



# СРПСКИ АРХИВ

## ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 131.

МАЈ-ЈУН 2003.

СВЕСКА 5-6

### САДРЖАЈ

#### РАДОВИ

- Драган Ј. Милић, Миљко А. Пејић, Данило М. Стојиљковић,  
Александар Д. Караниколић, Саша С. Живић, Александар М. Вишњић  
КОАГУЛАЦИОНИ СТАТУС КОД БОЛЕСНИКА СА ТРОМБОЗОМ  
ДУБОКИХ ВЕНА ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА ..... 201
- Димитра Калимановска-Оштрић, Бранислава Ивановић,  
Владимир Оштрић, Весна Кнежевић, Весна Стојанов, Драган Симић  
„FLASH” ЕДЕМ ПЛУЋА КАО КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА  
РЕНОВАСКУЛАРНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ ..... 208
- Дијана Јовановић, Павле Крстивојевић, Ивана Обрадовић,  
Весна Ђурђевић, Радмила Благојевић-Лазих, Љубица Ђукановић  
ЦИСТАТИН С КАО МЕРА ЈАЧИНЕ  
ГЛОМЕРУЛСКЕ ФИЛТРАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА СА  
ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ ..... 211
- Драгослав Башић, Јован Хаџи-Ђокић, Драго Милутиновић,  
Милан Ђокић  
ВАСКУЛАРНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ПОСЛЕ  
ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ БУБРЕГА ..... 215
- Снежана Јешић, Владимир Нешић, Владимир Ђорђевић  
КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ РЕТРАКЦИОНОГ ЦЕПА БУБНЕ ОПНЕ .. 221
- Ивана Голубичић, Јелена Бокун, Марина Никитовић,  
Јасмина Младеновић, Милан Сарић, Зоран Бекић  
КРАНИОСПИНАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА У КОМБИНОВАНОМ  
ЛЕЧЕЊУ МЕДУЛОБЛАСТОМА ДЕЦЕ И ОМЛАДИНЕ ..... 226
- Весна Маленковић, Сава Зорић, Томислав Ранђеловић  
ПРЕДНОСТИ ПРИМЕНЕ КОМБИНОВАНЕ СПИНАЛНЕ,  
ЕПИДУРАЛНЕ И ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ У ОДНОСУ НА ОПШТУ  
АНЕСТЕЗИЈУ У АБДОМИНАЛНОЈ ХИРУРГИЈИ ..... 232
- Сандра Шипетић, Христина Влајинац, Никола Коцев,  
Слободан Радмановић  
НЕКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И НАВИКЕ РОДИТЕЉА ДЕЦЕ  
СА ИНСУЛИН-ЗАВИСНИМ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ ..... 238
- Слободан Николић, Јелена Мицић, Слободан Савић, Милан Гајић  
ФАКТОРИ КОЈИ БИ МОГЛИ ДА УТИЧУ НА ТЕЖИНУ  
ПОСТТРАУМАТСКЕ МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ ПЛУЋА  
– ПРОСПЕКТИВНА ХИСТОЛОГИЈСКА СТУДИЈА – ..... 244

#### ПРИКАЗИ

- Миомира Ивовић, Биљана Радојковић, Зорана Пенезић,  
Мирјана Стојковић, Милина Танчић, Светлана Вујовић,  
Андрија Богдановић, Милка Дрезгић  
АГРАНУЛОЦИТОЗА И АКУТНИ КОРОНАРНИ СИНДРОМ  
У АПАТИЧНОЈ ХИПЕРТИРЕОЗИ ..... 249
- Амира Пецо-Антић, Зоран Крстић, Живко Борић, Драган Сагић,  
Мирјана Костић, Олга Јовановић, Дивна Крушчић, Бранкица  
Спасојевић, Душан Париповић  
РЕНОВАСКУЛАРНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КОД ДЕЦЕ СА  
НЕУРОФИБРОМАТОЗОМ ТИП 1 ..... 254
- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Наташа Чоловић,  
Вера Тодоровић, Милена Ђосић-Мицев  
ДВА СЛУЧАЈА ПОЛИПЕПТИДНОГ ТУМОРА  
ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА ОД КОЈИХ ЈЕ ЈЕДАН С ЦЕНТРАЛНОМ  
ШУПЉИНОМ КОЈА ЈЕ ФИСТУЛИЗИРАЛА У ДУОДЕНУМ ..... 259

#### ПРИКАЗИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Звездана Ж. Којић  
ОГЛЕДНЕ ЖИВОТИЊЕ У ИЗУЧАВАЊУ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ .... 266
- Ђорђе Ђулафић, Виолета Ђулафић-Војиновић, Рада Јешић  
ЕПОПРОСТЕНОЛ У ТЕРАПИЈИ ПОРТНОПЛУЋНЕ  
ХИПЕРТЕНЗИЈЕ ..... 271
- Милица Нешовић, Нада Костић, Маја М. Милошевић,  
Светлана Јелић  
АУТОИМУНИ ПРОЦЕСИ У БОЛЕСТИМА  
ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ ..... 275

#### ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

- Владимир Пешић, Будимир Павловић  
ЛЕКАРИ УТЕМЕЉИВАЧИ ДЕЧЈЕ ПУЛМОЛОГИЈЕ У СРБИЈИ ... 280

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање Српског архива током 2003. године помогло је Министарство здравља Републике Србије  
Београд, Србија





# СРПСКИ АРХИВ

## ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 131.

МАЈ-ЈУН 2003.

СВЕСКА 5-6

### ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

### MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSI

curante

ejusdem societatis sodali secretario

Professore Dre 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

*В. г. главној и одговорној уредника:*  
Војислав Н. Перишић

*Помоћници главној и одговорној уредника:*  
Љубица Божиновић, Славица Жижић-Борјановић

#### *Чланови Уређивачкој одбора:*

Бела Балинт, Зоран Вукашиновић, Слободан Голубовић,  
Бранислав Голднер, Славољуб Живковић, Љиљана  
Јаношевић, Крста Јовановић, Небојша Лалић, Мирјана  
Лапчевић, Зоран Мармут, Иван Миловић, Владимир  
Пауновић, Милорад Павловић, Мирослава Первулов,  
Недељко Радловић, Арсен Ристић, Миодраг Чолић,  
Милица Чоловић, Радоје Чоловић

*Лектор за српски језик:*  
Исидора Илић

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

*Председник:* проф. др Зоран Иванковић

*Председник Издавачкој савеша:* проф. др Драгољуб Манојловић

*Уредништво и администрација:* 11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19, телефон 011/3245-149

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

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

*Текући рачун:* Српско лекарско друштво, Београд, бр. 205-8041-21

*Поштански број:* бр. 838

*Припрема за штампу:* Графема, д.о.о., Паунова 79, 11000 Београд

*Штампа:* Панграф, Станка Пауновића 49, 11000 Београд

# УПУТСТВА САРАДНИЦИМА

“Српски архив за целокупно лекарство” је часопис Српског лекарског друштва, које је установљено 1872. године, у којем се објављују радови чланова Српског лекарског друштва, претплатника часописа и чланова других друштава медицинских и сродних струка.

Часопис објављује радове, саопштења, приказе болесника, прегледе из литературе, дописе за праксу, чланке из историје медицине из свих области медицинске науке који претходно нису објављени, као и извештаје с конгреса и стручних састанака, стручне и сталешке вести, приказе књига и дописе за рубрику “У спомен” (*In memoriam*).

Приспели рукопис уређивачки одбор упућује рецензентима ради стручне процене. Уколико рецензент предложи измене или допуне, копија рецензије се доставља аутору да донесе коначну одлуку.

Чланци се не хоноришу, а радови се не враћају.

Часопис се штампа на српском језику, ћирилицом, са скраћеним садржајима преведеним на енглески језик.

## ОПШТА УПУТСТВА

Рукопис чланка и сви прилози куцају се на једној страници беле бездрвне хартије формата А4 и искључиво са два прореда. На страници се куца до 30 редова а ред би требало да садржи не више од 70 карактера (2.000 карактера по страници). Странице се обележавају редом, почев од насловне стране. Подаци о коришћеној литератури у тексту означавају се арапским бројевима у угластим заградама (нпр. [1, 2]), и то оним редоследом којим се појављују у тексту.

Рукопис се припрема према предлогу упутства *International Committee of Medical Journals Editors* у чланку “*Uniform requirement for manuscripts submitted to biomedical journals*”, који је објављен у часопису “*Ann Intern Med*” 1988, 106:258-65 и WAME из октобра 2001. (последња верзија), у преводу штампаном у часопису “*Srp Arh Celok Lek*” 1999, 127 (1-2):89-99 и 2002, 130 (7-8):293 (посебан отисак).

**Насловна сјрана.** На посебној, првој страници рукописа треба навести следеће:

- назив (наслов) чланка без скраћеница,
- пуна имена и презимена аутора индексирана бројевима,
- називе установа у којима аутори раде, и то редоследом који одговара индексираним бројевима аутора,
- изворе помоћи у облику поклона, опреме, лекова и друго.

На дну странице откуцати име и презиме, контакт-адресу, број телефона и *e-mail* адресу макар једног од аутора ради кореспонденције.

**Ауторство.** Све особе које су наведене као аутори рукописа треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за одговарајући део текста. Ауторство се заснива само на:

- битном доприносу концепцији и изгледу рукописа, добијању резултата или анализи и тумачењу резултата,
- планирању рукописа или његовој критичкој ревизији од знатног интелектуалног садржаја,
- у завршном дотеривању верзије рукописа који се припрема за штампање.

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно (видети део *Слање рукописа*).

Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство.

Сви други који су допринели раду а који нису аутори рукописа требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак (видети део *Слање рукописа*).

**Крајак садржаја и кључне речи.** На посебној страници, уз рад, саопштење, приказ болесника, допис из историје медицине или чланак за праксу, треба приложити кратак садржај до 15 редака. У њему треба навести битне чињенице, кратак приказ проблема, сврху и методе рада, као и главне резултате (ако је могуће, навести бројке).

На крају, побројити кључне речи (од две до пет) које омогућују брзу идентификацију и класификацију садржаја чланака.

**Превод на енглески језик.** На посебним страницама откуцати на енглеском језику наслов рада, имена и презимена аутора, називе установа и места, која такође треба превести на енглески језик.

За радове, саопштења и приказе болесника приложити кратак садржај или превод скраћеног чланка (синопис) на две куцане странице. Такође превести целокупни српски текст у табелама, на сликама, графиконима и свим илустрацијама (текст у њима, потписе и легенду).

Рад се састоји из увода, циља рада, материјала, метода рада, резултата, дискусије и списка литературе. Приказ болесника садржи увод, приказ болесника, дискусију и списак литературе.

**Текст рукописа.** Чланак писати кратко и јасно. У том циљу, ваљало би консултовати се са стручњаком за језик. Скраћенице користити само када је неопходно, и то за веома дугачке називе хемијских једињења, односно називе који су као скраћенице већ препознатљиви. За сваку скраћеницу пун термин треба навести при првом навођењу у тексту, сем ако није стандардна јединица мере. Користити мере метричког система, концентрације у молима, а за лекове искључиво генеричка имена; уређаји се означавају трговачким називима, а име и место произвођача треба навести у заградама.

**Обим рукописа.** Кратак садржај, текст рада, табеле, илустрације, графикони, схеме, превод на енглески језик, списак литературе, све заједно може износити за рад, саопштење и преглед из литературе до 10 куцаних страница, за приказ болесника и допис из историје медицине до осам страница, а за допис за праксу до четири куцане странице; за остале рубрике до две странице.

