуси испољавају и хемијско дејство на ткиво, услед деловања слободних масних киселина ослобођених из масних емболуса под утицајем локалне липазе ткива у плућима. Први заговорници ове друге теорије сматрали су механичко дејство адипозних емболуса безначајним. Данас се сматра да су слободне масне киселине од великог значаја у развоју синдрома масне емболије [17, 22-24]. Полази се од тога да се активире липаза ткива плућа, која у даљем току разлаже масне капи и ослобађа из њих слободне масне киселине. Оне с металима стварају сапуне који растварају сурфактант плућа, те долази до колапса алвеола и ателектазе [22]. Директно оштећење ендотела капилара плућа под дејством слободних масних киселина води стварању плућног едема, а у каснијој фази хијалиних мембрана и развоју респираторног дистресног синдрома одраслих особа (*Adult Respiratory Distress Syndrome – ARDS*). Ове слободне масне киселине врло су токсичне, те се касније развијају и васкулитис и пнеумонитис. Ретроградна релативна стаза крви (иза емболуса) води хемоконцентрацији, стварању малих тромба, те ослобађању медијатора запаљења. Сматра се да токсична дејства ослобођених масних киселина зависе од величине масних емболуса: што су адипозни емболуси мањи, то су токсична дејства интензивнија [9].

Данас се говори и о *двофазичности дејства* емболуса у плућима. Прва фаза се састоји у механичком зачепљењу артеријске судовне мреже плућа. Ако је емболизација опсежна, развија се дифузна емболија плућа и болесник умире услед акутног плућног срца. Уколико је емболизација мања, у другој фази долази до стварања слободних масних киселина из емболуса, које оштећују ткиво. Појава ове две патолошко-физиолошке фазе објашњава и постојање латентног периода између трауме и појаве хистолошких промена на плућима, изазваних дејством слободних масних киселина. Неки аутори сматрају да овај латентни интервал траје најмање три дана [17, 25].

Посмортална дијагностика масне емболије плућа заснива се на макроскопском и микроскопском налазу. *Макроскопски патолошки налаз* је нетипичан. Неки аутори спомињу „посебан сјај крви на пресецима плућа“ и налаз „финих најситнијих масних капи које се одржавају на површини крви на пресеку плућа“ [26]. Опис овог налаза је претеран и практично се ово никада не види на обдукцији. Постмортална макроскопска дијагноза акутне дила-

тације десне коморе срца је тешка. Компликације које су последица масне емболије јасније се виде голим оком: бронхопнеумонија, *ARDS*, интензивније субплеурне суфузије (обично последица артефицијалне вентилације плућа), обилни едем плућа. Дијагностика масне емболије плућа екстракцијом масноћа и њихово квантитативно испитивање данас има само историјски значај [9]. *Микроскопска дијагностика* данас се заснива на стандардним бојењима (хематоксилин-еозин: налаз елемената сржи кости у капиларима плућа) [27] и специјалним (најчешће суданом-три, али и бојење тетраоксид-осмијумом – првим се начином масне капи боје наранџастоцрвено, а другим црно и у оба се случаја емболуси виде као овалне или кружне капи или разгранате формације у капиларима) [12]. За микроскопски преглед треба узети антериорноапикалне сегменте плућа [25]. Данас је углавном опште прихваћено степеновање тежине адипозне емболије у три градуса [28]. Што је време нацивљавања дуже, то је број масних емболуса у плућима мањи, јер се временом ресорбују и разграђују. Сматра се да потпуно нестају око 4 до 6 недеља после трауме и да их после тог времена не треба хистолошки тражити [29]. Осим растварања емболуса под дејством липазе, могућа је и њихова локална фагоцитоза, као и експекторација (после доспевања у алвеоле кроз оштећене капиларе) и дренажа лимфотокном у локалне лимфне чворове [10].

СИСТЕМСКА МАСНА ЕМБОЛИЈА

Питање *доспевања адипозних емболуса из плућа у системски крвоток* практично се не поставља ако се прихвати да су масне капи искључиво порекла из плазме и да настају агломерацијом већ постојећих масноћа из крви. Описани су, додуше врло ретки, случајеви системске масне емболије без претходне плућне емболије [4]. Уколико се прихвати да су масне партикуле периферног порекла и да из трауматизованих масних депоа тела доспевају најпре у плућа, то значи да се емболуси могу наћи у системском крвотоку тек после извесног времена, када прођу мали крвоток. Емболуси у капиларима плућа су нешто већи од пречника еритроцита, тј. око 8 микрона. Емболуси из артерија плућа практично не могу доспети путем капилара до плућних вена и леве коморе срца. Они могу да обиђу мали крвоток на три начина: 1) путем *артериовенских шанишова* у *плућима* (њихов калибар је 200 микрона и довољан је да пропусти масне емболусе) [30, 31]; 2) путем *анастомоза између функционој и нуџириционој крвотока плућа* (бронхијалне и плућне артерије имају заједничку капиларну мрежу) [30]; и 3) путем *ошвореној овалној ошворе* (налази се код једне четвртине до једне трећине популације) [32-35].

На основу својих експерименталних радова, Колард (*Cohlard*) [10] сматра да постоји латентни период од повреде до појаве масних капи у капиларима *мозга*, и да он износи око 24 сата. У мозгу масни емболуси, због ретроградног застоја крви, изазивају исхемијске промене и јакостепени едем. Највише масних емболуса задржава се у капиларима беле масе

мозга и то нарочито на местима непосредно испод коре, а због слабо развијеног колатералног крвотока. На местима емболизације формирају се исхемијска огњишта, тј. фокусне некрозе. *Макроскопски* се некрозе виде као тачкаста крвављења, а диференцијално-дијагностички долазе у обзир дисеминована интраваскуларна коагулација, гасна емболија, маларија и хеморагијски енцефалитиси [36]. *Микроскопским прећедом*, применом стандардних и специјалних бојења, види се некроза ткива мозга с демјелинизацијом, губљењем астроцита и појавом перифокусних крвављења у облику муфа, с више или мање израженом запаљењском реакцијом У *бубрезима* се масни емболуси првенствено задржавају у капиларима гломерула. Због велике функционалне резерве бубрега, практично никад не настаје акутна инсуфицијенција бубрега. Давно је описана липурија код системске масне емболије. Временски интервал од трауме до појаве масноћа у урину обично је 24 до 48 сати, а липурија се у већој или мањој мери одржава још два до шест дана. *Макроскопски налаз* је нетипичан, а *микроскопска дијагностика* обухвата стандардна и специјална бојења. Опште је прихваћено градирање тежине масне емболије у три степена [28].

Срце је у принципу ретко захваћено масном емболијом, а када јесте, онда је налаз како клинички тако и танатолошки неспецифичан и тешко га је тумачити у смислу дијагностиковања адипозне емболије. Постојање бројних анастомоза између нутриционог и функционалног крвотока јетре објашњава изостанак исхемијских огњишта што би могло бити последица масне емболије, као и релативно брза и ефикасна дренажа масних емболуса из јетре. *Слезина* може бити захваћена масним емболусима, али то практично не даје никакве симптоме и знаке, највероватније због бројних синуса. *Кожа* је орган који даје један од сигурних клиничких знакова синдрома системске масне емболије: то су петехијска крвављења специфично распоређена на предњој страни трупа, врата и аксила, мада се још увек не зна зашто су захваћени баш ови делови тела. Овај раш на кожи највероватније је последица емболизације капилара коже масним партикулама, са следственим оштећењем капилара, што је до сада практично доказао само један аутор, мада неки сматрају да су петехије последица тромбоцитопеније [37]. Петехије се јављају најраније три дана после трауме. Око такође може бити захваћено масном емболијом, што се догађа у више од 70 посто случајева. Све промене на ретини последица су емболизације крвних судова (едем ретине, пунктиформне хеморагије, ексудати – *cotton wool spots*) [10, 22, 24].

СИНДРОМ СИСТЕМСКЕ МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Синдром системске масне емболије (Fat Embolism Syndrome – FES) представља клиничку манифестацију појаве адипозних емболуса у органима, а одликује се пре свега неуролошким, респирационим и кожним знацима и различитим симптомима [22-24, 38]. Број оних који после трауме развију ову клиничку слику креће се 1-4 посто или више (неки сматрају и до 22

посто) [28, 39], а од њих 10 посто до једне трећине умире [39]. У клиничкој слици овога синдрома претходи латентни период после трауме, који обично износи 24 до 72 сата [40], али може трајати и до девет дана [37]. Још 1974. године објављена су дијагностичка мерила. Траума с медицинске тачке гледишта не мора бити тешка – може бити само изолована фрактура, нпр. фемура [41, 42]. Постоје знаци тзв. мајор и минор: 1) кожне и коњунктивне пунктиформне хеморагије; 2) хипоксемија ($PaO_2 < 60 \text{ mmHg}$ и $FiO_2 < 0,4$); 3) депресија и промене у централном нервном систему, које не одговарају степену хипоксије; и 4) едем плућа. Знаци минор јесу: 1) тахикардија (преко 110/min); 2) хиперпирексија (преко 38,5°C); 3) промене на очном дну које су последица масних емболуса; 4) појава липида у урину; 5) изненадан и неочекиван пад броја тромбоцита; 6) изненадан пад хематокрита; 7) висока седиментација крви; 8) појава липида у спутуму. За дијагностику синдрома потребно је открити један знак мајор и најмање четири знака минор [17, 24]. Године 1983. постављен је клинички индекс (бодовање) симптома и знакова за дијагностику синдрома системске масне емболије: кожне петехије – 5 поена, дифузни алвеоларни плућни инфилтрати – 4, хипоксемија – 3, конфузно стање, висока температура тела, тахикардија и тахипнеја – по 1 поен. Болесник се посматра током прва три дана, израчуна се број поена (скор) и уз помоћ њега поставља се дијагноза синдрома: ако је скор најмање 5, дијагноза синдрома је само на основу респирационих знакова и симптома, ако је у питању млађи болесник с фрактуром дугих костију [24]. И поред свега овога, и данас је клиничка дијагностика синдрома системске масне емболије у нашим условима врло ретка, јер се овај синдром нема на уму у свакодневном раду [41, 43]. Раније су се у терапији интравенски користили етилалкохол, хипертонична гликоза, аспирин, хепарин и нискомолекуларни декстран (сматрало се да су ове супстанције липолитичког дејства, да инхибишу стварање липазе и да делују антиагрегационо). Коришћен је и препарат липостабил (хиполипемик, тј. коктел есенцијалних фосфолипида, витамина В6, никотинске киселине и аденозин-фосфата). Терапија је данас пре свега симптомска и супортивна. У лечењу се примењују и кортикостероидна средства [22-24]. Неке студије су показале да је инциденција овога синдрома мања уколико се при транспорту примењени адекватна и благовремена имобилизација преломљених екстремитета, као и када се што раније приступи унутрашњој фиксацији преломљених костију [27]. Ипак, сматра се да лака масна емболија пролази сама од себе, а да је код тешке терапија без утицаја [44].

МАСНА ЕМБОЛИЈА КАО ВИТАЛНА РЕАКЦИЈА

У судској медицини витална реакција је појава која са сигурношћу или с вероватноћом указује на то да је нека повреда настала за време живота. Масна емболија је општа апсолутна витална реакција. То значи да су за њено испољавање потребне очуване функције кардиоваскуларног и централног нервног система

[40, 45]. За појаву емболије било које врсте, па и адипозне, потребно је неколико секунди, тј. неколико циклуса рада срца [46]. Налаз адипозних емболуса у плућима или/и у другим органима значи да је повреда, нпр. фрактура дугих цевастих костију или повреда поткожног масног ткива (контузија или дубока опекотина), која је претпостављено место настанка масних партикула, нанесена заживотно, а не постмортално. Овај налаз може бити веома користан у случајевима када се поставља питање заживотности повређивања код тренутно умрлих особа (нпр. прегажења шинским возилом) [47] или код карбонификованих лешева. Разне студије и експерименти показали су да је адипозна емболија плућа код карбонификованих лешева искључиво и само интравитални, а не постмортални феномен [29, 48, 49]. Године 1902. уведен је у форензичку праксу појам *кадаверозне адипозне емболије* [12]. Сматрало се да масна емболија настаје постмортално, тако што услед путрефакције настаје омекшавање и делом растварање масти, које под дејством путрефакционих гасова бивају убачене у капиларе, у вене, а одатле све до десне коморе срца и плућне артерије. Данас је овај концепт потпуно одбачен. Битно је за праксу да се адипозни емболуси у капиларима плућа могу наћи микроскопски и у случајевима поодмакле путрефакције.

СУДСКОМЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈ И ПРАВНЕ ИМПЛИКАЦИЈЕ

У форензичкој пракси разматрају се три механизма којима масна емболија може узроковати смрт: као *изолована масна емболија плућа* (акутно плућно срце), *системска масна емболија* (масне капи у капиларима свих органа, али без исхемијских промена у њима) и као *синдром системске масне емболије* (посебан и релативно јасно дефинисан клинички ентитет). У свим случајевима, осим одговарајућег макроскопског танатолошког налаза, дијагноза се у форензичком смислу мора поставити и на основу микроскопског прегледа и увида у комплетну медицинску документацију. Масна емболија плућа може нагло да погорша већ постојеће тешко стање изазвано основном траумом и директно да провоцира настанак смртног исхода. Она, међутим, и у клиничком и у обдукционом раду врло често остаје недијагностификована. Изолована масна емболија плућа посебно је значајна код повређених особа које већ болују претходну хроничну болест срца или плућа и који не могу толерисати ни мању количину масних емболуса у плућном крвотоку. У тим случајевима постојећа хронична болест се у правном смислу може посматрати и као *посебно својствено ораганизма*, које директно утиче на појаву неочекивано неповољног тока и исхода повређивања.

Данас у судскомедицинском смислу треба сматрати да је сваки прелом дуге цевасте кости (нарочито код старијих особа) праћен ослобађањем одређене количине масних емболуса у крвоток [48, 50] и да ово представља *последницу* прелома, која најчешће остаје клинички неманифестна. С друге стране, системску масну емболију и синдром системске масне емболије

треба посматрати као *компликације* прелома. У случајевима у којима је масна емболија узрок насилне смрти после повређивања, било непосредно или посредно услед секундарних компликација (*ARDS*, пнеумонија), потпуним схватањем патофизиолошких процеса могуће је успоставити директну узрочно-последичну везу између иницијалне трауме и смртног исхода, што је с кривично-правног гледишта врло битно. Ово је нарочито важно у случајевима у којима иницијална повреда сама за себе није била опасна по живот (нпр. изоловани прелом бутне кости), тако да смртни исход није био очекиван према уобичајеном клиничком току. То се такође односи и на случајеве с дужим периодом надживљавања повреде, у којима се обдукцијом као узрок смрти установи тешка пурулентна бронхопнеумонија или *ARDS*. Ове плућне компликације не треба некритички објашњавати само другим периодом лежања после повређивања или евентуално неадекватним лечењем (што иначе у судском поступку све чешће покушавају да чине особе које су повреде нанеле, као и њихови законски заступници), већ их треба разматрати као директан след претходно настале масне емболије, односно као компликације основне трауме која је масну емболију и узроковала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tadžer I. Embolija. U: Tadžer I i sar. Opšta patofiziologija. Medicinska knjiga, Beograd 1986;233.
2. Arambašić M. Embolija. U: Arambašić M (uredn.). Opšta patologija. Dečje novine, Beograd 1986;68-72.
3. Schulz F, Truebner K, Hildebrand E. Fatal fat embolism in acute hepatic necrosis with associated fatty liver. Am J Pathol 1996;17(3):264-8.
4. Hulman G. The pathogenesis of fat embolism. J Pathol 1995;176:3-9.
5. Schneider V, Klug E. Fettembolie der Lungen nach ausserer Hertzmassage. Rechtsmedizin 1971;28:76-81.
6. Hiss J, Kahana T, Kugel C. Beaten to death: Why do they die? J Trauma 1996;40 (1):27-30.
7. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Opsežne kontuzije potkožnog masnog tkiva kao isključivi izvor masnih embolusa – prikaz slučaja. Medicina Forens 1999;3(4):49-55.
8. Milovanović M. Kadaverozna adipozna embolija. Srp Arh Celok Lek 1932;11(separatni otisak).
9. Brinkmann B, Borgner M, Von Bulow M. Die Fettembolie der Lungen als Todesursache, Ätiologie, Pathogenese und Beweisführung. Rechtsmedizin 1976;78:255-72.
10. Collard M. Fettembolie. Gerhard Witzstrock, Baden-Baden Bruessel 1973.
11. Milovanović M. Eksperimentalni prilog pitanju adipozne embolije. Medicinski Pregled Beograd 1932;1 (poseban otisak).
12. Milovanović M. Adipozna embolija kao vitalni fenomen. Medicinski Pregled Beograd 1929;10 (poseban otisak).
13. Milovanović M. Adipozna embolija kao uzrok oboljenja odnosno smrti. Srp Arh Celok Lek 1929;12 (separatni otisak).
14. Nichols GR, Corey TS, Davis GJ. Case report: nonfracture-associated fatal fat embolism in a case of child abuse. J Forens Sci 1990;35 (2):493-9.
15. Pell ACH, Hughes D, Keating J et al. Brief report: fulminating fat embolism syndrome caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale. New Eng J Med 1993;329(13):926-8.
16. Etchells EE, Wong DT, Davidson G et al. Fatal cerebral fat embolism associated with a patent foramen ovale. Chest 1993;104(3):962-3.
17. Levy D. The fat embolism syndrome. Clin Orthoped Rel Res 1990;261:281-6.
18. Le Quire VS, Shapiro JL, Le Quire CB et al. A study on the pathogenesis of fat embolism based on human necropsy material and animal experiments. Am J Pathol 1959;35:999-1009.
19. Ristanović D. Biomehanika. U: Ristanović D i sar. Biofizika. Medicinska knjiga, Beograd 1981;103-5,123-32.
20. Guyton A. Plućni optok krvi. U: Guyton A (eds). Medicinska fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd 1986;391-3.

21. Ganong W. Funkcija pluća. U: Ganong W (eds). Pregled medicinske fiziologije. Savremena administracija, Beograd 1991;622.
22. Cleveland Clinic Foundation, Department of general anesthesiology. Fat Embolism 1998.
23. Odegard K. Fat embolism: Diagnosis and Treatment. University Medical Center, New York 1998.
24. Varon A. Fat embolism - The Trauma Victims Bad Break. University of Miami School of Medicine, Miami 1998.
25. Schellman B, Schober H S, Prestele H et al. Topographie der posttraumatischen Fettembolie. Rechtsmedizin 1980;85:45-4.
26. Sigrist T. Der Nachweis der Lungenfettembolie mit dem Doppelmesser. Gerichtsmedizin und Medizinrecht - Akademische Druck Verlagsanstalt, Graz 1988.
27. Perrot JL, Froede RC. Bone Marrow Emboli Versus Fat Emboli as the Cause of Unexpected Death. J Forens Sci 1985;30(2):338-44.
28. Čeramilac A. Opšta reakcija organizma na mehaničku traumu. U: Čeramilac A. Opšta i specijalna patologija mehaničke traume. Medicinska biblioteka, Beograd 1982;69-73.
29. Knight B. Complications of Injury. In: Knight B (eds). Forensic pathology. Arnold, London 1996;337-9.
30. Duančić V. Respiratorni sustav. U: Duančić V. Osnove histologije čovjeka. Medicinska knjiga, Beograd 1988;229-31.
31. Đorđević V. Respiratorni sistem. U: Popović A (uredn.) Histologija. Medicinska biblioteka, Beograd 1981;440-4.
32. Tucaković G. Embrionalni razvoj atrijsalnog septuma i patologija prolaznog foramen ovale. U: Đorđević B (uredn.) Urođene srčane mane. Institut za usavršavanje i specijalizaciju zdravstvenih radnika Beograd 1974;79-89.
33. Bogousslavsky J, Jeanrenaud X, Aebischer N et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: The Lausanne Study. Neurology 1996;46:1301-5.
34. Nijsten MW, Harner JPM, Ten Duis HJ et al. Fat embolism and patent foramen ovale. Lancet 1989;3:1271.
35. Savić S, Nikolić S, Micić J. Smrt usled sistemske masne embolije i otvoreni ovalni otvor - prikaz slučaja. Medicina Forensis 1999;3(4):41-7.
36. Leestma J. Forensic Aspects of General Neuropathology. In: Leestma J (eds). Forensic Neuropathology. Raven Press, New York 1988;61-3.
37. Gresham GA. Fat Embolism. For Sci Iner 1986;31:175-80.
38. Velan G. Blood or Fat Embolism. Pathology 3101 Bulletin Board USA 1998.
39. Robbins SL. Hemodynamic Disorders, Thrombosis and Shock. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL (eds). Pathologic Basis of Disease. Saunders, Philadelphia 1994;114-5.
40. Zečević D. Vitalne reakcije, iskrvarenje, embolija, udahnuće. In: Zečević D, Škavić J (eds). Osnove sudske medicine za pravnike. Barbat, Zagreb 1996; 123-4.
41. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Posttraumatski sindrom sistemske masne embolije – retrospektivna autopsijska studija. Srp Arh Celok Lek 2000;128 (1-2):24-8.
42. Nikolić S, Micić J, Savić S. Težina traume kod sindroma sistemske masne embolije izražena kroz indeks težine povrede (Injury Severity Score – ISS) Medicina Forensis 1999;3(5):23-8.
43. Savić S, Obradović M, Baralić I, Kovačević S, Indjić S, Mičić S. Masna embolija kao komplikacija povreda u saobraćajnim nezgodama. Medicinska Istraživanja 1995;28(1):25-9.
44. Bučić M. Frakture i masna embolija pluća kao uzrok smrti. Zbornik radova vojnositetskog pregleda 1957;146-69.
45. Milovanović M. Krvotok i embolije. U: Milovanović M. Sudska medicina. Medicinska knjiga, Beograd 1979;323-5.
46. Hansen G. Vitale reactionen. In: Hansen G (eds). Gerichtliche Medizin. Veit Georg Thieme, Leipzig 1957;32-6.
47. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Upotreba vrednosti nalaza masne embolije kao vitalnog fenomena u forenzičkoj praksi - histološka studija. Medicina Forensis 1998;2(3):27-33.
48. Spitz WU. Blunt Force Injury. In: Spitz WU, Fisher RS (eds). Medicolegal Investigation of Death. Thomas, Springfield 1992;152-5.
49. Tedeschi CG. Blunt Injury. In: Tedeschi CG (eds). Forensic Medicine - Vol 1. Saunders, Philadelphia 1977;409-13.
50. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Posttraumatska plućna i sistemska masna embolija u forenzijskoj praksi - prospektivna histološka studija. Srp Arh Celok Lek 2000;128(3-4):90-5.

SLOBODAN NIKOLIĆ
Institut za sudsku medicinu
11 000 Beograd, Deligradska 31a
Tel.: 682-522

ПРОГНОЗА БОЛЕСНИКА С ПОТЕНЦИЈАЛНО ИЗЛЕЧИВИМ КАРЦИНОМОМ КОЛОРЕКТУМА

Марјан МИЦЕВ¹, Зоран КРИВОКАПИЋ¹, Иван ПОПОВ²

1. Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Карцином колоректума представља једну од најучесталијих малигних болести. Да би процена лекара о трајању живота болесника и/или успех лечења били што прецизнији, у онкологији се користе фактори прогнозе и предикције. Факторе прогнозе користимо за дефинисање основне прогнозе у време дијагностиковања неоплазме, који предвиђају биолошки потенцијал малигне болести. Њима се помажемо у процени користи и трошкова примене појединих програма лечења. Факторе предикције користимо у случају када процењујемо квантитативну или квалитативну разлику у одговору за тачно одређено лечење, што нам омогућава да применимо оно лечење које је најефикасније. У чланку се приказује како хистопатолошко степеновање, као и квалитет хирушког лечења, утичу на трајање живота и учесталост рецидива болести код особа оболелих од карцинома колоректума. Напредак у овим областима, као и напредак у лечењу лековима, отвара нову перспективу у онкологији која до пре неколико година није постојала – могућност излечења метастатске болести.

Кључне речи: карцином колоректума, фактори прогнозе, фактори предикције, лечење. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Напредак у лечењу карцинома колоректума забележен последњих година доводи до излечења све већег броја оболелих особа. Ипак, живот многих болесника може бити само продужен. За оне који су радикално лечени значајно је предвидети места у организму у којима болест може поново да се појави. Да би процена лекара била што прецизнија, у онкологији се користе фактори прогнозе и предикције [1]. Факторе прогнозе, који предвиђају биолошки потенцијал малигне болести, користимо за дефинисање основне прогнозе у време дијагностиковања неоплазме. Њима се помажемо у процени користи и трошкова појединих програма лечења. Факторе предикције користимо у случају када процењујемо квантитативну или квалитативну разлику у одговору за тачно одређено лечење, што нам омогућава да применимо оно лечење које је најефикасније. На прогнозу карцинома колоректума може утицати велики број фактора, од којих су најзначајнији: клинички стадијум болести у време дијагностиковања, квалитет хирушке интервенције, хистопатолошки стадијум тумора и одговарајуће лечење.

Клинички стадијум болести

Откривање карцинома колоректума у раним клиничким стадијумима омогућава хирургу да излечи болесника. Правилно одређивање клиничког стадијума, које се обавља пре хирушке операције, такође је важно да бисмо били у могућности да проценимо и међусобно поредимо ефекат хирушког лечења. У првој фази у којој је циљ да се утврди операбилност тумора, односно изостанак дисеминација тумора, планирање терапије и прогнозе почиње ендоскопским, радиолошким (или ултразвуком) потврђивањем тумора [2]. У новијој литератури описан је значај магнетске резонанције у приказивању границе мезоректума и канала ануса, што представља знатну помоћ

хирургу у планирању ресекције карцинома ректума [3]. Посебно је важно хистопатолошко потврђивање и одређивање типа тумора, као и неких одлика његове диференцијације.

Квалитет хирушког захвата

Данас је довољно доказано да квалитет хирушке интервенције директно утиче на време преживљавања болесника с карциномом колоректума [4]. Анализа времена преживљавања болесника у истим стадијумима карцинома колоректума, који су били радикално оперисани у Шкотској и Немачкој, показала је да проценат болесника који достижу време преживљавања од 10 година варира између 20 до 60 посто [5, 6]. Код карцинома ректума значајан напредак је постигнут увођењем тоталне ексцизије мезоректума [7]. Приказан је мали проценат локалних рецидива тумора и побољшано петогодишње преживљавање. Такође је показано да постоје разлике у умећу хирурга при извођењу ове операције, што се манифестовало различитим бројем локалних рецидива тумора (20–30 посто) после потенцијално „куративних“ операција. Уколико ову операцију изводе искусни хирурзи, може се смањити проценат локалних рецидива на 6–8 посто [8, 9], па чак и до мање од 3 посто [10]. Даљим усавршавањем поступка тоталне ексцизије мезоректума постигнуто је побољшање петогодишњег преживљавања, тако да је вероватноћа петогодишњег преживљавања достигла 80 посто, а десетогодишњег преживљавања 78 посто [11].

На Првој хирушкој клиници у Београду, тотална ексцизија мезоректума прихваћена је као стандардни хирушки поступак у лечењу карцинома ректума од 1991. године. У периоду од 1991. до 2001. године на III одељењу Прве хирушке клинике оперисано је 1 610 болесника с карциномом колоректума, од којих је 1 119 болесника оперисано од карцинома рек-

тума. Анализирани су подаци о 286 болесника који су оперисани у периоду од 1991. до 1996. године због карцинома ректума, а којима су учињене тотална ексцизија мезоректума и анастомоза стаплерским методом (предња ниска ресекција). Болесници су редовно контролирани до 2000. године када су анализирани резултати: локални рецидив је дијагностикован код 21 болесника (8 посто), док је петогодишње преживљавање износило 66 посто [12].

У фази хируршке операције, дијагностичко-терапијски алгоритам чврсто је везан за одређивање тзв. „резидуалног статуса“, односно одређивање евентуалних остатака малигне болести [13-14]. То је у онколошком смислу и одредница квалитета хируршког поступка, тј. онколошки циљ хируршког лечења карцинома колоректума, и представља обезбеђивање радикалности у одстрањивању малигног тумора (тзв. категорија R_0 резидуалног статуса). С тим у вези су и интраоперациони цитолошки преглед асцитеса или испирка перитонеума, или патохистолошки преглед суспектних места инфилтрације тумора путем брзе хистопатолошке дијагностике на пресецима смрзнутог ткива (тзв. *biopsia ex tempore interventione*). Уколико се интраоперационо открију инфилтрати тумора изван операционог поља, реч је о позитивном резидуалном статусу, било да су јасно макроскопски уочљиви (категорија R_2 резидуалног статуса) или се само микроскопски налазе од стране патолога, било интраоперационо или чешиће постоперационо (категорија R_1 резидуалног статуса) [15-17].

Ћелије тумора, доказане на радијалној линији ресекције и у непосредној близини, доводе до ране појаве рецидива тумора и до скраћења времена преживљавања, те је учесталост малигних ћелија на радијалној линији ресекције прихваћено као мерило квалитета рада хирурга [18]. Коректност извођења поступка тоталне ексцизије мезоректума могуће је потпуно проверити. Такав приступ је отворио могућност прецизне контроле квалитета рада хирурга при операцији карцинома ректума. Нажалост, контрола квалитета рада хирурга при операцијама карцинома колоне за сада није на нивоу контроле квалитета при операцијама карцинома ректума.

Данас је у употреби неколико сличних и веома квалитетних протокола за правилну и потпуну постоперациону хистопатолошку анализу [19-22]. Они служе за правилну класификацију карцинома дебелог црева и то према сва три главна класификациона система, тј. хистопатолошка класификација према WHO, класификација стадијума туморске болести $pTNM$ и класификација R резидуалног статуса [23, 24]. Дјуксова класификација је популарна зато што укључује две важне прогностичке варијабле – дубину инвазије тумора и процену појаве ћелија тумора у регионалним лимфним нодусима (тзв. статус pT pN

према класификацији TNM) [25-27]. Наиме, без удаљених метастаза укупно петогодишње преживљавање болесника с карциномом колоректума јесте 53 посто, али је Дјукс доказао да је оно знатно различито када постоје инфилтрације лимфних нодуса (32 посто) или их нема (83 посто) [28, 29]. Данас су приближени системи за класификацију стадијума карцинома колоректума, посебно TNM и Дјуксов, што је приказано у табели 1 [30-33].

ТАБЕЛА 1. Упоредна табела најпознатијих класификација за одређивање стадијума туморске болести (однос директног локалног ширења тумора, метастаза у регионалним лимфним нодусима и удаљених метастаза).

	Мукоза	Субму-коза	Мишићи-ни слој	Супсероза (mm) <1<5<15 >15	Други орган	Перфорација висцералног перитонеума	Метастазе у лимфним нодусима		
Dukes	A			B			C1	C2	
Astler-Coller	A	B1		B2		B3	-		
	C1			C2		C3	+		
0	Tis		N0						
TNM I			T1	T2				N0	
II				T3a, b, c, d		T4a	T4b	N0	
III	Било који T						N1	N2	
IV	Било који T, Било који N, M1 (стадијуми D по Dukes и Astler-Coller)								

Одређивање стадијума карцинома колоректума

Сви прогностички фактори се могу поделити у три категорије према степену доказане предиктивне вредности и последица су дугогодишњих бројних студија на великом броју болесника. То је прави пример концепта медицине засноване на доказима (*evidence-based*). Прогностички фактори су подељени на доказане, вероватне и могуће (Табела 2). Прогностичке категорије које подразумевају комбинацију више фактора заједно, од веће су прогностичке вредности у односу на факторе прогнозе употребљене појединачно. Стадијум болести, било да је одређен по Дјуксу, по TNM или некој другој класификацији, представља комбинацију два или више појединачних фактора (*stage grouping*), у првом реду дубине инфилтрације тумора (pT) и броја евентуално захваћених лимфних нодуса (pN), коме је накнадно додато и одређивање удаљених метастаза (pM , *Dukes' D*). У новијим верзијама класификације TNM стадијум болести одређује и постојање инвазије у васкуларни, лимфни (pL) и/или венски (pV) систем [34, 35].

Број позитивних лимфних нодуса (инфилтрисаних ћелијама тумора) и даље је најпоузданија одредница времена преживљавања, што је и основа за разликовање статуса pN_1 (до три позитивна налаза у лимфним нодусима) од статуса pN_2 (4 и више захваћених лимфних нодуса). Вероватноћа петогодишњег преживљавања болесника обрнуто корелише с бројем инфилтрисаних лимфних нодуса ћелијама тумора. Вероватноћа петогодишњег преживљавања болесника код којих су до 4 лимфна нодуса инфилтрисана малигним ћелијама износи 60 посто, док код болесника с 5 и више инфилтрисаних лимфних нодуса износи 25 посто. Вероватноћа петогодишњег преживљавања је свега 10 посто код болесника са 6 и више захваћених лимфних нодуса, а нула посто уколико је инфилтрисано преко 16 лимфних нодуса [28]. По Астлер-Колеровој класификацији, важан је само на-

лаз, а за Дјуксову класификацију и група захваћених лимфних нодуса односно издвајање тзв. апикалних лимфних нодуса (Дјуксов стадијум C_2). За класификацију *TNM* пресудан је број позитивних налаза у нодусима (до 3 и више од 3) с изузетком захватања спољашњих илијачних или заједничких илијачних лимфних нодуса (раније статус pN_3 , сада M_1) [27]. Стандард у одређивању класификације *TNM* захтева преглед најмање 12 лимфних нодуса [36]. Дубина инвазије, посебно изван црева, данас се сматра новим независним, прогностички значајним обележјем, независно од метастаза у лимфним жлездама [37]. Такође, перитуморска лимфоидна инфилтрација, која се сматра хистопатолошким одразом локалне перитуморске имуноинфламационе одбрамбене реакције организма, послужила је за израду нових прогностичких система (Цасова класификација). Венска инвазија и сателитски инфилтрати туморских нодуса у масном ткиву околине тумора (микроскопска дисеминација тумора) представљају основ установљивања нових прогностичких категорија [38–40]. Детаљ-

но изучавање екстранодусних микроскопских депозита тумора показало је да њихова појава утиче неповољно на прогнозу, да се депозити величине до 3 *mm* сматрају за раширеност тумора (стадијум pT_3). Депозити величине 3 *mm* и већи депозити, као и метастазе у регионалним лимфним нодусима, односе се на стадијум $pN+$, а њихова појава изван поља ресекције представља статус R_1 система *TNM* [41].

У извештајима хистопатолога увек се наводи налаз васкуларне инвазије или њен изостанак. Међутим, прогностички значај постоји само ако је инвазија изван тумора и екстрамурална, јер условљава петогодишње преживљавање мањег броја болесника (вероватноћа петогодишњег преживљавања износи 72 посто када нема инвазије у вене, односно 35 посто када она постоји). Имајући у виду лош прогностички знак екстрамуралне инвазије у вене, препоручује се увођење адјувантне хемиотерапије овој групи болесника (као и у *III* стадијуму болести по систему *TNM*). Уколико постоји перинеурална инвазија и у лимфне токове, што представља вероватно негативни фактор прогнозе, клиничар мора посебно обратити пажњу на надгледање и контролисање болесника ове категорије. Болесник у *III* стадијуму с перинеуралним инвазијама а знатно је подложнији појави локалног рецидива тумора на месту анастомозе, а самим тим је и вероватније да ће живети краће (вероватноћа петогодишњег преживљавања је 7 посто), у односу на болесника у истом стадијуму болести који је без перинеуралне инвазије (вероватноћа петогодишњег преживљавања је 35 посто) [42, 43].

Степен хистолошког малигнитета или степен диферентности тумора (популарни „хистолошки градус“) врло је важан и независан прогностички параметар. Иако се традиционално хистолошка диференцијација према организацији тубула дели на три степена (условно и четврти степен за анапластичне туморе), заправо је прогностички значајно само издвајање групе слабо диферентованих тумора (граду три или четири). Код хистолошког типа тумора, посебно се као прогностички слабија издваја група тумора с (делимичним) стварањем муцина или с (делимичном) неуро-ендокрином или сквамозном диференцијацијом. Ова група је с изузетно лошом прогнозом када је упитању тип ћелија тзв. сигнет-ринг, што је по правилу повезано с дифузно-инфилтрационим или стенозантним макроскопским типом раста, прогностички такође неповољним [44, 45]. Улцеро-инфилтрациони типови макроскопског раста тумора прогностички су слабији у односу на вегетантне, а метастатско ширење је чешће (83 посто према 38 посто). Позиција самог тумора, посебно ректалних и сигмоидних карцинома испод перитонеумске рефлексје или у нивоу, лошије је прогнозе од других тумора [46, 47].

Појмови минималне резидуалне болести и молекуларног вишег стадијума туморске болести („molecular up-staging“)

Одређивање стадијума тумора данас се знатно мења и модификује увођењем нових методологија, посебно

ТАБЕЛА 2. Прогностички фактори колоректалног карцинома.

ДОКАЗАНИ	ВЕРОВАТНИ	МОГУЋИ
(Категорија I фактора) ¹	(Категорија IIa фактора)	(Категорија III фактора)
Најважнији, општеприхваћени	Хистопатолошки градус	Број позитивних налаза у лимфним нодусима
Стадијум <i>Ptnm</i> / <i>Dukes</i> ²	Удаљеност радијалне ресекционе линије од тумора	Анатомско место тумора
<i>R</i> (резидуална) категорија	<i>ypTNM</i> стадијум (после хемиотерапије)	Величина тумора
Други доказани фактори	(Категорија фактора IIb)	Макроскопски тип тумора
Васкуларна инвазија	Хистолошки / ћелијски тип тумора (посебно продукција муцина)	Дезмоплазија тумора
Преоперациони ниво <i>CEA</i>	<i>MSI-H/DCC</i> ³ генотип *	Ангиогенеза тумора *
Локална серозна / перитонеумска инфилтрација	Микрометастазе (<i>PCR/INH</i> ⁴)	<i>DNA</i> плоидија *
	Конфигурација (тип инвазивности) границе тумора	Маркери пролиферације *
	Други вероватни фактори	Маркери диференцијације *
	Перфорација/опструкција тумора	Метастатски потенцијал *
	Лимфатична инвазија	Друге молекуларне/генске алтерације *
	Перинеумска инвазија	
	Микросателитски депозити	
	Мултиплост тумора	

¹ Доказани и вероватни фактори прогнозе сврстани су у категорије I, IIa и IIb (*Colorectal working group recommendations, College of American Pathologists Conference XXXV, 2000*).