**Табеле.** Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту. Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди табеле. У једну табелу унети текст на српском и текст на енглеском језику (никако не правити две табеле са два језика!). Табеле радити искључиво у програмском пакету *Word*, без цртања линија, само са текстом и бројевима. Сваку табелу откуцати са двоструким проредом на посебном листу папира.

**Слике.** Доставити оригинални примерак фотографије у два примерка у коверти (не фотокопије и не скениране). Свака слика на полећини треба да има налепницу на којој се мора написати редни број слике, ауторово презиме и означити стрелицом горњи део слике. Не писати на полећини слике нити је кचितи спајалицом. Такође је не треба пресавијати.

**Цртежи, схеме.** Морају бити урађени тушем, на белој хартији или паус-папиру у једном примерку и две копије. Текст на цртежу треба да буде на српском и енглеском језику, написан читко, штампаним словима.

**Графикони.** Графиконе радити искључиво у програмском пакету *Excel* и обавезно доставити пратеће вредности распоређене по ћелијама.

**Захвалница.** Навести имена свих оних који су на било који начин допринели стварању рада, али ипак не испуњавају мерила за ауторство. То могу да буду особе које обезбеђују техничку помоћ у писању или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и друге материјалне помоћи такође би требало да буду признате.

**Списак литературе.** Референце се наводе редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 20, изузев у прегледном чланку, у којем је дозвољено да их буде до 30.

Подаци из коришћене литературе наводе се према “*Index Medicus*.” Наслове часописа скраћивати такође према начину који користи “*Index Medicus*.”

Избежавати коришћење апстракта као референце.

**Слање рукописа.** Рукопис откуцан латиницом (тип слова: *Times New Roman* – српска тастатура, величина слова: 12 pt) са двоструким проредом и одштампан рачунарским ласерским штампачем, две фотокопије и дискету или CD са снимљеним текстом послати поштом (препоручено!) на адресу: *Уредништво “Српског архива”, ул. Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд.*

**Пројрајно исмо.** Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи:

- изјаву да рад претходно није публикован, односно да није поднет ни једном другом часопису за публикавање и
- изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства (видети део *Ауторство*).

Такође је потребно доставити копије свих дозвола за репродуковање објављених материјала, употребу илустрација и објављивање информација о познатим људима или именовање људи који су допринели изradi рада.

**Доказ о ујлаши чланарине за СЛД и претшлалше на часопис “Српски архив”.** Да би рад био објављен у часопису “Српски архив за целокупно лекарство”, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва, односно претплатници на часопис. Зато приликом предаје рада треба доставити фотокопије уплатница за чланарину и претплату за текућу годину као доказ о уплатама. Бројеви жиро-рачуна се могу добити у служби рачуноводства СЛД, односно у Уредништву “Српског архива”.

САДРЖАЈ

|                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| РАДОВИ                                                                                                                                                                                                                                |     |
| Драган Ј. Миљић, Миљко А. Пејић, Данило М. Стојиљковић, Александар Д. Караниколић, Саша С. Живић, Александар М. Вишњић<br>КОАГУЛАЦИОНИ СТАТУС КОД БОЛЕСНИКА СА ТРОМБОЗОМ ДУБОКИХ ВЕНА ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА .....                        | 201 |
| Димитра Калимановска-Оштрић, Бранислава Ивановић, Владимир Оштрић, Весна Кнежевић, Весна Стојанов, Драган Симић<br>„FLASH” ЕДЕМ ПЛУЋА КАО КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА РЕНОВАСКУЛАРНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ .....                                    | 208 |
| Дијана Јовановић, Павле Крстивојевић, Ивана Обрадовић, Весна Ђурђевић, Радмила Благојевић-Лазић, Љубица Ђукановић<br>ЦИСТАТИН С КАО МЕРА ЈАЧИНЕ ГЛОМЕРУЛСКЕ ФИЛТРАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА СА ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ .....               | 211 |
| Драгослав Башић, Јован Хаџи-Ђокић, Драго Милутиновић, Милан Ђокић<br>ВАСКУЛАРНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ БУБРЕГА .....                                                                                                      | 215 |
| Снежана Јешић, Владимир Нешић, Владимир Ђорђевић<br>КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ РЕТРАКЦИОНОГ ЦЕПА БУБНЕ ОПНЕ .....                                                                                                                                | 221 |
| Ивана Голубичић, Јелена Бокун, Марина Никитовић, Јасмина Младеновић, Милан Сарић, Зоран Бекић<br>КРАНИОСПИНАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА У КОМБИНОВАНОМ ЛЕЧЕЊУ МЕДУЛОБЛАСТОМА ДЕЦЕ И ОМЛАДИНЕ .....                                              | 226 |
| Весна Маленковић, Сава Зорић, Томислав Ранђеловић<br>ПРЕДНОСТИ ПРИМЕНЕ КОМБИНОВАНЕ СПИНАЛНЕ, ЕПИДУРАЛНЕ И ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ У ОДНОСУ НА<br>ОПШТУ АНЕСТЕЗИЈУ У АБДОМИНАЛНОЈ ХИРУРГИЈИ. ....                                             | 232 |
| Сандра Шипетић, Христина Влајинац, Никола Коцев, Слободан Радмановић<br>НЕКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И НАВИКЕ РОДИТЕЉА ДЕЦЕ СА ИНСУЛИН-ЗАВИСНИМ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ .....                                                                      | 238 |
| Слободан Николић, Јелена Мићић, Слободан Савић, Милан Гајић<br>ФАКТОРИ КОЈИ БИ МОГЛИ ДА УТИЧУ НА ТЕЖИНУ ПОСТТРАУМАТСКЕ МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ ПЛУЋА<br>– ПРОСПЕКТИВНА ХИСТОЛОГИЈСКА СТУДИЈА – .....                                           | 244 |
| ПРИКАЗИ                                                                                                                                                                                                                               |     |
| Миомира Ивовић, Биљана Радојковић, Зорана Пенезић, Мирјана Стојковић, Милина Танчић, Светлана Вујовић,<br>Андрија Богдановић, Милка Дрезгић<br>АГРАНУЛОЦИТОЗА И АКУТНИ КОРОНАРНИ СИНДРОМ У АПАТИЧНОЈ ХИПЕРТИРЕОЗИ .....               | 249 |
| Амира Пецо-Антић, Зоран Крстић, Живко Борић, Драган Сагић, Мирјана Костић, Олга Јовановић, Дивна Крушчић,<br>Бранкица Спасојевић, Душан Париповић<br>РЕНОВАСКУЛАРНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КОД ДЕЦЕ СА НЕУРОФИБРОМАТОЗОМ ТИП 1 .....            | 254 |
| Радоје Чоловић, Никица Грубор, Марјан Мицев, Наташа Чоловић, Вера Тодоровић, Милена Ђосић-Мицев<br>ДВА СЛУЧАЈА ПОЛИПЕПТИДНОГ ТУМОРА ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА ОД КОЈИХ ЈЕ ЈЕДАН С ЦЕНТРАЛНОМ ШУПЉИНОМ<br>КОЈА ЈЕ ФИСТУЛИЗИРАЛА У ДУОДЕНУМ ..... | 259 |
| ПРИКАЗИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ                                                                                                                                                                                                                 |     |
| Звездана Ж. Којић<br>ОГЛЕДНЕ ЖИВОТИЊЕ У ИЗУЧАВАЊУ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ .....                                                                                                                                                                 | 266 |
| Ђорђе Ђулафић, Виолета Ђулафић-Војиновић, Рада Јешић<br>ЕПОПРОСТЕНОЛ У ТЕРАПИЈИ ПОРТНОПЛУЋНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ .....                                                                                                                       | 271 |
| Милица Нешовић, Нада Костић, Маја М. Милошевић, Светлана Јелић<br>АУТОИМУНИ ПРОЦЕСИ У БОЛЕСТИМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ .....                                                                                                                 | 275 |
| ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ                                                                                                                                                                                                                  |     |
| Владимир Пешић, Будимир Павловић<br>ЛЕКАРИ УТЕМЕЉИВАЧИ ДЕЧЈЕ ПУЛМОЛОГИЈЕ У СРБИЈИ .....                                                                                                                                               | 280 |

CONTENTS

ARTICLES

Ljiljana Pavlica, Nada Pejnović, Nada Drašković  
CELL-MEDIATED IMMUNE RESPONSE OF SYNOVIAL FLUID LYMPHOCYTES  
TO UREAPLASMA ANTIGEN IN REITER'S SYNDROME ..... 288

Gordana Basta-Jovanović, Radovan Bogdanović, Sanja Radojević, Vida Nešić  
IgA NEPHROPATHY: CLINICAL-MORPHOLOGIC CORRELATION ..... 293

Maja Ivković, Aleksandar Damjanović, Vladimir R. Paunović  
NEURODEVELOPMENTAL CORRELATES IN SCHIZOPHRENIA ..... 299

Iris Pejčić, Amira Peco-Antić, Ida Jovanović, Mirjana Kostić  
AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING AND LEFT VENTRICULAR MASS INDEX  
IN CHILDREN WITH RENAL DISEASE ..... 305

Aleksandar Lešić, Petar Opalić  
PSYCHOPATHOLOGICAL RESPONSES OF PHYSICALLY INJURED PERSONS ..... 310

Milena Papić-Obradović, Svetlana Dragojević-Dikić, Ana Mitrović, Dušan Papić  
CORRELATIVE ANALYSE OF PREDICTABLE FACTORS OF SUCCESSFUL IMPLANTATION  
IN ASSISTED REPRODUCTION PROGRAMME ..... 313

Radoje Čolović, Goran Barišić, Velimir Marković  
LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF INJURIES TO THE SECTORAL AND SEGMENTAL BILE DUCTS ..... 317

Miljko A. Pejić, Dragan J. Milić  
SURGICAL TREATMENT OF GALLBLADDER POLYPOID LESIONS ..... 323

CASE REPORTS

Jasmina Jović, Marko Ercegovac, Branko Dožić, Dubravka Cvetković, Miroslava Živković, Ljiljana Beslač-Bumbaširević  
INTRAVASCULAR LYMPHOMATOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM – CASE REPORT ..... 328

Radoje Čolović, Nikica Grubor, Miodrag Jovanović  
HYDATID CYST OF THE LIVER WHICH DEMAGED THE CONFLUENCE OF THE HEPATIC DUCTS  
CAUSING DEEP OBSTRUCTIVE JAUNDICE ..... 332

Slobodan Nikolić, Jelena Micić, Slobodan Savić  
ACCIDENT AFTER ACCIDENT — UNUSUAL DEATH OF A PATIENT IN HOSPITAL ..... 336

## КОАГУЛАЦИОНИ СТАТУС КОД БОЛЕСНИКА СА ТРОМБОЗОМ ДУБОКИХ ВЕНА ДОЊИХ ЕКСТРЕМИТЕТА

Драган Ј. МИЛИЋ<sup>1</sup>, Миљко А. ПЕЈИЋ<sup>2</sup>, Данило М. СТОЈИЉКОВИЋ<sup>1</sup>,  
Александар Д. КАРАНИКОЛИЋ<sup>1</sup>, Саша С. ЖИВИЋ<sup>1</sup>, Александар М. ВИШЊИЋ<sup>1</sup>

1. Хируршка клиника, Клинички центар Ниш, 2. Хируршко одељење, Здравствени центар Ужице