² *CEA* = карциномембриони антиген, значајан је ниво у серуму већи од 5 *mg/dL*.

³ *MSI* = микросателитска нестабилност, ген *DCC* (*deleted in colon cancer*), тј. алелни губитак гена (губитак хетерозиготности) на хромозому 18q.

⁴ *PCR* = метод полимеразне ланчане реакције, *INH* = имунохистохемијски метод.

* Ови прогностички фактори захтевају нестандартне лабораторијске методе за демонстрацију, а њихова специфичност, сензитивност и клиничка употребљивост, иако признати, још увек су у фази испитивања.

но молекуларних метода. Према концепту минималне резидуалне болести, дужност хирурга и патохистолога јесте упорно тражење, тј. откривање или искључивање микроскопских, минималних заосталих елемената тумора, што може променити одређен патохистолошки стадијум. То је посебно важно за разликовање стадијума болести Дјукс В од Дјукс С. Нови протоколи подразумевају екстензивни преглед, тј. претраживање околине тумора, и подразумевају велики број узорака и пресека у низу, евентуалну употребу имунохистохемијских и других метода тражења окултног микроскопског канцера [48]. Откривање окултних микрометастаза у масном ткиву и окултних метастаза у лимфним нодусима и костној сржи има прогностички утицај и обично се врши имуно-хистохемијским доказивањем цитокератин-позитивних ћелија или доказивањем неких других маркера тумора у узорцима методом полимеразаланчане реакције (PCR). Примери су употреба цитокератинског антигена CK18 и висока специфичност интермедијарног филаментног протеина кератина 20 за метастазе карцинома, или доказивање генске експресије K20 реверзно-транскрипционим методом полимеразаланчане реакције (RT-PCR) [49, 50].

Сличан пример је и налаз губитка алела – хетерозигота гена DCC на хромозому 18q, специфичног молекуларног прогностичког фактора, који је такође независан од стадијума болести и по правилу обавезно селекционише болеснике као кандидате за системску хемиотерапију. Тиме се утиче на мењање стадијума туморске болести, тј. настаје прелажење из стадијума Дјукс А или Дјукс В у стадијуме Дјукс С или Дјукс D, што се назива молекуларни „up-staging“ [51–54]. Када су у питању други молекуларни маркери, примена у рутинској пракси засад је несигурна, а прогностичку вредност тек треба одредити. Овој категорији молекуларних маркера припадају маркери ангиогенезе тумора, односно густине неоваскуларизације као претпостављене мере инвазивности тумора и пермеације или инфилтрације у васкуларни систем, или маркери пролиферационе активности као параметри брзине прогресије тумора [55–64]. Илустрације ради, разлика у индексу нуклеарног антигена пролиферационих ћелија (PCNA) статистички је значајнија код карцинома с позитивним налазом у лимфним нодусима, у односу на карциноме с негативним налазом у лимфним нодусима. Други маркери, као што су CD44V6, познат и као маркер метастатског потенцијала, p53 или bcl-2, као и велики број других испитиваних маркера, засад не дају конзистентне и применљиве резултате у рутинском раду као сигурнији прогностички фактори [65–70].

Хемиотерапија ирилатована болеснику (предиција одговора тумора на лекове)

Примена хемиотерапије доводи до регресије тумора у већем или мањем проценту лечених болесника. Такође, код неких болесника испољиће се нежељена дејства цитостатских лекова док код других то неће бити случај. Пре прве контроле ефекта лечења, лекар не може знати унапред коме ће болеснику лечење би-

ти од користи а коме неће. То значи да код многих болесника хемиотерапија неће довести до побољшања. Развојем молекуларне технологије отворено је поље истраживања молекуларних маркера чије испитивање пре терапије може указати да ли ће бити одговора на лечење или неће бити. Тако, амплификација гена за тимидилат-синтазу у тумору, ензима који је мета-флуоропиримидин А (група лекова за лечење карцинома колоректума), доводи до резистенције тумора на флуоропиримидине. Експресија тимидилат-синтазе може предсказати прогнозу лечења болесника односно трајање његовог преживљавања [71]. Анализе експресије гена за тимидилат-синтазу, тимидин-фосфорилазу и дихидропиримидин-дехидрогеназу, као и њихов међусобни однос, показују да ниски нивои експресије ових ензима корелишу с бољом хемиосензитивношћу и дужим временом преживљавања болесника с карциномом колоректума [72]. Амплификација гена за рецептор епидермног фактора раста постоји у већини тумора гастроинтестинумског тракта. Прекомерна аутокрина и паракрина стимулација раста путем епидермног фактора раста удружена је с лошом прогнозом, тј. краћим временом преживљавања болесника с метастатским карциномом колоректума [73]. Најновија истраживања у лечењу карцинома колоректума усмерена су ка лековима који спречавају пренос сигнала за раст ћелија тумора путем епидермног фактора раста: моноклоно антитело које се везује за екстрацелулни део рецептора (mAb IMC-225), као и нискомолекуларни инхибитор тирозин-киназе епидермног фактора раста (Iressa, OSI-774). Такође, постоје докази да инхибиција епидермног фактора раста, код болесника с карциномом колоректума позитивним на епидермни фактор раста, доводи до губитка резистенције ћелија тумора на иринотекан (ефикасан лек у лечењу карцинома колоректума) [74]. То значи да експресија епидермног фактора раста може играти значајну улогу у избору терапије код болесника с напредовалим карциномом колоректума.

У блиској будућности се очекује да ће бити могуће, на основу анализе молекуларних маркера, одредити ефикасну хемиотерапију за сваког болесника посебно.

Да ли је могуће излечити метастатску болест?
Прогноза болесника код кога се развију метастазе карцинома колоректума лоша је. Просечно време преживљавања ове групе болесника под хемиотерапијом је између 12 и 24 месеца [75, 76]. Напредак у новим методима ресекције метастаза у јетри (уколико су оне солитарне, малобројне, унилобарне, мање од 3 cm у пречнику и с чистим ресекционим маргинама за више од 1 cm) подигао је вероватноћу двогодишњег преживљавања ове групе болесника од 43 посто на 79 посто. Међутим, и даље мали проценат болесника међу свим болесницима с метастазама у јетри задовољава мерила ресектабилности метастаза. Резултати две студије су показали да је и у групи иницијално нересектабилних метастаза у јетри могуће постићи дуготрајно преживљавање, уколико се при-

мени комбиновани приступ „неoadјувантна-хемиотерапија-плус-хирургија“. У првој студији [77], код 330 болесника с иницијално нересектабилним метастазама у јетри примењена је хемиотерапија. После хемиотерапије код 53 болесника метастазе су својом регресијом задовољиле мерила ресектабилности. Петогодишње преживљавање ове групе болесника износило је 40 посто. У другој студији [78], после примене хемиотерапије код 151 болесника с иницијално нересектабилним метастазама у јетри, 59 посто је могло бити оперисано. Њихово просечно време преживљавања износило је 24 месеца. Из групе болесника који су после хемиотерапије могли бити оперисани, 28 посто је достигло петогодишње преживљавање.

У току су велике рандомизоване студије група међународних истраживача које треба дефинитивно да потврде да је савремена онкологија данас достигла до пре пар година невероватан успех – могућност лечења метастатског карцинома колоректума.

ЛИТЕРАТУРА

- Brach MA, Herrmann F. Molecular biology of cancer. In: Textbook of medical oncology. Ed. by Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB. London, Martin Dunitz Ltd, 1997;19-24.
- Bufalari A, Boselli C, Giustozzi G, Moggi L. Locally advanced rectal cancer: a multivariate analysis of outcome risk factors. *J Surg Oncol* 2000;74::2-10.
- Brown G, Radcliffe A. Will MRI provide maps of lines of excision for rectal cancer. *Lancet* 2001; 357:495-496
- McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on post-operative morbidity and mortality and ultimate survival. *Br Med J* 1991;357:1501-1505
- Hermanek PJR, Wiebelth H, Riedl S, Staimmer D, Hermanek P. Long-term results of surgical therapy of colon cancer; result of the colorectal cancer study group. *Chirurgia* 1994; 65:285-297
- Hermanek PJR, Mansmann U, Staimmer D, Riedl S, Hermanek P. The German experiences: the surgeon as a prognostic factor in colon and rectal cancer surgery. *Surg Oncol North Am* 2000;9:33-49
- Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982;69:613-616
- Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Morgan BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the county of Stockholm. Stockholm colorectal cancer study group, Basingstoke Bowel Cancer research project. *Lancet* 2000; 356:93-96
- Dahlberg M, Pahlman L, Bergstrom R, Glimelius B. Improved survival in patients with rectal cancer: a population based register study. *Br J Surg* 1998;85:515-520
- Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L. Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 1999;86:379-384
- Heald RJ, Brendan JM, Moran MCh, Roger DH, Rosmary Sexton, Mac Farlane JK. Rectal Cancer. The Basingstoke Experience of Total Mesorectal Excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-899.
- Krivokapić Z, Barišić G, Marković V, et al. Long term results after low anterior stapled anastomosis. *Acta Chir Jugoslavica* 2000;1:33-36.
- Bernick PE, Wong WD. Staging: What Makes Sense? Can the Pathologist Help? *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9:703-720
- Jass JR. Future role of the pathologist in reporting colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21:688-93
- Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83:1112-1115
- Onodera H, Maetani S, Kawamoto K, Kan S, Kondo S, Imamura M. Pathologic significance of tumor progression in locally recurrent rectal cancer: different nature from primary cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:775-781
- Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Hermans J, van de Velde CJ, van Krieken JH. Pathology data in the central databases of multicenter randomized trials need to be based on pathology reports and controlled by trained quality managers. *J Clin Oncol* 2000; 18:1771-9
- Birbeck KF, Macklin CP, Dixon MF, et al. Circumferential margin status in rectal cancer. Variation depending on surgeon an relationship to local recurrence. *Dis Colon Rectum* 1997; 42:A8
- Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1016-25
- Bull AD, Biffin AH, Mella J, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ, Williams GT. Colorectal cancer pathology reporting: a regional audit. *J Clin Pathol* 1997; 50:138-142
- Jass JR and Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1987;40:1016-1023
- Micev M, Cosic-Micev M, Todorovic V. Postoperative pathological examination of colorectal cancer. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 2000; XLVII Suppl.1: 67-76
- Vecchio FM. The pathologist's role in the diagnosis and therapy of rectal cancer. *Rays* 1995; 20:15-20
- Hermanek P. What's new in TNM? *Path Res Pract.* 1994; 190:97-102
- Harrison JC, Dean PJ, El-Zeky F, Vander Zwaag R. From Dukes Through Jass. Pathological Prognostic Indicators in Rectal Cancer. *Hum Pathol.*1994; 25:498-505
- Sobin LH, Wittekind Ch, eds. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 5th ed. New York. Wiley, 1997
- Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH. TNM Supplement. A commentary on uniform use. New York, NY. Springer-Verlag NY Inc; 1993
- Morson BC, Dawson IMP, Day DW, Jass JR, Price AB, Williams GT. Malignant epithelial tumours. In Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology. 3rd ed. Blackwell Scientific Publications, 1990; pp. 597-629
- Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE. Epithelial tumours and tumour-like conditions. In: Gastrointestinal and Oesophageal Pathology, Ed. Whitehead R. 2nd ed. Churchill Livingstone, 1995;863-892
- Fenoglio-Preiser CM, Lantz PE, Listrom MB, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Rilke FO. Carcinomas and Other Neuroendocrine Tumors of the Large Intestine. In: Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text. Raven Press, New York, 1999;909-1076
- Markel SF, Hirsch SD. Synoptic surgical pathology reporting. *Hum Pathol.* 1997; 22:807-810
- Compton CC, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH and Bowman HE. Updated Protocol for the Examination of Specimens Removed from Patients with Colorectal Carcinoma. A Basis for Checklists. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:1247-1254
- Quirke P, and Shepherd N. Guidance Notes on Pathological Assessment and Reporting. In: Handbook for the Clinico-Pathological Assessment and Staging of Colorectal Cancer, 2nd ed, United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research Colorectal Cancer Subcommittee (eds.), 1997;13-19
- Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. A. Clinicopathological Findings. First English Edition. Kanehara and Co., Ltd., Tokyo, 1997;4-21
- Micev M, Cosic-Micev M, Krivokapić Z, Marković V, Popović M. New prognostic factors and categories for colorectal carcinoma. Correlation to the standard staging criteria. *Acta Chirurgica Iugoslavica* 1998;2:61-68
- Hermanek P. What can the pathologist tell the surgeon about rectal cancer resection? In: Scholfield JH(ed.). Colorectal cancer, Blackwell Science, Oxford, 2000;80-90
- Quirke P, Scott N. The pathologist's role in the assessment of local recurrence in rectal carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am.* 1992;2:1-17
- Halvorsen TB, Seim B. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1989;42:162-6
- Talbot IC, Richie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJR, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg.* 1980;67:439-42
- Harrison JC, Dean PJ, El-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-Like Lymphoid Reaction on Staging of Right-Sided Colon Cancer. Results of Multivariate Analysis. *Hum Pathol.* 1995;26:31-38
- Ueno H, Mochizuki H, Tamakuma S. Prognostic significance of Extramural Microscopic Foci Discontinuous with Primary Lesion in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 1998;41:55-61
- Quirke P, Durdy P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet.* 1986;2:996-999
- Benoist S, Panis Y, Martella L, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Local excision of rectal cancer for cure: should we always regard rigid pathologic criteria? *Hepatogastroenterol.* 1998;45:1546-51
- Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1995;48:849-55
- Scott N, Jackson P, al-Jaberi T, Dixon MF, Quirke P, Finan PJ. Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1031-3
- Emslie J, Beart R, Mohiuddin M, Marks G. Use of rectal cancer position as a prognostic indicator. *Am Surg* 1998;64:958-61
- Paraf F, Jothy S. Colorectal cancer before the age of 40: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1222-1226

48. Merrie AEH, Yun K, Rij AM, McCall JL. Detection and significance of minimal residual disease in colorectal cancer. *Histol Histopathol* 1999; 14:561-569
49. Lindemann F, Tannergard P, Werelius B, Nordenskjold M. Prognostic significance of micrometastatic tumor cells in bone marrow of colorectal cancer patients. *Lancet* 1992;340:685-689
50. Gunn J, McCall JL, Kankatsu Y, Wright PA. Detection of Micrometastasis in Colorectal Cancer Patients by K19 and K20 Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction. *Lab Invest*. 1996;75:611-616
51. Grogan L, Behan KA, Johnston PG. Recent advances in the biology of colorectal cancer. *Histol Histopathol* 1996;11:807-820
52. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, Stewart PJ. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:3-10
53. Whittaker MA, Carr NJ, Midwinter MJ, Badham DP, Higgins B. Acinar morphology in colorectal cancer is associated with survival but is not an independent prognostic variable. *Histopathology* 2000;36:439-42
54. Yamamoto Y, Takahashi K, Yasuno M, Sakoma T, Mori T. Clinicopathological characteristics of skipping lymph node metastases in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28:378-82
55. Maitra A, Molberg K, Albores-Saavedra J, Lindberg G. Loss of Dpc4 Expression in Colonic Adenocarcinomas Correlates with the Presence of Metastatic Disease. *Am J Pathol* 2000;157:1105-1111
56. Jass JR, Young J, Leggett BA. Hyperplastic polyps and DNA microsatellite unstable cancers of the colorectum. *Histopathol* 2000;37:295-301
57. Carpelan-Holstrom M, Haglund C, Lundin J, Jarvinen H, Roberts P. Pre-operative levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1156-61
58. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Saku M, Sugimachi KAD. Immunohistochemical expression of sialyl Tn and sialyl Lewis(a) antigens in stromal tissue correlates with peritoneal dissemination in stage IV human gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:168-175
59. Hiraga Y, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F, Kohno NAD. Immunoreactive MUC1 expression at the deepest invasive portion correlates with prognosis of colorectal cancer. *Oncology* 1998;55:307-319
60. Murray GI, Duncan ME, O'Neil P, Melvin WT, Fothergill JEAD. Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Nat Med* 1996;2:461-462
61. Bos JL, Tearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M, van Boom JH, van der Eb AJ, Vogelstein B. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987;327:293-297
62. Bos JL. p21ras. An Oncoprotein Functioning in Growth Factor-induced Signal Transduction. *Eur J Cancer* 1995;31A:1051-1054
63. Živanović M, Milićević Z, Škaro-Milić A, Spasić P, Petrović M, Bogojević D, Micev M, Todorović V. Heat shock proteins in human colorectal cancer. *International Congress of Stress*, 1-5 July 1997, Budapest, Hungary, Abstracts.P98, p.36, 1997
64. Milićević Z, Škaro-Milić A, Spasić P, Petrović M, Bogojević D, Micev M, Todorović V, Živanović M. Expression and roles of heat shock proteins in human colorectal cancers. *Pathol Res Prac* 1997;193:394
65. MacDonald NJ, De La Rosa A, Steeg PS. The Potential Roles of nm23 in Cancer Metastasis and Cellular Differentiation. *Eur J Cancer* 1995; 31A:1096-1100
66. Furuta K, Zahurak M, Goodman SN, Hamilton SR, August JT. CD 44 expression in the stromal matrix of colorectal cancer. Association with prognosis. *Clin Cancer Res* 1998;4:21-29
67. Willett CG, Warland G, Cheek R, Coen J, Efird J, Shellito PC, Compton CC. Proliferating cell nuclear antigen and mitotic activity in rectal cancer: predictor of response to preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1994;12:679-82
68. Spitz FR, Giacco GG, Hess K, Larry L, Rich TA, Janjan N, Cleary KR, Skibber JM. p53 immunohistochemical staining predicts residual disease after chemoradiation in patients with high-risk rectal cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:1685-90
69. Kato M, Saji S, Tsuya H, Miya K, Fukada D, Umemoto T, Kunieda K, Takao H, Sugiyama Y, Tsuji K, Sato M. Clinical study of the relationship between cytological behaviour and postoperative prognosis in colorectal cancer cases with special reference to nuclear DNA content and nucleolar organizer regions. *J Surg Oncol* 1997;64:36-41
70. Elsaleh H, Robbins P, Joseph D. Can p53 alterations be used to predict tumour response to pre-operative chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 2000;56:239-244
71. Diasio R, Johnson M. The role of pharmacogenetics and pharmacogenomics in cancer chemotherapy with 5-fluorouracil. *Pharmacology* 2000;61:199-203
72. Salonga D, Danenberg K, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidilate synthase and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6:1322-1327
73. Mendelsohn J, Baselga J. The EGF receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene*. 2000;19:6550-6565
74. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:Abstract 7
75. Popov I, Jelić S, Radosavljević D, Nikolić-Tomašević Z. Hemoterapija karcinoma kolorektuma. *Srp Arh Celok Lek* 1998;126 (11-12): 506-511
76. Popov I, Jezdic S, Jelic S. Time of disease control (TDC) in patients with advanced colorectal cancer (ACRC): comparison of Mayo regimen plus three different second-line chemotherapy regimens in sequential pattern of application. *Proc 12th Intern Congress on Anticancer Treatment, Paris - France* 2002;155
77. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224(4):509-520
78. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10(6):663-669

MARJAN MICEV
 Institut za bolesti digestivnog sistema
 Klinički centar Srbije
 11 000 Beograd, Koste Todorovića 6
 Tel.: 011/3615649

ИДЕЈА ПЕТРА РАДОВИЋА О ТРАНСПЛАНТАЦИЈИ ОПЛОЂЕНЕ ЈАЈНЕ ЋЕЛИЈЕ У ХУМАНОЈ РЕПРОДУКЦИЈИ

Љиљана МИРКОВИЋ¹, Миомир КРСТИЋ², Драгољуб ПАНТОВИЋ²,
Будимир ПАВЛОВИЋ², Војислав ЖИЖИЋ¹

1. Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије, Београд; 2. Музеј српске медицине Српског лекарског друштва, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Аутори скрећу пажњу на чињеницу да је, према њима доступним изворима, укључујући и електронску базу података „Medline“, прим. др Петар Радовић свој рад „*Possibility of transplantation of a fertilized egg in woman*“ саопштио на Петом конгресу гинеколога-опстетичара у Сиднеју 1967. године, којим је први у свету указао на могућност трансплантације оплођене јајне ћелије у хуманој репродукцији. Доктор Радовић се није задржао само на теоријском разматрању наведеног питања већ је осмислио и одговарајући инструмент за практичну примену овог поступка. У нашој средини није било разумевања за идеју др Радовића, па је све остало као занимљива замисао. У чланку нису разматрана етичко-правна питања која настају приликом примене овог поступка.

Кључне речи: трансфер оплођене јајне ћелије, хумана репродукција, трансфер бластоците. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

Овим радом желимо да сачувамо од заборавља чињеницу да је, према доступним медицинским изворима, укључујући и електронску базу података „Медлајн“, примаријус др Петар Радовић први у свету, 1967. године, указао на могућност трансплантације оплођене јајне ћелије у хуманој репродукцији. Стицајем околности, колико је нама познато, сем његовог реферата на Другом европском конгресу за стерилитет у Дубровнику, 1969. године, и два чланка објављена у новинама (*Полићика експрес* 1970. године и *Вјесник у сријегу* 1972. године), у нашој средини односно у стручној литератури о томе нема писаних трагова [1–3]. Истина, постоји доказ да је др Радовић поднео захтев Савезном заводу за патенте (бр. 8430 од 22. 4. 1970. године), да се за његов проналазак – инструмент, под називом „усисивач бластоците“, изда патент.

Доктор Петар Радовић, асистент Гинеколошко-акушерске клинике Медицинског факултета у Београду, упућен је 1959. године на Клинику „*Maternité*“ у Стразбуру, ради упознавања с хистероскопијом, у то време новим дијагностичким методом. Приликом једног хистероскопског прегледа, 1960. године, др Радовић је запазио улазак у материчну шупљину оплођене јајне ћелије у фази бластоците, што је потврђено и микроскопским прегледом [4]. Помислио је тада да би се оплођена јајна ћелија, у овој фази развоја, могла пренети у материцу, с претходно хормонски припремљеним ендометријумом, жени која због непролазности јајовода није у могућности да оствари материнство.

После повратка у Београд своју замисао саопштио је управнику клинике, проф. др Синиши Тасовцу, који је идеју оценио као веома интересантну и изводљиву, али му је истовремено саветовао „да о њој не говори док не постане професор, јер ће тек тада имати могућност да буде озбиљно схваћен“ [4].

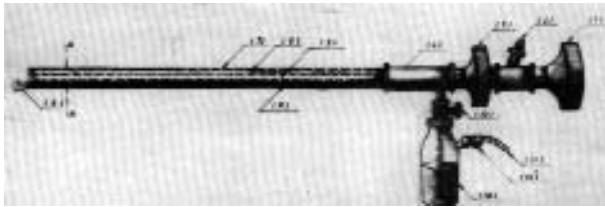
Нешто касније, др Радовић је наставио каријеру у Гани као шеф Гинеколошко-акушерског одељења Опште болнице у Теми. По савету и уз подршку проф. др Тејлора (*Taylor*) из Њујорка, своју идеју изнео је на Петом светском конгресу гинеколога и опстетичара у Сиднеју 1967. године. Рад под насловом „*Possibility of transplantation of the fertilized egg in woman*“, изазвао је интересовање, тако да је у целини објављен у часопису *Australien and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 1968. године, под насловом „*Thoughts on transplantation of fertilized egg in women*“ [5].

Следеће, 1969. године, у часопису *Obstetrics and Gynecological Infertility*, а исте године на Другом европском конгресу за стерилитет, у Дубровнику, др Радовић је учествовао с рефератом „*Possibility of treatment of sterility in women by transplantation of the fertilized egg*“ [1, 6].

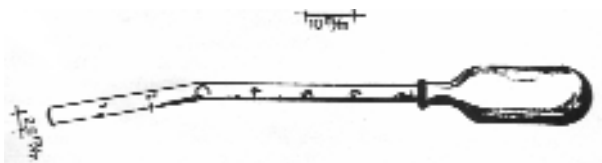
После повратка из Гане др Радовић, у својству начелника Гинеколошко-акушерског одељења Болнице „Др Драгиша Мишовић“ у Београду, поднео је 1971. године Заједници научних медицинских установа СР Србије „Пројекат за трансплантацију оплођеног јајета жене“. Пројекат је одбијен с образложењем да је метод нереалан [4]. Необично је да је метод оцењен нереалним, када је такав метод познат у ветеринарској медицини од 1890. године [7].

Упоредо са израдом пројекта, по нацртима др Радовића, фабрика ендоскопских инструмената „*Richard Wolf*“ из Книтлингена направила је инструмент за трансфер бластоците. Принцип рада састојао се у следећем. После одређених испитивања и утврђивања оправданости ове интервенције, потребно је било наћи даваоца јајне ћелије. У време овулације, код даваоца се уради инсеминација спермом мужа из инфертилног брака. Жена прималац била би хормонски припремљена за трансфер оплођене јајне ћелије

у стадијуму бластоцисте. Дан пре очекиваног времена уласка оплођене јајне ћелије у кавум утеруса даваоца, у кавуму би се поставио електронско-оптички детектор, који је повезан с алармним уређајем. Када детектор сигнализује долазак оплођене јајне ћелије у шупљину материце, замењује се инструментом за



СЛИКА 1.
FIGURE 1.



СЛИКА 2.
FIGURE 2.