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Тромбозе дубоких вена (ТДВ) доњих екстремитета представљају значајан медицински проблем, како због могућег развоја плућне емболије и смртног исхода (рана компликација), тако и због настанка посттромботског венског застоја са настанком венских улкуса и инвалидитета оболелих (касна компликација). Циљ овог рада је да се утврди утицај ТДВ доњих екстремитета на промену коагулационог статуса болесника, као и да се поставе основни дијагностички параметри за рану и брзу дијагнозу ТДВ доњих екстремитета на основу поремећаја коагулације оболелих пацијената. Проспективно је анализирана серија од 30 болесника који су примљени на Васкуларно одељење Хируршке клинике у Нишу у периоду од 1. августа 2000. до 31. јула 2001. године због ехосонаографски верификоване тромбозе дубоких вена доњих екстремитета. Праћени су следећи параметри коагулационог статуса: протромбинско време (PT), парцијално тромбoplastинско време (PTT), фибриноген, протромбин фрагмента 1+2 (Ф 1+2), D-димер, антитромбин III (АТ III), VII фактор коагулације и број тромбоцита. Утврђено је постојање активације коагулације, повећање ТАТ комплекса и D-димера, као и снижење вредности АТ III. Запажено је пролазно повећање протромбин фрагмента 1+2 (Ф 1+2) два до четири дана од започињања терапије, што може указивати на недовољне почетне дозе хепарина. Плазма D-димер, фибрин мономер, протромбин фрагмент 1+2 (Ф 1+2) и тромбин-антитромбин III комплекс били су директно везани са екстензивношћу процеса, при чему је највећу сензитивност имало одређивање D-димера. Сложеност патофизиолошких механизма коагулационих поремећаја код болесника са ТДВ доњих екстремитета доводи до тога да ови поремећаји у великој мери још нису расветљени и да представљају значајан дијагностички и терапијски проблем.

**Кључне речи:** тромбоза дубоких вена (ТДВ), коагулациони поремећаји.

### УВОД

Први запис о обољењима периферних вена откривен је у Еберсовом папирусу из 1550. године пре нове ере, где се истиче да могу настати фаталне хеморагије при покушају хируршког лечења варикозних вена. Шенк (*Schenk*) је први описао венску тромбозу 1644. године, а Вирхов (*Virchow*) 1846. године указује на узрочно-последичну повезаност између тромбозе дубоких вена доњих екстремитета и настанка плућне емболије. Он је први објаснио и етиопатогенезу ТДВ 1856. године и дефинисао тријаду – венска стаза, лезија ендотела, хиперкоагулабилност крви – која је и данас актуелна. Са увођењем хепарина 1937. године у терапију ТДВ настаје и нов период интензивног изучавања овог комплексног проблема [1].

Најновије епидемиолошке студије указују на то да се ТДВ доњих екстремитета јавља годишње код око 160 људи у популацији од 100.000 становника, док се фатална плућна емболија (ПЕ), као главна и најтежа компликација ТДВ, јавља у око 0,06% целокупне популације. Према подацима Савезног завода за статистику, у СР Југославији годишње се због ТДВ лечи више од 2.400 људи, а због плућне емболије око 300 оболелих [2]. Ипак, треба истаћи да је права инциденција ТДВ и ПЕ у нашој земљи непозната, јер многи случајеви остају недиагностиковани. Према подацима америчког *National Health Research Committee* [3], инциденција ТДВ у САД је 159 оболелих на 100.000 људи, тј. око 398.000 случајева годишње, док је свеукупна инциденција ПЕ 139 оболелих на 100.000 људи, или

347.000 случајева годишње, при чему се ПЕ завршава фатално у 94 случаја на 100.000 људи, што је 235.000 смртних исхода годишње. Жене чешће оболевају од мушкараца (1,2-1,5 : 1), при чему број жена који умире од ПЕ као последице ТДВ доњих екстремитета далеко премашује број жена који умире од карцинома дојке у току једне године у САД [3].

Терминалне позне секвеле (венски улкуси) јављају се у око 0,2% (200/100.000) европске популације [4].

Бројне клиничке и експерименталне студије које се спроводе у свету проучавају коагулациони статус код болесника са тромбозом дубоких вена како би се објаснила етиопатогенеза обољења и омогућила детекција маркера тромбозе, а све ради постављања ране дијагнозе и спровођења ефикасне терапије.

### ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да испита и процени:

1. учесталост поремећаја система коагулације код болесника са верификованом ТДВ доњих екстремитета;
2. степен поремећаја система коагулације код болесника са верификованом ТДВ доњих екстремитета;
3. постојање могуће корелације између појединачних параметара коагулационог статуса и степена и тежине ТДВ доњих екстремитета;
4. вредност поремећаја коагулације код болесника са ТДВ доњих екстремитета у њиховој раној и тачној дијагностици;

5. алгоритам праћења коагулационих поремећаја код ових болесника;
6. могуће дијагностичке параметре за рану и брзу дијагнозу ТДВ доњих екстремитета на основу поремећаја коагулације оболелих.

### МЕТОД РАДА

Спроведена је проспективна студија 30 болесника са тромбозом дубоких вена лечених на Васкуларном одељењу Хируршке клинике у Нишу у периоду од 1. августа 2000. до 31. јула 2001. године. ТДВ је утврђен на основу клиничког и колор дуплекс (*colour duplex*) ултразвучног налаза (*CDS УЗ*). *CDS УЗ* прегледи вршени су помоћу апарата *Siemens Sonoline Sienna*, коришћењем сонде од 7 MHz.

Критеријуми за искључивање пацијената из студије били су следећи: старост већа од 75 година, постојање урођене коагулопатије или тромбофилије, постојање малигног процеса, ранији већи хируршки захвати, пратећа обољења јетре, раније епизоде ТДВ, као и терапија оралним антикоагулантним лековима и/или хепарином због пратећег кардиолошког или неуролошког обољења, затим срчане аритмије, трудноћа и пуерперијум, употреба естрогена.

Контролну групу представљало је 20 добровољних давалаца крви Завода за трансфузију крви у Нишу.

У испитиваној групи болесника (ИГ) са тромбозом дубоких вена доњих екстремитета било је 30 пацијената просечне старости од 53 године (33-74 године), и то 14 мушкараца (46,67%) просечне старости 56 година (37-74) и 16 жена (53,33%) просечне старости 49 година (33-70).

Контролна група (КГ) се састојала од 20 добровољних давалаца крви, 10 мушкараца (50%) и 10 жена (50 %) просечне старости 46 година (26-59 година).

ИГ и КГ болесника су компарабилне јер међу њима није постојала статистички значајна разлика посматраних обележја.

ТДВ је *CDS УЗ* прегледима најчешће утврђена у венама потколенице и бутним венама (20 болесника – 66,66%), док је код четири болесника (13,33%) регистровано присуство тромботичких маса и у илијачним венама. Присуство ТДВ само у потколеним венама утврђено је код шест болесника (20%).

Венска крв за анализе болесницима ИГ узимана је непосредно након пријема а пре отпочињања антикоагулантне терапије, док је код КГ крв узимана у Заводу за трансфузију крви у Нишу током акција добровољног давања крви. Узорци крви су узимани венепункцијом вакутанер системом са 3,8-процентним натријум-цитратом и потом центрифугирани на 1.000 G 15 минута. Након тога је издвајана плазма која је коришћена за испитивање коагулационог статуса.

Применом стандардних коагулометријских метода на коагулометру *ACL 2000* (*Instrumentation Laboratory*) одређивани су: *PT*, *PTT*, фибриноген, *Ф VII*, уз коришћење комерцијалних китова за наведене тестове (*Instrumentation Laboratory*). Концентрације

*AT III* и алфа 2 АП су одређиване стандардним колориметријским методама (коагулометар *ACL 2000*, уз коришћење комерцијалних китова са хромогеним супстратима – *Instrumentation Laboratory*). Поред тога, одређиван је и *D*-димер употребом комерцијалног кита (*Nycomed*).

Добијени параметри су изражавани у следећим јединицама: *PT*, *Ф VII*, *AT III* и алфа 2 АП у%; *PTT* у s; фибриноген у g/l; *D*-димер у mg/l.

Комплетно одређивање параметара коагулационог статуса вршено је у Лабораторији за хемостазу, Клинике за хематологију и клиничку имунологију Клиничког центра у Нишу.

Статистичка обрада података (*Microsoft Excel 2000*) вршена је дескриптивном и аналитичком методом. Подаци су груписани и графички приказани (*Microsoft Word 2000*). У испитивању је коришћен компаративни метод анализе ИГ и КГ. Сигнификантност података је тестирана Студентовим *t*-тестом (нумеричке разлике) и *Hi* квадрат тестом (непараметријска обележја), а израчунавана је и корелација између појединих параметара.

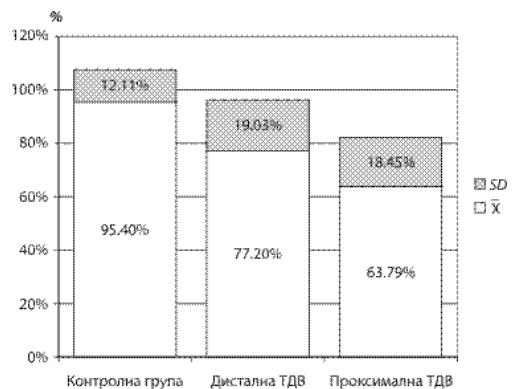
### РЕЗУЛТАТИ

Као критеријум за поремећај коагулације коришћен је податак да је бар један од параметара коагулације код испитиваних болесника био изван граница референтних вредности.

Узимајући у обзир ове критеријуме, у испитиваној групи поремећаји коагулације су забележени код 28 болесника (93,33%), док у контролној групи није било особа са поремећајем коагулационог статуса (0%).

#### Резултати испитивања йрошромбинској времена (*PT*)

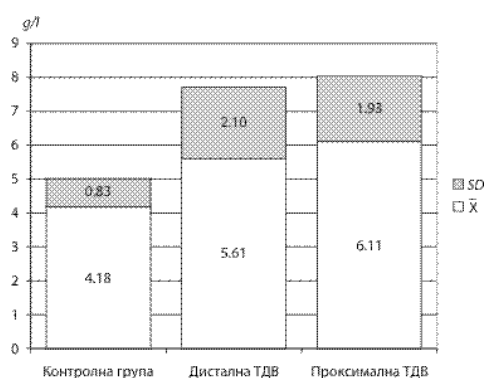
*PT* је снижен код пацијената са дисталном ТДВ –  $77,20 \pm 19,03\%$  ( $p < 0,005$ ), као и код болесника са проксималном ТДВ –  $63,79 \pm 18,45\%$ , у односу на контролну групу –  $95,40 \pm 12,11\%$  са нивоом сигнификантности  $p < 0,001$  (Графикон 1).



ГРАФИКОН 1. Вредности *PT* у испитиваним групама пацијената.

### Резултати испитивања концентрације фибриногена

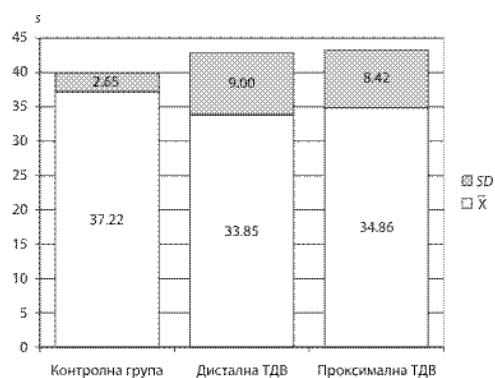
Концентрација фибриногена је статистички значајно повишена код пацијената и са проксималном и са дисталном ТДВ у односу на контролну групу. Код проксималне ТДВ вредности фибриногена су  $6,11 \pm 1,93 \text{ g/l}$  ( $p < 0,001$ ), док су код дисталне ТДВ вредности фибриногена  $5,61 \pm 2,10 \text{ g/l}$  ( $p < 0,05$ ) (Графикон 2).



ГРАФИКОН 2. Вредности фибриногена у испитиваним групама пацијената.

### Резултати испитивања парцијалног тромбодинамског времена (PTT)

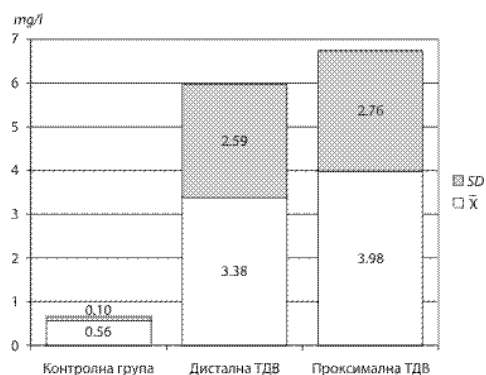
PTT је у свим испитиваним групама скраћено у односу на контролне вредности ( $37,22 \pm 2,65 \text{ s}$ ). Код проксималне ТДВ PTT износи  $34,86 \pm 8,42 \text{ s}$ , а код дисталне ТДВ  $33,85 \pm 9,00 \text{ s}$ . Међутим, ове вредности немају статистичку значајност у односу на контролне вредности (Графикон 3).



ГРАФИКОН 3. Вредности PTT у испитиваним групама пацијената.

### Резултати испитивања D-димера

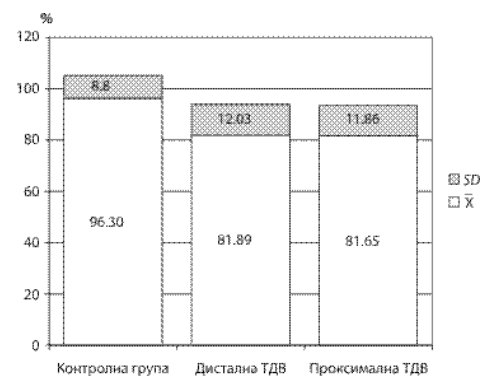
У свим групама се бележи статистички значајно повећање вредности D-димера у односу на контролну групу ( $0,56 \pm 0,10 \text{ mg/l}$ ). Вредности D-димера су код болесника са проксималном ТДВ  $3,98 \pm 2,76 \text{ mg/l}$  ( $p < 0,001$ ), а код болесника са дисталном ТДВ  $3,38 \pm 2,59 \text{ mg/l}$  ( $p < 0,005$ ) (Графикон 4).



ГРАФИКОН 4. Вредности D-димера у испитиваним групама пацијената.

### Резултати испитивања антитромбина III (AT III)

Сви испитивани пацијенти са ТДВ доњих екстремитета показују високо сигнификантно снижење концентрације AT III у односу на контролне вредности ( $96,30 \pm 8,86\%$ ). У групи пацијената са проксималном ТДВ вредности AT III су  $81,65 \pm 11,86\%$  ( $p < 0,001$ ), док су код пацијената са дисталном ТДВ вредности AT III  $81,89 \pm 12,03\%$  ( $p < 0,001$ ) (Графикон 5).



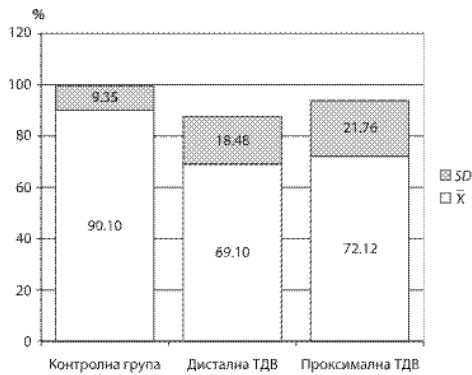
ГРАФИКОН 5. Вредности AT III у испитиваним групама пацијената.

### Резултати испитивања фактора VII (Ф VII)

Ф VII је значајно снижен у свим испитиваним групама у односу на вредност Ф VII у контролној групи, која износи  $90,1 \pm 9,35\%$ . Код болесника са проксималном ТДВ Ф VII износи  $72,12 \pm 21,76\%$  ( $p < 0,05$ ), а код оних са дисталном ТДВ  $69,1 \pm 18,48\%$  ( $p < 0,05$ ) (Графикон 6).

### Резултати испитивања алфа 2 антитромбина (алфа 2 АП)

Вредности алфа 2 АП су у нивоу контролних вредности ( $94,10 \pm 2,69\%$ ) у групи пацијената са дисталном ТДВ ( $95,75 \pm 25,60\%$ ), док у групи пацијената са проксималном ТДВ постоји пораст алфа 2 АП ( $103,56$



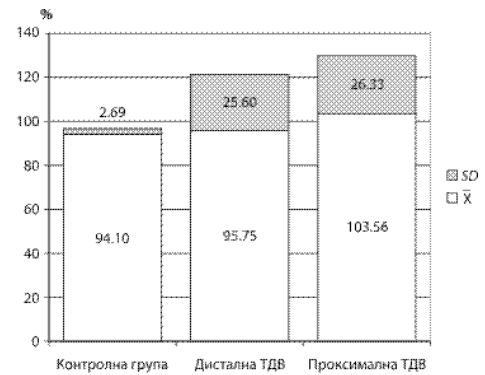
ГРАФИКОН 6. Вредности Ф VII у испитиваним групама пацијената.

$\pm 26,33\%$ ). Ипак, ни у овој групи пацијената није забележена статистички значајна разлика (Графикон 7).

### ДИСКУСИЈА

Озбиљнија испитивања коагулационе и фибринолитичке активности код болесника са ТДВ отпочела су тек средином седамдесетих година 20. века. Напредак у имунолошкој дијагностици, употребом моноклонских антитела, као и могућности *in situ* хибридизације створили су услове за детаљно и прецизно испитивање тромботичне и фибринолитичке активности крви. Подаци добијени током ових истраживања неоспорно потврђују присуство активатора коагулације и фибринолизе. Прва упоредна студија о утицају ТДВ на коагулацију објављена је 1974. године [5]. Код девет од 13 пацијената са верификованом ТДВ нађени су значајни поремећаји коагулације: хипофибриногенија, снижење броја тромбоцита и концентрације Ф V и Ф VIII, као и јако позитиван протамин-сулфат тест који је указивао на интраваскуларну коагулацију. Сличан налаз је описиван у још неким појединачним случајевима, где је на коагулационе поремећаје указивало продужење протромбинског времена (PT) и парцијалног тромбопластинског времена (PTT), пад броја тромбоцита и концентрације фибриногена, као и повећање фибрин-деградационих продуката (ФДП) у серуму [6]. Ови аутори су констатовали да смањење циркулације, хипоксија и ткивна ацидоза, изазвани ослобађањем слободних радикала, могу бити окидачи и/или фактори који доприносе развоју коагулационих абнормалности.

Рутинска дијагностика коагулационих абнормалности подразумева одређивање PT, PTT и ФДП. Употреба ових тестова је већ сама по себи довољна за брзу и оријентациону дијагнозу. Ово се, пре свега, односи на одређивање ФДП, који је маркер интраваскуларне коагулације и добар показатељ степена активације коагулационог система. Поред тога, вредности ФДП у доброј мери корелирају са Доплер (Doppler) налазом код ТДВ, указујући на јачину процеса [7]. Вредности ФДП показују значај и приликом



ГРАФИКОН 7. Вредности алфа 2 АП у испитиваним групама пацијената.

процене тежине ТДВ и њене прогнозе, а такође је примећена и корелација са настанком ПЕ [8]. Други аутори, међутим, одбацују ову тврдњу.

У савременој дијагностици се користе и неки други тестови за дијагностику поремећаја коагулације. То су пре свега антитромбин III (АТ III), алфа 2 антиплазмин (алфа 2 АП), сензитивни маркери тромботичне активности: фибринопептид А и В, тромбин – антитромбин III (ТАТ) комплекс, протромбин фрагмент Ф 1+2, маркери фибринолитичке активности плазмин – алфа 2 антиплазмин (ПАП) комплекс. Описано је снижење алфа 2 АП и АТ III, као и повећање фибринопептида А и В код пацијената са ТДВ [9]. Повећање ТАТ комплекса и протромбин фрагмента Ф 1+2 такође је адекватан маркер тромботичке активности [10].

У току рутинског рада у нашој лабораторији запажен је и пад Ф VII код већине пацијената са ТДВ, па је могуће да је и то један од тестова за процену коагулационих поремећаја.

Сви наведени подаци указују на несумњиво присуство активације коагулације и лабораторијски и клинички препознатљивих поремећаја коагулације код већине пацијената, доказаним кроз бројне студије. Ниво тих абнормалности варира.

Проучавање поремећаја коагулације посебно је комплексно код пацијената који имају неку од урођених или стечених тромбофилија (дефицијенције АТ III, протеина С и S, резистенција на активирани протеин С, лупус антикоагуланс итд) [11]. ТДВ се често јавља и код пацијената са дијабетесом, хипертензијом и дислипидемијом, који такође доводе до поремећаја коагулације. Неки аутори као факторе ризика за настанак ТДВ наводе повишен Ф VIII/wVf и t-PA, док повишен Ф VII, који је предиктор коронарне исхемије, нема тај значај код ТДВ [12]. Код пацијената са ТДВ нађене су и снижене вредности инхибитора ткивног пута (TFPI) [13].

Утврђено је да након развоја ТДВ долази до хиперагрегабилности тромбоцита, хиперкоагулације, депресије фибринолизе и повећања вискозности крви [14]. Ове промене се огледају у порасту фибриногена, ТАТ и ПАП комплекса, као и t-PA, који су описани у почетној фази након настанка ТДВ.

Слични резултати нађени су и код пацијената са ТДВ у почетној фази, приликом које је описан и низак ниво АТ III и алфа 2АП [15].

Компарација пацијената у почетној и касној фази развоја ТДВ показала је да постоји значајна разлика у вредностима маркера коагулације и фибринолизе код ових пацијената. Код пацијената у почетној фази развоја ТДВ бележи се повећање *D*-димера, ТАТ и ПАП комплекса и снижење АТ III и протеина С [16].

Описане промене коагулационих параметара указују на активацију коагулације и фибринолизе након настанка ТДВ. Да ли су то промене *per se*, које и узрокују ТДВ, или се оне продубљују последичном активацијом коагулације, питање је на које још не постоји поуздан одговор.

Промене коагулационог статуса се огледају у активацији коагулације и повећању фибринопептида А, ТАТ комплекса и *D*-димера уз снижење АТ III [17]. Друга група аутора указује на хиперкоагулабилност код болесника са ТДВ и на корелацију поремећаја коагулације са вазоспазмом [18] и сматра се да чак хиперкоагулабилност директно узрокује вазоспазам. Оштећење ендотела крвних судова, поред тога што може да активира коагулацију, доводи и до ослобађања ендотелина, који са своје стране узрокује вазоспазам [19] и компликује ионако тешку слику ТДВ.