аспирацију (Слика 1) који је осмислио др Радовић. Овај инструмент састоји се од металног тубуса кроз који пролазе два канала. Горњи канал чини оптички систем сочива који увећава 15 пута и служи за уочавање бластоцисте у шупљини материце. Извор светла је оптичко влакно повезано с пројектором хладне светлости. Цев за аспирацију бластоцисте налази се у доњем каналу и повезана је с боцом у којој се налази физиолошки раствор натријум-хлорида, загрејан на 37°C. Системом вентила и мењањем притиска у боци, после испирања кавума утеруса, помоћу аспиратора бластоциста доспева у боцу. Пипетом, чији је притисак 2,5 mmHg (cm H₂O), бластоциста се, без дилатације цервиксног канала, преноси из боце у шупљину материце жене примаоца, која се налази у Тренделенбурговом положају. Затим следи примена хормона прогестерона у циљу протекције поступка [8].

На Седмом светском конгресу о фертилитету и стерилитету у Токију и Кјоту, 1971. године, др Радовић је изложио свој рад „Possible treatment of sterility in women by transplantation of the fertilized oocyte“, при чему је показао и свој инструмент [8].

Охрабрен интересовањем које је његов реферат побудио и чињеницом да се у Токију ближе упознао са Стептом (Stephoe), који му је рекао да с Едвардсом (Edwards) ради на остварењу сличне идеје, др Радовић је поново, 1972. године, поднео Заједници научних медицинских установа у Београду „Пројекат за трансплантацију оплођене јајне ћелије“. У документацији је нагласио да је у Енглеској рад на сличном

пројекту у току. Одговор је поново био негативан, с образложењем да је пројекат нереалан, а да су оцену дали еминентни стручњаци Медицинског факултета у Београду који се баве проблемима стерилитета [4].

После тога, др Радовић је одустао од практичне примене своје замисли, али је наставио да одржава контакте са стручњацима који се баве овим проблемом. Тако је, на Четрнаестом конгресу шпанског Националног друштва за стерилитет, 1973. године, сазнао од Стептоа да он и Едвардс имају проблема с медијумом за култивисање оплођеног јајета и да је дошло до извесног застоја у њиховом раду [4]. Нешто касније, Едвардс је успео да сачини одговарајући медијум, што је довело до рођења прве „бебе из епрувете“, Луизе Браун, 1978. године.

Извесну сатисфакцију је др Радовић доживео када су проф. др К. Сем (Kurt Semm) и проф. др Матлер (L. Mettler), 1998. године, у часопису *Fertilität* објавили да је др Радовић први дошао на идеју о могућности трансплантације оплођене јајне ћелије у хуманој репродукцији [9].

Гледано из садашње перспективе, замисао др Радовића о лечењу брачног стерилитета на овај начин, делује упрошћено: у случају успеха, пружена је могућност супругу да има биолошко, односно генетско потомство, док би се жена морала задовољити улогом, како би се сада рекло, гестацијске мајке. У сваком случају, у време када је настала, идеја је представљала значајну новину у хуманој медицини, па је штета што није било више разумевања да се покуша њена практична примена у нашој земљи.

Разумљиво је да би коришћење овог метода могло довести до покретања одређених етичко-правних питања [10], али то по нашем мишљењу није од битног значаја за основну идеју.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radović P. Possibility of treatment of sterility in woman by transplantation of the fertilized egg. II evropski kongres o sterilitetu. Abstract 55. Dubrovnik 1969.
2. Nova nada. Presađivanje materinstva, Politika ekspres, 1. maj 1970.
3. Nerotkinja će moći radati. Vjesnik u srijedu, 20. rujna 1972.
4. Radović P. Osvrst u vezi s transplantacijom oplođenog jajeta žene. Ko je prvi došao na ideju i predložio je za lečenje steriliteta žene? U rukopisu. Muzej srpske medicine Srpskog lekarskog društva.
5. Radović P. Thoughts on transplantation of the fertilized egg in women. Austral New Zealand J Obstetr Gynecol 1968;8:137.
6. Radović P. Egg transplant may correct infertility. Obstetr Gynecol News 969;4(3):1.
7. Radović P. Possible treatment of sterility in women by transplantation of the fertilized oocyte. International Congress Series No. 278. Fertility and Sterility. Proceedings of the 7th World Congress, 1971. Tokyo and Kyoto. Excerpta Medica, Amsterdam 1972;709-11.
8. Miljković V. Biotehnološki metodi u reprodukciji životinja. Porodiljstvo, sterilitet i veštačko osemenjivanje domaćih životinja. Beograd 1991;38-47.
9. Semm K, Mettler E. Die hysteroskopische Erstbeobachtung des Austritts einer Blastocyste aus der Tuba uterina in das Cavum uteri beim Menschen. Fertilität 1998;13:267-9.
10. Ninković R, Kandić-Popović Z. Medicinsko-pravni aspekti vantelesnog oplođenja. Beograd 1995;151-9.

THE CONCEPT OF PETAR RADOVIC OF TRANSPLANTATION OF FERTILIZED OVUM IN HUMAN REPRODUCTION

LJ. MIRKOVITSH¹, M. KRSTITSH², D. PANTOVITSH², B. PAVLOVITSH², V. ZHIZHITSH¹

1. Institute of Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Museum of Serbian Medicine,
Serbian Medical Society, Belgrade

The authors wish to call attention to the fact that, according to available sources, including MEDLINE data base, Dr. Petar Radovic, senior consultant, was the first expert worldwide who had suggested the transplantation of a fertilized egg cell in human reproduction. He presented his paper "Possibility of transplantation of a fertilized egg in woman" at the Fifth Congress of Gynaecology and Obstetrics in Sydney in 1967. Dr. Radovic had not considered the respective problem in theoretical aspect only, but he also devised an adequate instrument for performing this procedure in practice. The concept of Dr. Radovic was not well comprehended in our milieu, and accordingly, it remained as an intriguing idea.

The ethical and legal issues that might result from implementation of this procedure have not been reviewed in this article.

Key words: Transfer of fertilized ovum, human reproduction, transfer of blastocyst. (SRP ARH CELOK LEK).

LJILJANA MIRKOVIĆ
Institut za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
11 000 Beograd, Koste Todorovića 26
e-mail: ljdm@Eunet.yu

Интернационални комитет уредника медицинских часописа

ЈЕДНООБРАЗНИ ЗАХТЕВИ ЗА ПРИПРЕМУ РУКОПИСА КОЈИ СЕ ПОДНОСЕ БИОМЕДИЦИНСКИМ ЧАСОПИСИМА

Октобар 2001

Етика публикавања: спонзорство, ауторство, одговорност

Мала група уредника медицинских часописа за целокупну медицину неслужбено се састала у Ванкуверу, јануара 1978. године, ради утврђивања упутстава за облик рукописа који се подносе њиховим часописима. Група је постала позната као Ванкуверска група. Њихови захтеви, укључујући обрасце за библиографске податке које је израдила Национална медицинска библиотека (*National Library of Medicine – NLM*), први пут су публиковани 1979. године. Ванкуверска група се проширила и развила у Интернационални комитет уредника медицинских часописа (*International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE*), који се састаје годишње, и постепено је проширио своје интересе.

Комитет је издао више едисија Једнообразних захтева за припрему рукописа који се подносе биомедицинским часописима. У току година појавила су се питања која су превазилазила област припреме рукописа. Нека од ових питања сада су обухваћена Једнообразним захтевима, а друга питања су садржана у посебним одељцима.

Целокупни документи Једнообразних захтева ревидирани су 1997. Делови су ревидирани маја 1999. и маја 2000. године. Целокупни садржај Једнообразних захтева за припрему рукописа који се подносе биомедицинским часописима може бити репродукован у едукативне, али не у професионалне сврхе, без обзира на право прештампавања; Комитет препоручује дистрибуцију материјала.

Од часописа који су сагласни да користе Једнообразне захтеве (преко 500 примерака) тражи се да у својим упутствима ауторима цитирају верзију публиковану 1997. или касније.

Важно је истаћи шта ови захтеви обухватају а шта не обухватају.

Прво, Једнообразни захтеви су намењени ауторима као упутства како да припреме рукопис, а не уредницима. (Међутим, многи користе елементе из Једнообразних захтева за обраду својих публикација.)

Друго, ако аутори своје рукописе припреме онако како је прописано Једнообразним захтевима, уредници часописа неће враћати рукописе ради поновне обраде пре него што га узму у обзир за објављивање. Штавише, у уређивачком процесу публикавања уредници часописа могу мењати и прилагођавати рукопис појединим захтевима који су одлике дотичног часописа.

Треће, упућујући рукопис часопису, аутори не треба да га припремају у складу с начином који тражи тај часопис, већ треба да следе Једнообразне захтеве.

Аутори такође морају следити и упутства ауторима наведена у часопису, оно што највише одговара том часопису и врсти чланка који се подноси, на пример, оригинални чланак, ревијски чланак или приказ болесника. Осим тога, упутства часописа садрже и друге посебне захтеве, као што су број копија, чистота језика, дужина чланка и прихватљиве скраћенице.

Од часописа који прихватају Захтеве очекује се да своје норме прилагоде Једнообразним захтевима за припрему рукописа који се подносе биомедицинским часописима и да цитирају публиковану верзију.

ПИТАЊА ЗА РАЗМАТРАЊЕ ПРЕ ПОДНОШЕЊА РУКОПИСА

Редундантне (проширене, опширне, сувишне) или поновљене публикације

Проширена (преопширна) или поновљена публикација је публикација или чланак који се битно не разликује од публикованог чланка.

Читаоци првенствено изворних часописа треба да верују да је оно што читају оригинално, осим ако није јасно означено да је чланак поново штампан одлуком аутора или уредника. Основе овог става су интернационални закони о прештампавању, етичком понашању и коришћењу тзв. везе цена-ефект.

Већина часописа не жели да прими рукопис који је био највећим делом саопштен или садржан у другом чланку, поднесеном или прихваћеном за штампање у неком другом часопису или електронском медију. Овакав став не спречава разматрање чланка који је био одбачен у другом часопису или комплетног чланка који следи публикацију прелиминарног саопштења, као што су апстракт или постер с професионалних састанака. Такође, не спречава разматрање чланка који је приказан на научном скупу али није публикован у целини, или је разматран за публикавање у саопштењу (*proceeding*) или сличном облику. Штампана обавештења о научном скупу обично се не сматрају прекршајем ових правила, али такве извештаје не треба проширивати додатним подацима или копијама табела и илустрацијама.

Када аутор поднесе рукопис, треба уреднику писмено да достави изјаву о свим подношеним и претходним саопштењима која се могу сматрати као редундантна (проширена) или дупликована публикација истог или врло сличног рада. Аутор је дужан да обавести уредника да рад укључује теме претходно публикованог рада. На сваки такав рад ваља указати и он треба да буде наведен у новом чланку. Копије

већ публикованог материјала треба да буду приложене уз новоподнесени рад како би помогле уреднику да одлучи шта да учини с радом.

Ако се проширена или дупликована публикација поднесе без обавештења, аутори треба да очекују да ће уредник предузети акцију. Треба очекивати, бар, брзо одбацивање поднетог рукописа. Ако уредник није био обавештен о прекршају и ако је чланак већ штампан, онда треба објавити notiцу о проширеном или дупликованом раду с ауторовим објашњењем или пристанком или без њега.

Прелиминарно саопштавање научних информација описаних у чланку или писму уреднику, које је прихваћено али још није објављено у јавним медијима, владиним агенцијама или у фабрикама, нарушава политику многих часописа. Такво извештавање може бити оправдано ако чланак или писмо описује велики терапијски напредак или јавни здравствени ризик, као што су тежи нежељени ефекти лекова, вакцина или биолошких продуката или медицинских средстава или инфективних обољења. Ови извештаји не треба да угрозе публикавање, али треба да буду унапред разматрани, уз сагласност уредника.

Прихваћива секундарна публикација

Поновљена (секундарна) публикација на истом или другом језику, специјално у другој земљи, оправдана је и може се користити ако се постигну следећи услови.

1. Аутори су добили потврду од оба уредника часописа: уредник који разматра поновљену публикацију мора имати фотокопију, репринт или рукопис примарне верзије.

2. Приоритет примарне публикације поштује се у интервалу од бар једне недеље (уколико није спецификован друкчији договор два уредника).

3. Чланак објављен у другој публикацији намењен је другачијој групи читалаца: зато скраћена верзија може бити довољна.

4. Секундарна верзија тачно одражава податке и интерпретацију примарне верзије.

5. Фуснота на насловној страници поновљене верзије обавештава читаоца, рецензенте и документациону агенцију да је рад публикован у целини или делом и наводи првобитни чланак. Погодна је фуснота: „Овај чланак је заснован на студији већ објављеној у (наслов часописа, са свим подацима)“.

Дозвола за овакву поновљену публикацију треба да буде без одговорности.