Независно од узрока, локално покренута активација коагулације доводи до пораста маркера активације коагулације и фибринолизе у периферној крви. Најпрецизнија дијагностика поремећаја коагулације би подразумевала одређивање ових сензитивних маркера коагулације и фибринолизе. То су, пре свега, ТФ, протромбин Ф 1+2, ТАТ, као маркери тромботичне активности, и ПАП, као маркер фибринолитичке активности. Нажалост, од свих сензитивних маркера у овој студији приказан је само *D*-димер, док су остали параметри који су употребљавани (*PT*, *PTT*, фибриноген, Ф VII, АТ III и алфа 2 АП) више индиректни показатељи активације коагулације и фибринолизе.

Резултати добијени у овој студији неоспорно указују на постојање поремећаја коагулације у раној фази настанка ТДВ доњих екстремитета. У испитиваној групи пацијената забележено је статистички значајно снижење *PT*, које је последица смањења концентрације фактора, пре свега, VII (који се троши приликом везивања са ТФ).

Највеће снижење *PT* и Ф VII се бележи у групи пацијената са проксималном ТДВ доњих екстремитета. Умеренија, али и даље статистички значајна, смањења *PT* и Ф VII код пацијената са дисталном ТДВ доњих екстремитета говоре о нешто мањем степену активације коагулације у овим стањима.

*PTT* је скраћено у свакој од група, што може бити показатељ појачане активације коагулације.

Статистички значајно повећање концентрације фибриногена бележи се у обе групе пацијената са ТДВ доњих екстремитета. Претпоставка за ово је да фибриноген расте као реактант у акутној фази.

*D*-димер је свакако најсензитивији маркер активације коагулације и фибринолизе праћен у овој сту-

дији. Он је показатељ фибринолитичке активности, којој је претходила тромботична активност, јер је он распадни продукт стабилног фибрина. Највеће повећање је у групи пацијената са масивним проксималним ТДВ доњих екстремитета, нешто мање је код болесника са дисталним ТДВ, док се повећање бележи и код болесника на контролном прегледу два месеца након престанка антикоагулантне терапије, при чему ово повећање нема статистичку значајност.

Ови резултати у потпуности одговарају подацима из литературе, који бележе пораст ФДП и/или *D*-димера код болесника са ТДВ [20].

Статистички значајно снижење АТ III такође је присутно у свим групама испитиваних пацијената, а најизраженије је код пацијената са масивним ТДВ. И ови подаци се директно или индиректно слажу са онима из литературе.

Пораст концентрације ТАТ комплекса такође може довести до снижења активности АТ III па, тако посматрано, подаци који су добијени корелирају са подацима из литературе који указују на пораст ТАТ комплекса након акутне епизоде ТДВ доњих екстремитета.

Алфа 2 АП, као маркер фибринолитичке активности, у испитиваним групама пацијената са ТДВ је у нивоу контролних вредности.

Повећање, али без статистичке значајности, алфа 2 АП бележи се у групи пацијената са проксималном ТДВ. Објашњење за овакве резултате може се наћи у чињеници да је алфа 2 АП са фибриногеном повећан као реактант акутне фазе.

Па ипак, упркос оваквим објашњењима, у случају алфа 2 АП не постоји пуна сагласност са подацима из литературе који указују на снижење алфа 2 АП након акутне епизоде ТДВ доњих екстремитета. Поједини аутори га наводе чак као маркера високе сензитивности тромботичких процеса [21].

О активацији коагулације и фибринолизе и истовременој потрошњи фактора индиректно говори и позитивна корелација између појединих фактора у испитиваним групама пацијената.

Корелација између нивоа поремећаја појединих параметара коагулације постоји пре свега код масивних ТДВ доњих екстремитета, мада је корелација одређених параметара запажена и у другој испитиваној групи.

У овој групи постоји позитивна корелација између *PT* и фибриногена, *PT* и АТ III, фибриногена и АТ III, АТ III и Ф VII, што је логична последица чињенице да приликом активације коагулације долази до активације коагулације и потрошње ових фактора.

Такође постоји позитивна корелација између *PT* и алфа 2 АП, Ф VII и алфа 2 АП, као и АТ III и алфа 2 АП. Ово је такође узроковано потрошњом ових фактора након активације коагулације и фибринолизе.

У испитиваним групама пацијената постоји негативна корелација између Ф VII и *D*-димера, јер потрошња Ф VII узрокована појачаном активацијом коагулације корелира са појачаним стварањем и разградњом фибрина.

Добијени резултати указују на поремећаје коагулације код болесника са ТДВ доњих екстремитета. Најсензитивнији маркер ТДВ доњих екстремитета био је *D*-димер, који је био повећан код 27 од укупно 30 болесника укључених у студију (90%).

Чињеница да ни код једног пацијента није дошло до драматичних поремећаја коагулације може се објаснити тиме што ни у једном случају није дошло до слома хемостатског система, који би се манифестовао драматичном клиничком сликом, јер су и даље били сачувани компензаторни механизми хемостазе, што такође говори у прилог неразјашњености етиопатогенезе овог обољења.

Ипак, чињеница да су код 93% пацијената са ТДВ доњих екстремитета нађени поремећаји система коагулације довољан је разлог за увођење рутинског испитивања коагулационог статуса, нарочито *D*-димера, код болесника са суспектном ТДВ ногу. Ово утолико пре јер је правовремена терапија неопходна ради спречавања могућег развоја ПЕ и фаталног исхода.

### ЗАКЉУЧАК

На основу прегледа расположиве литературе и резултата добијених овим истраживањем можемо закључити следеће:

1. Поремећаји коагулације су утврђени код 93,33% испитиваних пацијената са ТДВ доњих екстремитета.
2. Протромбинско време (*PT*) и концентрација *F VII* су снижени код болесника са ТДВ доњих екстремитета. Најизразитије снижење бележи се код масивних ТДВ доњих екстремитета, док је оно мање код болесника са дисталном ТДВ.
3. Фибриноген је повећан код ових пацијената као реактант акутне фазе.
4. *D*-димер је повишен код 27 од укупно 30 болесника (90%) са ТДВ доњих екстремитета који су укључени у ово истраживање. Разлог за ово треба тражити у активацији коагулације и последичном покретању фибринолизе. Највећи пораст *D*-димера присутан је код болесника са масивним тромбозама дубоких вена, те га због високе специфичности треба одређивати код свих болесника са суспектном ТДВ.
5. Концентрација антитромбина *III* (*AT III*) је снижена код ових болесника као последица стварања тромбин-антитромбин *III* (*TAT*) комплекса и потрошње *AT III* до које долази том приликом.

Алфа 2 антиплазмин (алфа 2 *АП*) показује несигнификантно снижење и креће се у контролним вредностима.

На основу добијених резултата могу се дати следеће препоруке:

- Резултати студије указују на неопходност рутинског испитивања коагулационог статуса, нарочито *D*-димера, код болесника са суспектном тромбозом дубоких вена доњих екстремитета.

- Патогенетски механизми поремећаја система коагулације су изузетно сложени, тако да даља истраживања треба усмерити на испитивање сензитивнијих маркера тромботичне и фибринолитичке активности (*ТФ*, протромбин *Ф 1+2*, *ТАТ*, *ПАП* итд.), чије одређивање може пружити комплетнију слику поремећаја система коагулације код болесника са тромбозом дубоких вена доњих екстремитета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Schreiber D. Deep Venous Thrombosis and Thrombophlebitis, Emedicine free online medical ref, [www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe/showsection/em/ga?book=emerg&topicid=122](http://www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe/showsection/em/ga?book=emerg&topicid=122).
2. Maksimović Ž. Tromboza dubokih vena – profilaksa i lečenje. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. Beograd, 1996.
3. American Heart Association statement for Healthcare Professionals From the Council on Thrombosis (in Consultation With the Council on Cardiovascular Radiology), Management of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, 2000. /Scientific/statements/1996/069601.html.
4. Gisele de Azevedo Prazeres. Deep Vein Thrombosis. Internal Medicine, Venous Problems Chicago. Year Book Medical Publishers 1998, 971-987.
5. Barton PG. Sequence Theories of Blood Coagulation Re-evaluated with Reference to Lipid-Protein Interactions. Nature 1967; 215, 1508-9.
6. Bjorklid E, Giercksky KE, Prydz H. An immunoradiometric assay for factor III (tissue thromboplastin), Br J Haematol. 1978; 39: 445-458.
7. Anand SS, Wells PS. Deep Vein Thrombosis. JAMA April 8, 1998; 279:1094-1099.
8. Burstein SA and Breton-Corius J. Megakaryopoiesis and Platelet Formation. In Williams Hematology 5<sup>th</sup> ed. Ed by Beutler E et al, p. 1149, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
9. Clagett et al. Deep Vein Thrombosis. Chest. 1998;114:531-560.
10. Creager MA, Dzau VJ. Vascular Diseases of the Extremities. In: Isselbacher KL, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL /eds/. Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 1140-1142. Mc Graw Hill, 1999.
11. Jaffe EA. Vascular Function in Hemostasis. In Williams Hematology 5<sup>th</sup> ed, ed by Beutler E et al, p. 1261, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
12. Jesty J and Nemerson Y. The Pathways of Blood Coagulation. In Williams Hematology 5<sup>th</sup> ed, ed by Beutler E et al, p. 1227, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
13. Mann KG, Gaffney D, Bovill EG. Molecular Biology, Biochemistry and Lifespan of Plasma Coagulation Factors. In Williams Hematology 5<sup>th</sup> ed, ed by Beutler E et al, p. 1206, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
14. Rapaport SI and Rao LWM. Initiation and Regulation of Tissue Factor - Dependent Blood Coagulation, Arterioscler. Thromb., 1992; 12, 1111-21.
15. Rao LV and Rapaport SI. Activation of Factor VII Bound to Tissue Factor - A Key Early Step in the Tissue Factor Pathway of Blood Coagulation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988; 85, 6687-94.
16. Rappaport SL and Rao LWM. The Tissue Factor Pathway: How It Has Become a "Prima-Ballerina". Thromb. and Haemost., 1995; 74(1), 7-17.
17. Ware JA and Collier BS. Platelet Morphology, Biochemistry and Function. In Williams Hematology 5<sup>th</sup> ed, ed by Beutler E et al, p. 1161, McGraw-Hill, Inc., New York 1995.
18. Wells PS et al. Simpli RED D-dimer can reduce the diagnostic tests in suspected deep vein thrombosis. Lancet. 1998 May 9;351(9113): 1405-6.
19. Lennox AF et al. Combination of a clinical risk assessment score and rapid whole blood D-dimer testing in the diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic patients. J Vasc Surg. 1999 Nov; 30(5):794-803.

20. Aschwanden M et al. The value of rapid D-dimer testing combined with structured clinical evaluation for the diagnosis of deep vein thrombosis. J Vasc Surg. 1999 Nov; 30(5):929-35.

21. Sakata Y and Aoki N. Significance of Cross-Linking of alpha-2 Plasmin Inhibitor to Fibrin in Inhibition of Fibrinolysis and in Hemostasis. J. Clin. Invest., 1982; 69, 536-42.

COAGULATION DISORDERS IN THE PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITY

Dragan J. MILIĆ<sup>1</sup>, Miljko A. PEJIĆ<sup>2</sup>, Danilo M. STOJILJKOVIĆ<sup>1</sup>, Aleksandar D. KARANIKOLIĆ<sup>1</sup>, Saša S. ŽIVIĆ<sup>1</sup>, Aleksandar M. VIŠNJIĆ<sup>1</sup>

1. Surgical Clinic, Clinical Centre Niš, 2. Surgical department, Health Centre Užice

**PURPOSE**  
Venous thromboembolism is a relevant social and health care problem for its high incidence, pulmonary embolism-related mortality and long-term sequelae which may be disabling (post-thrombotic syndrome and ulceration).

**PROCEDURES**  
The aim of our work was to establish the presence of coagulation disorders (hypercoagulable states) in the patients with deep vein thrombosis (DVT) of the leg.

Prospectively we have analyzed a group of 30 patients with echosonographically verified DVT of the leg who were admitted to the department of vascular surgery from August 1<sup>st</sup> 2000 to July 31<sup>st</sup> 2001. The following parameters were monitored: prothrombin time (PT), partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen (Fib), alpha 2 anti-plasmin (A-2 AP), D-dimer (DD), antithrombin III (AT III) and factor VII.

**FINDINGS**  
Activation of the coagulation process was registered. The values of monitored coagulation parameters are shown in table 1.

Plasma levels of monitored parameters in the patients with DVT of the leg were significantly higher than in the control subjects.

**CONCLUSION**  
In patients with a DVT a hypercoagulable state is common finding. Some parameters of coagulation activity such as D-dimer might be of great interest in the diagnostic strategy of DVT.

*Key words:* deep vein thrombosis, coagulation disorders.

Dragan J. MILIĆ  
Hirurška klinika, Klinički centar Niš  
Bulevar Nemanjića 72a/25, 18000 Niš  
Tel: 018 531 950  
E-mail: dmilic@ptt.yu

TABLE 1. Coagulation parameters in the patients with deep vein thrombosis of lower extremity.

| Coagulat. parameters | PT (%)      |    | FIB (g/l) |    | PTT (s)    |    | DD (mg/l) |    | AT III (%)  |    | F.VII (%)   |    | A-2 AP (%)  |    |
|----------------------|-------------|----|-----------|----|------------|----|-----------|----|-------------|----|-------------|----|-------------|----|
|                      | X           | SD | X         | SD | X          | SD | X         | SD | X           | SD | X           | SD | X           | SD |
| Results              | 69.33±18.25 |    | 6.73±1.76 |    | 33.22±8.07 |    | 2.15±2.08 |    | 79.22±12.66 |    | 77.17±32.74 |    | 90.67±30.79 |    |

\* Рукопис је достављен Уредништву 1. 10. 2002. године.

## „FLASH” ЕДЕМ ПЛУЋА КАО КЛИНИЧКА МАНИФЕСТАЦИЈА РЕНОВАСКУЛАРНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

Димитра КАЛИМАНОВСКА-ОШТРИЋ<sup>1</sup>, Бранислава ИВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Владимир ОШТРИЋ<sup>2</sup>,  
Весна КНЕЖЕВИЋ<sup>1</sup>, Весна СТОЈАНОВ<sup>1</sup>, Драган СИМИЋ<sup>1</sup>

1. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за нефрологију и урологију, Клинички центар Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Једна од клиничких манифестација реноваскуларне хипертензије (РВХ) може да буде понављан едем плућа и то са систолном дисфункцијом леве коморе или без ње. Овај тзв. „flash” едем плућа објашњава се повећаном концентрацијом ангиотензина II са последичном хипертензијом, али и волумним оптерећењем услед смањене пресорне натриурезе када постоји значајно сужење обе или једне бубрежне артерије. Испитивањем је обухваћено 30 болесника са РВХ који су лечени балон дилатацијом стенозе реналне артерије (PTRA) и/или имплантацијом стента (PTR-St) и 30 болесника са хируршком ресекцијом анеуризме абдоминалне аорте (AAA). Прва група је подељена на две подгрупе према етиологији стенозе реналне артерије (RAS). У подгрупи са фибромускуларном дисплазијом (FMD) просечна старост је износила 37,5 година, у подгрупи са атеросклеротичном стенозом реналне артерије (ARAS) 54,8 година, а у групи са операцијом анеуризме абдоминалне аорте 68,6 година. Само у подгрупи са FMD било је више жена него мушкараца (10:3). Едем плућа су имала два болесника прве групе, оба у подгрупи са атеросклеротичном стенозом бубрежне артерије удруженом са атеросклерозом других артерија. Нормализација притиска после PTRA код оба пацијента и некомпликован постоперативни ток реваскуларизације миокарда код првог пацијента илуструју значај реваскуларизације бубрега. Едем плућа се преоперативно понављао код четири од укупно 30 болесника са анеуризмом абдоминалне аорте код којих је постојало и значајно сужење бубрежних артерија. Два болесника су умрла и поред оперативног лечења, један је клинички стабилан а код четвртог са постинфарктном анеуризмом леве коморе неопходна је медикаментна терапија срчане инсуфицијенције. Појава или понављање едема плућа у одсуству другог објашњења треба да нас наведе на могућност да постоји сужење обе или једне бубрежне артерије које захтева реваскуларизацију бубрега, како за регулисање притиска, тако и за уклањање других манифестација, односно компликација.

**Кључне речи:** „flash” едем плућа, реноваскуларна хипертензија, стеноза бубрежне артерије, реваскуларизација бубрега.

### УВОД

Међу клиничким манифестацијама које указују на могућност реноваскуларне хипертензије (РВХ) наводе се, по учесталости јављања, следеће компоненте: артеријска хипертензија (нагло настала, акцелерирана, рефрактерна на терапију), неједнакост бубрега по величини, бактериурија, протеинурија, хипокалијемја нејасног порекла ( $<3,4 \text{ mmol/l}$ ), налаз шума у абдомену при објективном прегледу, односно значајан степен ретинопатије при офталмолошком прегледу и, на крају, застојна срчана инсуфицијенција и/или плућни едем [1, 2]. Иако последњи на листи, понављани плућни едеми могу да буду „прва” клиничка манифестација РВХ, односно реноваскуларне болести (РВБ) [3, 4]. Због могућности да се јави и у одсуству значајне систолне дисфункције леве коморе или одмакле бубрежне инсуфицијенције, издваја се у посебан клинички ентитет, тзв. „flash” едем плућа. Независно од дилема да ли спада у домен рада кардиолога или нефролога, његово рано откривање је обавезујуће тим пре што представља апсолутну индикацију за реваскуларизацију бубрега.

### МЕТОД РАДА

Код 30 пацијената са дијагнозом стенозе бубрежне артерије (RAS), која је постављена на основу клиничких манифестација, ултразвучног прегледа бубрега уз дуплекс (Duplex) анализу реналних артери-

ја и потврђена реновазографијом са налазом значајне стенозе реналне артерије (сужење лумена веће од 75%), урађена је нехируршка реваскуларизација. Код 28 пацијената, у виду перкутане ангиопластике бубрежне артерије (PTRA), а код двоје са рестенозом бубрежне артерије урађена је перкутана имплантација стента (PTR-St). Хируршка реваскуларизација бубрега је урађена код четири од укупно 30 болесника са операцијом анеуризме абдоминалне аорте (AAA). Детаљније смо испитивали клиничке манифестације и ефекат лечења реноваскуларне болести на срчану инсуфицијенцију, хипертензију и бубрежну функцију.

### РЕЗУЛТАТИ

У групи са ендоваскуларном реваскуларизацијом бубрега (група I) доминантна је била атеросклеротична стеноза бубрежне артерије (ARAS) уз већу заступљеност мушкараца (9:8) и старијих особа (54,8 година) него у подгрупи са фибромускуларном дисплазијом (FMD), где је било 10 жена и три мушкарца просечне старости 37,5 година. У групи оперисаних болесника (група II) већину су чинили мушкарци (26/30) просечне старости 68,6 година.

Едем плућа је био знак реноваскуларне болести код два пацијента са ARAS прве групе и код четири болесника са анеуризмом абдоминалне аорте. Код једног пацијента групе I са нестабилном ангином

пекторис и понављаним едемом плућа, ангиопластика стенозе леве бубрежне артерије урађена је два дана пре аортокоронарног премошћења, које је протекло без компликација и без артеријске хипертензије у наредне две године. Други пацијент из исте групе имао је сужења каротидних и периферних артерија са последицама цереброваскуларног инсульта, али уз значајно клиничко побољшање после ангиопластике сужене бубрежне артерије. Од четири болесника из групе II са операцијом AAA, двоје је умрло после операције, трећи је био клинички стабилан, а код четвртог се понављају едеми плућа. Међутим, постинфарктна анеуризма леве коморе и друге компликације после операције AAA спречавају нас за нову аортовазографију и реновазографију ради искључења стенозе бубрежне артерије као додатног узрока срчане инсуфицијенције.

Непосредно после ангиопластике код већине пацијената је био евидентан повољан ефекат на хипертензију (средње вредности систолног/дијастолног притиска 133,7/82,03 mmHg). Иако су се у наредних година дана вредности повећавале до платоа од 176,5/110,6 mmHg, оне су ипак биле ниже од преинтервентних вредности (213,7/136 mmHg). При томе, сличан ефекат имају оба типа нехируршке интервенције (PTRa или PTR-St). На бубрежну функцију ефекат реваскуларизације је мање уочљив можда зато што у наших пацијената ни пре интервенције није било значајне дисфункције. Креатининемиа пре интервенције је била 1,265 0,48 mg/dl а после 1,139 0,33 mg/dl. У литератури се истиче бољи učinак имплантације стента него PTRa у погледу очувања бубрежне функције вероватно због чешће остијалне локализације ARAS. Обе технике су ефикасне код пацијената са „flash” едемом плућа и стенозом бубрежне артерије, док се хируршка реваскуларизација бубрега углавном ради у склопу операције анеуризме абдоминалне аорте.

## ДИСКУСИЈА

Са старењем становништва атеросклеотична стеноза реналне артерије (ARAS) превазилази фибромускуларну дисплазију (FMD) као узрок реноваскуларне болести [1, 5]. С друге стране, удруженост ARAS са атеросклерозом других артерија потискује у други план реноваскуларну болест (РВБ) и хипертензију/бубрежну инсуфицијенцију као њене последице, а обично доминирају знаци исхемијске болести срца (ИБС) [6]. Отуда се и понављани едеми плућа или застојна срчана инсуфицијенција много чешће приписују коронарној болести, а не доводе у везу са реноваскуларном болешћу. Могућност да се реваскуларизацијом бубрега повољно утиче не само на хипертензију и бубрежну функцију, него и на прекид понављањих едема плућа, објашњава значај дијагнозе стенозе бубрежне артерије код ових болесника.

Како су га описали Пикеринг (Pickering) и сарадници 1988. године у Лансету (*Lancet*) код пацијената

који су поред стенозе реналне артерије имали и значајну исхемијску болест срца уз скок креатининемие на терапију ACE инхибиторима код пет од 11 пацијената, синдром понављаних едема плућа је првобитно протумачен као манифестација срчане инсуфицијенције [3]. Побољшање клиничког стања после PTRa или премошћавања сужења бубрежне артерије допринело је повезивању RAS и патофизиолошких збивања. Због чешће појаве код пацијената са значајном билатералном стенозом (BRAS) или унилатералним сужењем бубрежне артерије јединог функционалног бубрега, исти аутори су га сматрали последицом значајно смањене перфузије целокупне функционалне масе бубрега. Коноли (Connolly) и сарадници [7] су истакли чешћу појаву едема у случајевима комбинације оклузије једне и стенозе друге бубрежне артерије.