Заштитна права приватности болесника

Болесник има право на приватност која се не сме прекршити без његовог пристанка. Приватност се не може кршити описом, фотографијама и подацима из биографије, осим ако информација није битна за научне циљеве и ако је болесник (родбина или заступник) дао сагласност за објављивање. Сагласност за ову сврху захтева да се болеснику покаже рукопис који се објављује.

Детаље идентификације, ако нису битни, треба изоставити, али се подаци о болеснику не смеју мењати нити фалсификовати у покушају постизања аноним-

ности. Потпуну анонимност тешко је постићи и сагласност о објављивању треба добити ако постоји било каква сумња. На пример, маскирање предела очију на фотографијама болесника није адекватна заштита анонимности.

Захтев за пристанак о објављивању треба унети у инструкције ауторима. Када постоји пристанак, треба га навести у публикованом чланку.

Прејоруке за специфично планиране студије

У истраживачким извештајима често се изостављају важна обавештења. Општи захтеви, који су наведени у следећој секцији, односе се на битне елементе извештаја за свако програмисање студије. Ауторе треба упутити на препоруке које се посебно односе на њихово планирање студије. За извештаје о рандомизованим контролираним студијама аутори треба да се упознају с правилима CONSORT (www.consort-statement.org). Ове препоруке подразумевају листу појединости за извештаје и дијаграме.

ЗАХТЕВИ ПРИ ПОДНОШЕЊУ РУКОПИСА

Садржај техничких захтева

- Дупли проред свих делова рукописа.
- Почетак сваког дела или компоненте на новој страници.
- Преглед редоследа: страница с насловом, апстракт и кључне речи, текст, захвалница (признања), референције, табеле (свака табела на посебној страници), легенде.
- Илустрације, немонтиране слике, не треба да буду веће од 203 × 254 mm (8 × 10 инча).
- Прикључена дозвола за репродукцију претходно објављиваног материјала или коришћење илустрација које могу идентификовати приказане особе.
- Приложена дозвола за прештампавање и друге формалности.
- Захтевани број копија чланка.
- Чување копија поднесеног материјала.

Припрема рукописа

Текст експерименталних и опсервишућих чланака обично је (али не и неопходно) подељен у поглавља, насловљена као увод, метод, резултати и дискусија. Дужи чланци могу бити с поднасловима у неким поглављима (нарочито у поглављима резултати и дискусија) да би се објаснио њихов садржај. Друге врсте чланака, као приказ болесника, ревијски чланци и едиторијали, обично су другог облика. За даље препоруке аутори треба да консултују одговарајући часопис.

Рукопис се куца или штампа на белом бонд-папиру, 216 × 279 mm (8,5 × 11 инча) или ИСО А4 (212 × 279 mm), с маргинама бар 25 mm (1 инч). Куца се или штампа на једној страни, с проредом, укључујући и насловну страницу, апстракт и текст, захвалнице, референције, поједине табеле и легенде. Странице се обележавају редом, почев од насловне странице. Број странице се ставља на горњем или доњем углу сваке странице.

Рукописи на електронским дисковима

Неки часописи захтевају да аутори доставе копију чланака у електронском облику (на дискети); прихватљиви су варијетет формата који се користи при писању (*word processing*) или формат *ASCII*.

Ако се прихвати дискета, аутор треба да:

1. приложи одштампану (на хартији) ону верзију чланка која је на дискети;
2. снимити само последњу верзију рукописа на дискету;
3. јасно испише назив фајла;
4. стави на дискету натпис с називом формата који је користио;
5. информиса о хардверу и софтверу који је користио.

Аутори треба да погледају упутства часописа и обавесте се о формату, договору о називу фајла, броју копија за подношење и о другим детаљима.

Насловна страница

Насловна страница треба да садржи 1) наслов чланка који треба да је кратак и информативан; 2) име под којим је сваки аутор познат, са својим највишим академским степеном и називом установе којој припада; 3) назив одељења и институције којој се рад приписује; 4) одрицања ако их има; 5) име и адресу аутора који је одговоран за кореспонденцију око рукописа; 6) име и адресу аутора коме треба упутити захтеве за сепарате или изјаве о томе да аутори не желе репринт; 7) изворе помоћи у облику поклона, опреме, лекова или другог; и 8) кратак назив рукописа, не више од 40 знакова (слова и размака), на дну насловне странице.

Ауторство

Све особе, наведене као аутори, треба да се квалификују за ауторство, као што треба навести и све оне које су квалификоване. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду да би преузео одговорност за одговарајући дио текста. Један или више аутора узима одговорност за интегритет рада у целини, од почетка до публиковања чланка.

Ауторство се заснива само на: 1) битном доприносу концепцији и изгледу рукописа, или добијању резултата, или анализи и тумачењу података; 2) планирању рукописа или у његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног садржаја и; 3) у завршном дотеривању верзије за штампање. Услови наведени под 1, 2 и 3 морају бити испуњени. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора, појединачно, а уредници треба да објаве овај захтев. Сви други који су допринели раду, а који нису аутори, треба да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада (види: Захвалнице).

Повећање броја аутора у мултицентричним студијама приписује се већем броју група. Сви чланови групе који се наводе као аутори треба да задовоља-

вају сва горенаведена мерила за ауторство. Чланови групе који ово не задовољавају треба да се наведу, с њиховом дозволом, у захвалници или у додатку (види: Захвалнице).

Треба приложити одлуку о редоследу ауторства с потписима коаутора. Коаутори треба да буду спремни да објасне редослед којим су аутори наведени.

Крајњак садржаја и кључне речи

На другој страници треба откуцати кратак садржај (не дужи од 150 речи за апстракт неопређене структуре или 250 речи за апстракте одређене структуре). У апстракту треба навести циљ студије или саопштења, основне поступке (одабирање предмета испитивања или лабораторијских животиња, методе испитивања и анализе), главне налазе (навести основне податке и њихов статистички значај, ако је могуће) и главне закључке. Истаћи нове и значајне аспекте студије или испитивања.

Испод апстракта аутори треба да наведу 3–10 кључних речи или кратких фраза које ће помоћи у сврставању и тражењу чланка, а које се штампају уз апстракт. При томе, треба користити изразе из „Медицинских предметних назива“ (*Medical Subject Headings - MeSH*), наведених у „Индексу медикусу“ (*Index Medicus*); ако изрази из тог списка нису погодни могу се користити постојећи.

Увод

У уводу се саопштавају циљ чланка и разуман садржај студије или испитивања. Излаже се само стриктно одређено саопштење, али се не укључују подаци или закључци из приказаног рада.

Методи

Јасно описати начин избора предмета испитивања или експерименталног материјала (болесници или лабораторијске животиње, укључујући контролне). Навести године, пол и друге важне карактеристике испитаника. Због тога што повезаност таквих варијабли, као што су године, пол, раса, с темом која се обрађује није увек сасвим јасна, а ако их користе, аутори треба да их изричито објасне. Основни принцип треба да буде јасноћа, како и зашто се студија изводи на конкретан начин. На пример, аутори треба да објасне зашто су само особе одређених година укључене или зашто су жене искључене. Аутори треба да избегавају називе као што су „раса“, који нема прецизно значење, и да користе алтернативни опис као што је „етничка група“ или „етничност“. Аутори треба да тачно спецификују шта опис значи и да кажу како су подаци добијени (на пример, који је интервал контролних испитивања или прегледа, да ли су податке сами добили или их је дао неко други и сл.).

Треба навести методе, уређаје (навести име произвођача и адресу у загради), поступке, довољно детаљно да би омогућили да се испитивања понове. Навести податке из литературе о коришћеним методама, укључујући статистичке методе (види даље); навести референције и кратке описе метода који су

публиковани али су мање познати; описати нове или битно модификоване методе, навести разлоге њиховог коришћења и њихове евентуалне ограничености. Навести прецизно све лекове и хемикалије који су коришћени, укључујући генеричка имена, дозе и начин примене.

Извештај рандомизованих клиничких пројеката треба да представља информацију о свим главним елементима студије, укључујући протокол (популацију у студији, интервенције или излагања, исход и објашњења статистичких анализа), спецификацију интервенције (метод рандомизације, прикривање, поделе третираних група) и методе маскирања (слепо).

Аутори који подносе рукописе на рецензију треба да укључе поглавље у коме су описани методи коришћени у локацији, избору, издавању и синтези података. Ове методе треба сумирати у апстракт.

Етика

Ако се експерименти у раду врше на људима, навести да ли су коришћени поступци у сагласности с етичким стандардима одговарајућих (институтских или регионалних) комитета за огледе на људима и с Хелсиншком декларацијом из 1975. и ревидираној 1983. Не треба користити имена болесника, иницијале или бројеве историја болести, нарочито у илустрацијама. Када се рад односи на експерименте на животињама, обавезно је навести да ли су поштоване препоруке институтског или националног истраживачког савета или неког националног закона о заштити и коришћењу лабораторијских животиња.

Статистика

Описати статистичке методе с довољно детаља да би искусни читалац био у могућности да на основу изворних података провери саопштене резултате. Ако је могуће, проценити налазе и приказати их с одговарајућим индикаторима мерних грешака или непоузданости (као интервал поверења). Избегавати ослањање само на тестирање статистичке хипотезе, као што је величина P , која може подбацити у пружању важних квантитативних информација. Продискутовати прихватљивост огледних субјеката. Навести детаље о њиховом неусмереном одабирању. Описати методе слепих проба и њихове резултате. Навести компликације поступка. Навести број испитаних особа, животиња. Навести губитак током посматрања (као што је одустајање од клиничког испитивања). Референтне податке о начину испитивања и статистичке методе навести, кад је то могуће, из стандардних књига (с назначеним страницама), а не из чланка у којем се првобитно наводе. Тачно навести коришћени општеприхваћени компјутерски програм.

Опште описивање метода унети у одељак Методи. Када су подаци сумирани у одељку Резултати, спецификовати статистичке методе коришћене у анализи. Ограничити табеле и слике само на оне које су потребне да објасне аргументе у чланку и допринесу подршци. Користити графиконе као алтернативу табелама које имају више ставки; не понављати податке и у графиконима и у табелама. Избегавати не-

стручну употребу техничких израза из статистике, као „рандом“ (који подразумева случајни избор), „нормалан“, „значајан“, „корелација“ и „узорак“. Дефинисати статистичке изразе, скраћенице и главне симболе.

Резултати

Резултате треба презентовати логичким редоследом у тексту, табелама и илустрацијама. Не понављати у тексту све податке приказане у табелама или у илустрацијама; обухватити и резимирати само значајна посматрања.

Дискусија

Истаћи нове и важне аспекте студије и закључке који се из њих изводе. Не понављати детаљно податке или други материјал који је наведен у Уводу или у одељку Резултати. У одељак Дискусија унети значај налаза и њихове границе, укључујући значај за будућа истраживања.

Повезати закључке с циљем студије, али избежавати неквалификоване тврдње и закључке које подаци у потпуности не подржавају. Посебно, аутори треба да избегавају тврдње о економском приходу и цени, уколико рад укључује економске податке и анализе. Избегавати изјаве о првенству, као и алузије да рад није одговарајући економском доприносу и цени, осим ако су у чланак укључени економски подаци и анализе. Не треба захтевати право на приоритет, алудирајући на рад који није комплетиран. Нове хипотезе изнети ако су потврђене, али их јасно означити као такве. Могу се унети препоруке, ако су одговарајуће.

Захвалнице

Навести све оне који су допринели раду а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују чисто техничку помоћ, помоћ у писању или шефовство у одељењу које обезбеђује само општу подршку. Финансијска и материјална помоћ треба такође да буде призната.

Групе особа које су материјално допринеле раду, али чији допринос не оправдава ауторство, могу бити наведене у поглављу као „клинички истраживачи“ или „партиципирајући истраживачи“, а њихову функцију или допринос треба описати; нпр. „научни саветник“, „критички рецензирао предлог студије“, „сакупио податке“ или „обезбедио и бринуо се о болесницима који су укључени у студију“.

Због тога што читаоци могу изводити своје претпоставке о њиховом учешћу у добијању података и закључака, све особе морају дати писмену дозволу да би биле наведене у Захвалници.

Референције

Референције треба нумерисати редоследом којим су први пут наведене у тексту. Идентификовати референције у тексту, табеле и легенде арапским бројевима у заградама. Референције цитиране само у легендама табела или слика треба нумерисати у складу с редоследом наведеним у првој идентификацији у тексту посебне табеле или слике.

Користити начин доленаведеног примера, који је заснован на форматима који користе NLM и *Index Medicus*. Наслове часописа скраћивати према начину који користи „Индекс медикус“. Консултовати листу часописа индексираних у „Индексу медикусу“, која се публикује годишње као посебно издање библиотеке, као и листу у јануарском издању „Индекса медикуса“. Листа се такође може добити преко вебсајта библиотеке (<http://www.nlm.nih.gov>).