Многа каснија испитивања и запажања на појединим случајевима или релативно малим серијама допринела су промени схватања до данашњих о овом типу едема плућа, који је због наглог настајања (попут муње) добио епитет „flash” (енгл. муња). Он показује тенденцију понављања (просечно више од два пута; у већини серија 3-4 пута) код пацијената без систолне дисфункције или са њом [8]. Чешће се јавља код пацијената који поред атеросклерозе бубрежних артерија имају и промене на другим артеријама, и то најчешће на коронарним артеријама. Међутим, Мансор (Mansoor) и сарадници [9] су приказали случај болеснице старе 64 године која је имала едем плућа уз ЕКГ промене протумачене као инфаркт миокарда предњег зида. Примењена је тромболитичка терапија без ефекта на ЕКГ. Повећане вредности креатининемие (444  $\mu\text{mol/l}$ ) су се смањиле на терапију диуретицима и нитратима (270  $\mu\text{mol/l}$ ). Селективном коронарографијом су искључене стенозе коронарних артерија, док су аортографија и реновазографија указале на FMD као узрок стеноза обе бубрежне артерије. PTRa леве реналне артерије и стент на десној реналној артерији довели су до даљег пада креатининемие на 200  $\mu\text{mol/l}$  уз одсуство диспнеје и знакова исхемијске болести срца у наредне три године. Знатно ређи су случајеви едема плућа код пацијената са унилатералном стенозом реналне артерије (URAS) и очуваним контралатералним бубрегом. Однос BRAS и URAS био је 41% на према 12% у раду Блоха (Bloch) и сарадника [4].

Као могући патофизиолошки механизми настанка овог едема плућа истичу се: повећана концентрација ангиотензина II са високим артеријским притиском (важно код пацијената са дијастолном дисфункцијом леве коморе), директно дејство ангиотензина II на миокард и поремећај пресорне натриурезе која доводи и до волумног оптерећења. Пикеринг је „ресетовање” пресорне натриурезе приписао сужењу бубрежне артерије, које доводи до пада перфузионог притиска у бубрегу и промена у тубулима. Као потврда доминатног утицаја пада перфузионог притиска у настанку едема може да послужи и случај провокације едема плућа самом интервенцијом ангиопластике у болеснице са билатералном RAS и дисфункцијом леве коморе. С друге стране, запажање о чешћој појави

„flash” едема плућа у току ноћи доводи се у везу са ноћним падом притиска, тј. даљим падом перфузионог притиска код пацијената са значајном RAS и очуваном диуреталним ритмом (*dipper*).

Као коначна потврда дијагнозе „flash” едема плућа истичу се драматично повећање натриурезе, губитак симптома, тј. прекид понављања едема плућа након успешне дилатације RAS. Ово је уједно и објашњење зашто дијагноза овог ентитета представља апсолутну индикацију за реваскуларизацију бубрега независно од функције леве коморе, односно удруженог срчаног обољења. Поновна појава едема плућа је у неким серијама била показатељ компликација у виду рестенозе, тромбозе стента и другог, потврђујући одлучујући удео поремећаја перфузије бубрега у генези овог синдрома.

С обзиром на то да се модерном медикаментном терапијом (нарочито ACEI и блокаторима ангиотензинских рецептора) код већине пацијената (чак до 92 %) може регулисати притисак на задовољавајући начин а прогресија ARAS успорити и модификацијом других фактора ризика (прекид пушења, хиполипемии, аспирин и друго), несумњиво ће доћи и до промена спектра клиничких манифестација и тока реноваскуларне болести [10]. Многи случајеви ће остати неоткривени, али ће сигурно бити и случајева прогресивне хипертензије, акцелерираног кардиоваскуларног обољења са едемом плућа и терминалном бубрежном инсуфицијенцијом, јер је оклузија бубрежне артерије са губитком бубрежне масе могући епилог природног тока и/или медикаментне терапије RAS. Клиничари ово морају имати на уму и „flash”

едем плућа треба схватити као вапај бубрега за реваскуларизацијом [2, 3, 9–11].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Beutler JJ, Van Ampting JM, Van De Ven PJ, Koomans HA, Beek FJ, Woittiez AJ, Mali WP. Long-term effects of arterial stenting on kidney function for patients with ostial atherosclerotic renal artery stenosis and renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1475-81.
2. Lim ST, Rosenfield K. Renal Artery Stent Placement: Indications and Results. *Curr Interv Cardiol Rep* 2000; 2: 130-139.
3. Pickering TG, Herman L, Devereux Rb et al. Recurrent pulmonary oedema in hypertension due to bilateral renal artery stenosis: treatment by angioplasty or surgical intervention. *Lancet* 1988; 2: 551-552.
4. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, Sos TA, August P. Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1-7.
5. Textor SC, Wilcox CS. Renal artery stenosis: a common, treatable cause of renal failure? *Annu Rev Med* 2001; 52: 421-42.
6. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, McKusick MA, Grill DE, Hallett JW, Holmes DR. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 309-16.
7. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL et al. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Q J M* 1994; 87: 413-421.
8. Jaff MR, Olin JW. Atherosclerotic stenosis of the renal arteries. Indications for intervention. *Tex Heart J* 1998; 25: 34-39.
9. Mansoor S, Shah A, Scoble JE. „Flash pulmonary oedema” – a diagnosis for both the cardiologist and the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1311-1313.
10. Haller C. Arteriosclerotic renal artery stenosis: conservative versus interventional management. *Heart* 2002; 88: 193-197.
11. Begelman SM, Olin JW. Renal Artery Stenosis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 1999; 1: 55-62.

## „FLASH” PULMONARY OEDEMA AS A CLINICAL MANIFESTATION OF RENOVASCULAR HYPERTENSION

Dimitra KALIMANOVSKA-OŠTRIĆ<sup>1</sup>, Branislava IVANOVIĆ<sup>1</sup>, Vladimir OŠTRIĆ<sup>2</sup>, Vesna KNEŽEVIĆ<sup>1</sup>,  
Vesna STOJANOV<sup>1</sup>, Dragan SIMIĆ<sup>1</sup>

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

2. Institute of Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

One of the clinical manifestations of renovascular hypertension (RVH) may be a recurrent pulmonary oedema both in the absence or in the presence of systolic left ventricular dysfunction. This type of pulmonary oedema characterized as „flash” pulmonary oedema is ascribed to elevated angiotensin II concentrations with consequent hypertension as well as to volume overload resulting from decreased pressor natriuresis when there are significant stenoses of both or one renal arteries. The investigation included 30 patients with RVH treated by percutaneous transluminal angioplasty of the stenosed renal artery (PTRA) and/or stent implantation (PTR-ST) and 30 patients with surgical resection of the abdominal aortic aneurysm (AAA). The first group was divided in two subgroups according to the etiology of renal artery stenosis (RAS). In the subgroup with fibromuscular dysplasia (FMD) the mean age was 37.5 years, in the subgroup with atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) 54.8 years and in the group with operated AAA 68.6 years. There were more females than males only in the FMD subgroup (10:3). Two patients of the first group experienced pulmonary oedema, both in the subgroup with atherosclerotic renal artery stenosis associated with atherosclerosis of other arteries. Normalization of the blood pressure following PTRA in both and an

uncomplicated course after a surgical myocardial revascularization in one of them illustrates the importance of renal revascularization. Pulmonary oedema occurred preoperatively in four out of 30 patients with abdominal aortic aneurysm in whom significant renal artery stenoses coexisted. Two patients died despite surgery, one patient is clinically stable and the medicament treatment of heart failure is inevitable in the fourth with a left ventricular aneurysm following myocardial infarction. The occurrence or recurrence of pulmonary oedema in the absence of other explanation should suggest the possibility of bilateral or unilateral renal artery stenosis requiring renal revascularization for blood pressure regulation as well as for elimination of other manifestations/complications.

**Key words:** „flash” pulmonary oedema, renovascular hypertension, renal artery stenosis, renal revascularization.

Dimitra KALIMANOVSKA-OŠTRIĆ

Institut za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije

Koste Todorovića 8, 11000 Beograd

Tel: 011 361 57 87; Faks: 011 361 57 86

E-mail: kalimdo@eunet.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 28. 1. 2002. године.

## ЦИСТАТИН С КАО МЕРА ЈАЧИНЕ ГЛОМЕРУЛСКЕ ФИЛТРАЦИЈЕ КОД БОЛЕСНИКА СА ТРАНСПЛАНТИРАНИМ БУБРЕГОМ

Дијана ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Павле КРСТИВОЈЕВИЋ<sup>3</sup>, Ивана ОБРАДОВИЋ<sup>2</sup>,  
Весна ЂУРЂЕВИЋ<sup>2</sup>, Радмила БЛАГОЈЕВИЋ-ЛАЗИЋ<sup>1</sup>, Љубица ЂУКАНОВИЋ<sup>1</sup>

1. Нефролошка клиника, Клинички центар Србије, Београд; 2. Институт за медицинску биохемију,  
Клинички центар Србије, Београд; 3. Здравствени центар, Ваљево

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Одређивање бубрежне функције је од посебног значаја у клиничкој пракси, нарочито код болесника са трансплантираним бубрегом код којих су неопходне честе контроле. Како идеални маркер за одређивање јачине гломерулске филтрације (ЈГФ) још није пронађен, и даље се праве напори да се пронађе прецизан и једноставан метод за његово одређивање. Концентрација цистатина С (СуС) у серуму протеина мале молекулске масе и стабилне продукције предлага се као нова мера ЈГФ, али подаци о његовој употреби код Тх нису бројни. Зато је циљ ове студије био да се упореди концентрација СуС и  $\beta$ 2-микроглобулина ( $\beta$ 2-MG) са клиренсом креатинина (Ccr), као мером ЈГФ код болесника са трансплантираним бубрегом. У студију је укључено 20 болесника са трансплантираним бубрегом (12 мушкараца и осам жена) старости од 22 до 63 године ( $40,4 \pm 10,1$ ) са Ccr од 7,1 до 77,7 ml/min и 16 болесника контролне групе (пет мушкараца и једанаест жена) са различитим бубрежним болестима, старости од 24 до 63 године ( $41,5 \pm 12,5$ ), са Ccr од 60,5 до 116,8 ml/min. Ccr је упоређен са реципрчном вредности СуС (1/СуС) и реципрчном вредности  $\beta$ 2-MG (1/ $\beta$ 2-MG) коришћењем методе линеарне регресије. Код болесника са трансплантираним бубрегом постоји значајна корелација између Ccr и 1/СуС у серуму ( $r=0,828$ ;  $p<0,001$ ), односно 1/ $\beta$ 2-MG у серуму ( $r=0,791$ ;  $p<0,001$ ), што је виђено и у контролној групи болесника (СуС:  $r=0,603$ ;  $p<0,05$ ), ( $\beta$ 2-MG:  $r=0,627$ ;  $p<0,05$ ). Корелација између Ccr и 1/СуС је већа него између Ccr и 1/ $\beta$ 2-MG, али без статистичке значајности. Коефицијент корелације између СуС и  $\beta$ 2-MG био је  $r=0,839$  ( $p<0,001$ ) код болесника са трансплантираним бубрегом, односно  $r=0,835$  ( $p<0,05$ ) код болесника контролне групе. Није било разлике између ових показатеља у две испитане групе болесника. Могло би се закључити да је концентрација СуС у серуму нешто боље мерило ЈГФ него  $\beta$ 2-MG код болесника са трансплантираним бубрегом у стабилној фази, што није случај код контролне групе болесника. Ово захтева даље испитивање код болесника са трансплантираним бубрегом и акутним погоршањем функције графта.

**Кључне речи:** цистатин С,  $\beta$ 2-микроглобулин, јачина гломерулске филтрације, болесници са трансплантираним бубрегом.