Избегавати коришћење апстракта као референције. Референције чланака који су примљени али нису још штампани треба означити као „у штампи“ или „предстојећи“; аутори треба да добију писмену дозволу да би цитирали такав рад, као и потврду да је рад прихваћен за публикавање. Информације из поднесеног рукописа, али још неприхваћеног, треба цитирати у тексту као „необјављену опсервацију“, с писаном дозволом извора.

Избегавати цитирање „лично саопштење“ ако не даје битне информације које нису доступне јавном извору, у ком случају име особе и податак саопштења треба у тексту цитирати у заградама. За научне чланке, аутори треба да добију од извора саопштења писану дозволу и потврду тачности.

Аутор(и) морају верификовати референције према оригиналним документима.

Стил Једнообразних захтева (Ванкуверски стил) је заснован на стандардном стилу ANSI, адаптираном према NLM за њихову базу података. Напомене су додате тамо где се стил разликује од стила који се користи у NLM.

Чланци у часопису

1. Стандардни чланак часописа

Навести првих 6 аутора; следи: *et al.*

(Напомена: NLM – *National Library of Medicine*, сада наводи листу до 25 аутора; ако их има више од 25, NLM наводи прва 24 имена, затим последњег аутора и онда *et al.*)

Vega KJ, Pina I, Kresevisky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124(11):980-3.

Као опција: ако часопис има континуисану пагинацију у целом волумену (као што већина часописа има), месец и број се могу изоставити.

(Напомена: због доследности коришћена опција је пример у Једнообразним захтевима. NLM не користи ову опцију.)

Vega KJ, Pina I, Kresevisky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Више од 6 аутора:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, *et al.* Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl; 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

2. Организација као аутор

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1966;164:282-4.

3. Нису наведени аутори

Cancer in South Africa [editorial]. S Afr Med J 1994;84:15.

4. Чланак није на енглеском језику

(Напомена: NLM преводи наслов на енглески, прилаже превод квадратно ограђен и додаје скраћенице и језичку ознаку.)

Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar seneruptur hostidligere frisk kvinne, Tidskr Nor Laegeforen 1996;116:41-2.

5. Волумен са сујелементом

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

6. Свека са сујелементом

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reaction to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

7. Волумен с делом (part)

Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6.

8. Свека с делом (part)

Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap laceration of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994;107(986 Pt 1):377-8.

9. Издање без волумена

Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995;(320):110-4.

10. Нема ни (редовног) издања ни волумена

Browell DA, Lennard W. Immunologic status of the cancer patient and the effect of blood transfusion on anti-tumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Пагинација римским бројевима

Fisher GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995 Apr;9(2):xi-xii.

12. Тит чланка наведен према употреби

Enzesberger W, Fisher PA. Metronome in Parkinson's disease (letter). *Lancet* 1996;347:1337. Clement J, De Bock R. Hematological complications hantavirus nephropathy (HVN) [апстракт]. *Kidney Int* 1992;42:1285.

13. Чланак који садржи скраћене делове

Caarey CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [скратио чланак] retraction of Gary CE, Schwarzman AL, Rise ML, Seyfried TN. In: *Nat Genet* 1994;6:426-31]. *Nat. Genet* 1995;11:104.

14. Скраћен чланак

Liou GL, Wang M, Matragoon S. Precious IRBP gene expression during mouse development [скраћен у retracted in Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:3127]. Invest Ophthalmol Vis Sci 1994;35:1083-8.

15. Објављен чланак с грешком

Hamlin JA, Kahn AM. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in West J Med 1995;162:278]. West J Med 1995;162:28-31.

Књиће и груће монографије

(Напомена: претходни Ванкуверски стил је неправилно стављао запете, а не тачку и запету између назива издавача и датума.)

16. Аутор је особа (особе)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

17. Уредник(ци), састављач(и) (компилиатори) као аутор(и)

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

18. Организација као аутор и издавач

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medical program. Washington: The Institute;1992.

19. Појавље у књизи

(Напомена: претходни Ванкуверски стил стављао је две тачке уместо р пре пагинације.) Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. Саопштења (proceedings) са саопштења

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology;1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. Чланци с конференција

Bengtssons S, Salheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KG, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

22. Научна или техничка саопштења

Издања агенција фондација/спонзора: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspection; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860. Issued by performing agency:

Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press;1955. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by Agency for Health Care Policy and Research.

23. Дисертација

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

24. Патенти

Larsen CE, Trip R, Johnson CR, inventors; Novoste Corporation, assignae. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Други објављени материјали

25. Новински чланци

Lee G. Hospitalisations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21;Sect. A:3(col. 5).

26. Аудиовизуелни материјал

HIV/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. Правни материјал

Јавно право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Неодређена наредба:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс федералних прописа:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.527 (1995).

Саслушање:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms: Hearings Before the Subcomm on Human Resources and Intergovernmental Relations on the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. Мапа

North Carolina.Tuberculosis rates per 100,000 population,1990 /demographic map/. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology;1991.

29. Библија

The Holy Bible. King James version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-8.

30. Речник и сличне референције

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. Материјали класике

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13-16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Непубликовани материјал

32. У шtamпи

(Напомена: НЛМ радије користи „предстојећи“ /„forthcoming“, јер сви чланци неће бити штампани.) Leshner AL. *Molecular mechanisms of cocaine addiction*. N Engl J Med. In press 1996.

Електронски материјал

33. Чланак у часопису електронског формата

Morse SS. *Factors in the emergence of infectious diseases*. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

34. Монографија у електронском формату

CDI, *clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]*. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. Компјутерски фајл

Hemodynamics III *the ups and downs of hemodynamics [computer program]*. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Табеле

Откупати или штампати сваку табелу с двоструким проредом, на посебном листу папира. Не треба слати табеле у облику фотографије. Табеле обележити арапским бројкама у низу и по редоследу како се први пут појављују у тексту и за сваку навести кратак наслов. Сваки стубац означити кратким заглављем или скраћеницом. Објашњење (легенду) ставити у фусноту, не на врх. Објаснити у фусноти све нестандартне скраћенице које се користе у табели. За обележавање фусноте користити симболе.

Назначити статистичке варијације, као што су стандардна девијација и средња стандардна грешка.

Не одвајати линијама колоне или редове.

Проверити да ли је свака табела наведена у тексту.

Ако се користе мерни подаци других извора, објављених или необјављених, приложити дозволу и захвалницу.

Коришћење сувише много табела у односу на дужину текста може створити тешкоће при уређивању страница (при прелому). Прегледати упутства часописа коме се планира подношење чланка ради процене колико се табела на хиљаду речи текста може користити.

Издавач, прихватајући чланак за штампу, може предложити да се додатне табеле, које садрже значајну подршку подацима али су сувишне за публикавање, депонују у архивски сервис, као што је Национална помоћна издавачка служба у USA (*National Auxiliary Publication Service – NAPS*) или да их стави на располагање аутору. У том случају треба направити посебан уговор који се прикључује тексту. Такве табеле треба приложити ради разматрања.

Илустрације (слике)

Приложити потребан број комплетних сетова слика. Сlike треба професионално цртати и фотографиса-

ти; слова цртана слободном руком или куцана писаћом машином нису прихватљива. Уместо оригиналних цртежа, рендгенског филма и другог материјала приложити оштре, глатке, црно-беле фотографије, обично 127 × 173 mm (5 × 7 инча), али не веће од 203 × 254 mm (8 × 10 инча). Слова, бројке и симболи треба да буду јасни и довољне величине да, када се смање за публикацију, буду читљиви. Наслови и детаљна објашњења припадају легенди илустрација, а не налазе се уз саме илустрације.

Свака слика треба да има налепницу на полећини на којој су исписани број слике, ауторово име и означен горњи део слике. Не треба писати на полећини слике или грепсти или је оштетити спајалицом. Слика се не сме пресавијати нити лепити на картон.

На микрофотографији треба да буде приказан размерник. Симболи, стрелице или слова, коришћени у микрофотографији, треба да буду у контрасту с позадином.

Ако се на фотографији налазе личности, слика мора бити таква да се особе не могу препознати, или треба приложити писану дозволу за коришћење фотографије (види: Заштита права болесника).

Сlike треба обележити бројкама у низу оним редом како се наводе у тексту. Ако су слике биле објављене, треба се захвалити власнику и приложити писану дозволу власника права на репродукцију да би се слика објавила. Дозвола је потребна без обзира на ауторско право или издавача, осим за документе од општег (јавног) домена.

За илустрације у боји информисати се да ли часопис захтева колор-негативе, дијапозитиве или слике у боји. Уреднику може бити од користи пратећи обележени цртеж који указује на регион који треба репродуковати. Неки часописи публикују илустрације у колору само ако аутор сноси трошкове.

Легенде за илустрације

Откупати или одштампати легенде за илустрације на посебној страници, нумерисаној арапским бројем. Ако се симболи, стрелице, бројеви или слова користе у обележавању делова илустрације, треба их у легенди назначити и објаснити. За микрофотографије треба објаснити мерну скалу (размерник) и навести коришћени метод бојења.

Јединице мера

Дужину, висину, тежину и волумен треба изражавати у метричким јединицама (метар, килограм, литар) или њиховим деловима.

Температуру изражавати у степенима Целзијуса. Притисак крви приказивати у милиметрима живиног стуба (mm Hg).

Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења треба наводити у метричком систему, према Интернационалном систему јединица (SI). Уредници могу захтевати да аутор пре објављивања публикације дода алтернативне јединице.

Скраћенице и симболи

Користити само стандардне скраћенице. Избегавати скраћенице у наслову или апстракту. За сваку скраћеницу пун термин треба навести при првом навођењу у тексту, сем ако то није стандардна јединица мере.

СЛАЊЕ РУКОПИСА ЧАСОПИСУ

Слати одговарајући број копија рукописа у коверти од чвршћег папира, с приложеним копијама и сликама у картону, ако је потребно, да би се спречило савијање фотографија. Ставити фотографије и дијапозитиве у посебне коверте.

Рукопис треба слати с писмом које су потписали сви аутори. Оно мора да садржи: 1) информацију о претходном штампању или понављању публикације или подношењу на другом месту неког дела рада који је као такав раније дефинисан у овом документу;

2) потврду о финансијском или другом односу који би могао довести до конфликта интереса (види даље); 3) изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства, као што је већ наведено у овом документу, и да сваки аутор верује да рукопис представља поштен рад; и 4) име, адресу и број телефона аутора који је одговоран за везу и кореспонденцију с другим ауторима за ревизију и завршно сређивање рада. У писму треба да буде наведена свака додатна информација која може користити уреднику, као што су врста чланка у часопису коме се рукопис доставља и да ли ће аутори прихватити цену репродуковања илустрација у боји.

Уз рукопис треба доставити копије свих дозвола за репродуковање објављеног материјала, употребе илустрација или објављених информација о познатим људима, или именовања људи за њихов допринос.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 130

JULY-AUGUST 2002

NUMBER 7-8

CONTENTS

ARTICLES

- D. Ursulovitsh, LJ. Janoshevitsh, S. Janoshevitsh
CHRONIC RHINITIS - EFFECTS OF LOCAL CORTICOSTEROIDS ON EOSINOPHILS 246
- V. Shulovitsh, A. Ljubitsh
MEDICAL AND SOCIAL FACTORS INFLUENCING REPRODUCTION IN SERBIA 250
- N. Bankovitsh-Calitsh, M. R. Ogborn, E. Nitschmann
THE EFFECT OF LOW PROTEIN DIET, SOY PROTEIN DIET AND DIETARY FLAX SEED
SUPPLEMENTATION ON RENAL HISTOLOGY, ORGANIC ANION AND OSMOLYTE CONTENT
AND EXCRETION AND FATTY ACID STATUS IN RAT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE 257

COMMUNICATIONS

- Z. Ranchitsh, Dj. Radak, D. Stojanovitsh
EARLY DETECTION OF ASYMPTOMATIC CAROTID DISEASE IN PATIENTS
WITH ARTERIOSCLEROTIC OCCLUSIVE DISEASE OF THE LOWER EXTREMITIES 263

CASE REPORT

- B. Ivanovitsh-Krstitsh, D. Kalimanovska-Oshtritsh, B. Vujisitsh-Teshitsh,
D. Jovanovitsh, A. Diklitsh, D. Cvetkovitsh-Matitsh
CERVICOMEDIASTINAL TUBERCULOUS LYMPHADENITIS 269
- R. Cholovitsh, N. Grubor, M. Micev, M. Stojkovitsh
INFLAMMATORY PSEUDOTUMOUR OF THE LIVER 273
- N. Vojvoditsh, D. Sokitsh, S. Jankovitsh, L. Rasulitsh
CONCUSSIVE CONVULSIONS AS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF POSTTRAUMATIC EPILEPSY 277

HISTORY OF MEDICINE

- Lj. Markovitsh, M. Krstitsh, D. Pantovitsh, B. Pavlovitsh, V. Zhizhitsh
THE CONCEPT OF PETAR RADOVIC OF TRANSPLANTATION
OF FERTILIZED OVUM IN HUMAN REPRODUCTION 292