### УВОД

Одређивање бубрежне функције је од великог значаја у клиничкој пракси. Нарочито је код болесника са трансплантираним бубрегом значајно често и брзо одређивање бубрежне функције у непосредном постоперативном току, а и касније, у току праћења болесника и посебно у току компликација. Као најбоља мера глобалне бубрежне функције сматра се јачина гломерулске филтрације (ЈГФ). Уобичајене методе за одређивање ЈГФ су често недоступне или недовољно прецизне, тако да се чине напори за проналажење прецизног и једноставног метода са одређивање ЈГФ.

У последње време се испитују могућности коришћења концентрација протеина мале молекулске масе као што су  $\beta$ 2-микроглобулин ( $\beta$ 2-MG), ретинол-везујући протеин (*retinol-binding protein* – RBP) и  $\alpha$ 1-микроглобулин (*protein HC*) у серуму за процену ЈГФ. Међутим, ниједан од ових протеина мале молекулске масе се није показао као довољно поуздан углавном због утицаја небубрежних фактора на њихову концентрацију: инфекција, дијете, обољења јетре итд. 1-7. Цистатин С (СуС), инхибитор цистеин протеиназа, јесте протеин мале молекулске масе који константно продукују све ћелије са једром, независно од различитих патолошких стања, и који се елиминише из крви искључиво преко гломерула 8-10.

Тако се концентрација СуС у серуму препоручује као ново мерило за одређивање ЈГФ. Међутим, подаци о његовим вредностима код болесника са трансплантираним бубрегом су јако оскудни.

### ЦИЉ РАДА

Циљ овог испитивања је било упоређивање концентрација СуС и  $\beta$ 2-MG са клиренсом креатинина (Ccr) као мером ЈГФ код болесника са трансплантираним бубрегом и у контролној групи болесника са различитим болестима бубрега.

### МЕТОД РАДА

У студији је обрађено 36 болесника који су подељени у две групе.

Групу 1 је чинило 20 болесника са трансплантираним бубрегом (12 мушкараца и осам жена) старости од 22 до 63 године ( $40,4 \pm 10,1$ ), са клиренсом креатинина од 7,1 до 77,7 ml/min.

Групу 2 је чинило 16 болесника контролне групе (пет мушкараца и 11 жена) са различитим бубрежним болестима, старости од 24 до 63 године ( $41,5 \pm 12,5$ ), са клиренсом креатинина од 60,5 до 116,8 ml/min.

Концентрације  $CyC$  и  $\beta 2-MG$  одређивани су комерцијалном *Latex* имунонефелометријском (*DADE Behring*) методом на *BNA* анализатору а према упутствима произвођача. Креатинин је одређиван Џефијевом (*Jaffe*) реакцијом у серуму и урину, а клиренс креатинина је израчунаван стандардном формулом. Клиренс креатинина је поређен са реципрочном вредности  $CyC$  и  $\beta 2-MG$  коришћењем методе линеарне регресије. Код оштећења бубрежне функције реципрочна вредност креатинина у серуму код већине болесника опада линеарно, па се узима као боље мерило промене бубрежне функције него сам креатинин, што је случај и са  $CyC$  и  $\beta 2-MG$ .

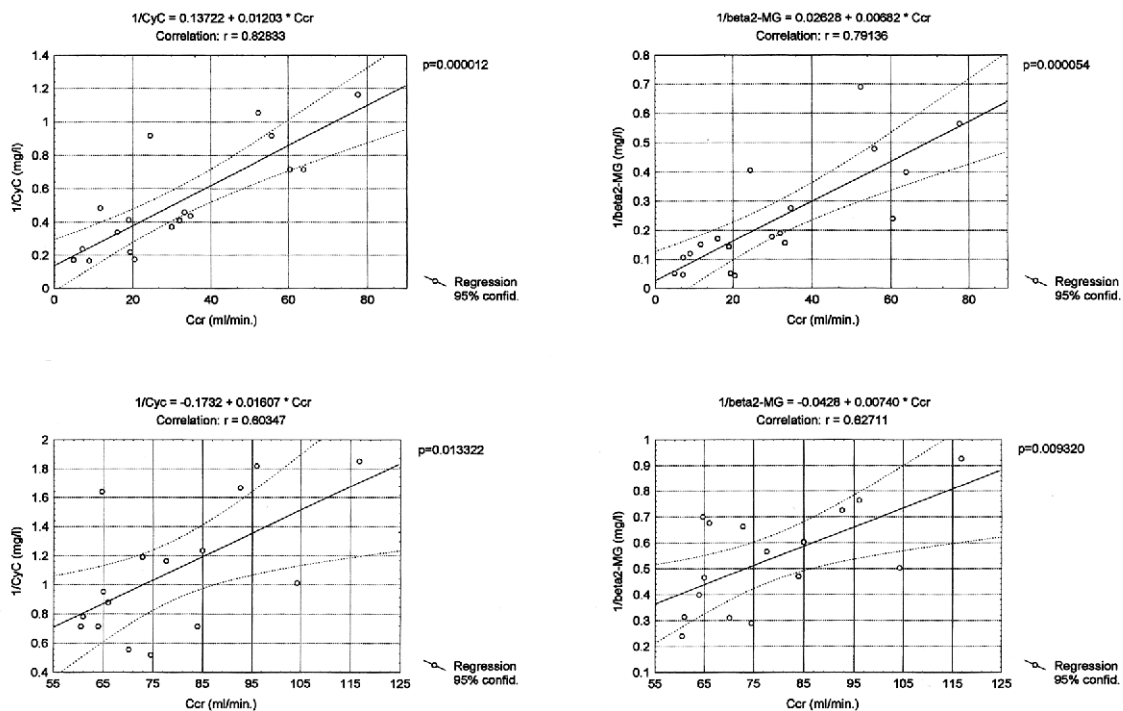
## РЕЗУЛТАТИ

Код болесника са трансплантираним бубрегом постоји значајна корелација између клиренса креатинина и реципрочне вредности  $CyC$  ( $r=0,828$ ;  $p<0,001$ ), као и клиренса креатинина и реципрочне вредности  $\beta 2-MG$  ( $r=0,791$ ;  $p<0,001$ ) (Графикон 1). Корелација између реципрочне вредности  $CyC$  и клиренса креатинина је боља, међутим, није било статистички значајне разлике. Коефицијент корелације између  $CyC$  и  $\beta 2-MG$  у серуму такође је био високо статистички значајан ( $r=0,839$ ;  $p<0,001$ ) код болесника са трансплантираним бубрегом, што је утврђено и у контролној групи болесника ( $r=0,835$ ;  $p<0,05$ ).

## ДИСКУСИЈА

Јачина гломерулске филтрације је мера бубрежне функције која се обично смањује после настанка бубрежне болести. Код болесника са трансплантираним бубрегом тачно одређивање ЈГФ значајно је за процену тежине оштећења функције калема и одлучивање о врсти терапије.

Идеално мерење ЈГФ било би мерење клиренса биолошких, тј. ендогених супстанци, које се налазе у плазми/серуму у константној концентрацији. То би требало да буде супстанца која се слободно филтрује у гломерулима, не реасорбује, нити екскретије у тубулима и не елиминише неким другим путем осим преко бубрега. Осим тога, концентрација идеалне



ГРАФИКОН 1. Корелација између клиренса креатинина и реципрочне вредности цистатина C, односно реципрочне вредности  $\beta 2$ -микроглобулина код болесника са трансплантираним бубрегом (први ред) и болесника контролне групе (други ред).

GRAPH 1. Correlation between creatinine clearance and reciprocal values of cystatin C and creatinine clearance and  $\beta 2$ -microglobulin in renal transplant patients (first row) and controls (second row).

ендогене супстанце не би смела да зависи од реакција запаљења, нити би на њу смеле да утичу друге ендogene супстанце. Та супстанца такође не сме да утиче на аналитичке факторе, њена употреба треба да буде рутинска, а цена доступна 11.

Поред ендогених користе се и неки екзогени маркери за одређивање ЈГФ, као што су *инулин* и *радионуклеиди*. Међутим, њихова употреба у рутинској, свакодневној пракси је ограничена из техничких, економских и организационих разлога. Поред тога, употреба радионуклеида, поред специфичног рокова, захтева и излагање радијацији 12. Употреба *уреје*, *креатинина* и *клиренса креатинина* као мера ЈГФ је најдоступнија у клиничкој пракси, али је недовољно прецизна 3, 11-16.

У циљу проналажења ендогене супстанце која се синтетише у организму и једноставно одређује, покушано је са одређивањем *прошенина* *мале молекулске масе*. За разлику од  $\beta 2$ -MG, RBP и  $\alpha 1$ -MG 4-8, 17, цистатин С ( $\gamma$ -траг или пост- $\gamma$  глобулин) константно продукују све ћелије са једром и он има следеће карактеристике: слободно се филтрује кроз гломеруле, не секретује се у тубулима нити елиминише неким другим екстрауреналним путем, готово потпуно га апсорбују и катаболишу ћелије проксималних тубула, његова концентрација не зависи од реакција акутне фазе, нити од ендогених и аналитичких фактора 4, 8-10, 14.

Предности СуС над клиренсом креатинина су следеће: потребан је само један узорак серума/плазме, његова концентрација не зависи од мишићне масе, површине тела или уноса хране, СуС се не секретује у тубулима, нема значајног утицаја цефалоспорина, аспирина, циклоспорина А, односно билирубина на концентрацију СуС, опсег вредности СуС је идентичан за одрасле и децу 11, 16, 18.

Код болесника са трансплантираним бубрегом потребно је брзо одређивање функције трансплантираног бубрега, што омогућава рано откривање одбацивања графта, као и адекватно дозирање имуносупресивних лекова. Концентрација  $\beta 2$ -MG у серуму зависи од његове продукције и ЈГФ 5, 19. Његова продукција се мења код болесника са лимфопролиферативним синдромима, инфекцијама и аутоимуним болестима 5. Имуносупресивни лекови мењају продукцију  $\beta 2$ -MG чинећи га неприкладним маркером ЈГФ код болесника са трансплантираним бубрегом 16. Студија Риша (*Risch*) и сарадника 16 показује да би код болесника са трансплантираним бубрегом и запаљенским процесима или за време акутног одбацивања СуС наставио да прецизно одређује ЈГФ, док би клиренс креатинина варирао, те би он био лошији маркер ЈГФ него СуС. Са овим се слажу и бројни други аутори 20-22.

Код трансплантираних болесника испитаних у овом раду коефицијенти корелације између клиренса креатинина и реципрочне вредности СуС су већи него коефицијенти корелације између клиренса креатинина и реципрочне вредности  $\beta 2$ -MG, али без статистичке значајности ( $p=0,433836$ ) (Графикон 1).

Могло би се закључити да је СуС нешто боље мерило бубрежне функције од  $\beta 2$ -MG код ових болесника, али се мора напоменути да су испитани болесници били у стабилној фази.

## ЗАКЉУЧАК

Цистатин С је нешто бољи маркер за одређивање ЈГФ код болесника са трансплантираним бубрегом него  $\beta 2$ -микроглобулин. Иако су коефицијенти корелације између клиренса креатинина и испитиваних протеина мале молекулске масе били већи код болесника са трансплантираним бубрегом него код болесника контролне групе, њихове разлике нису биле статистички значајне. Све је то указало на то да се цистатин С може користити за процену ЈГФ готово с подједнаком поузданошћу као и  $\beta 2$ -микроглобулин код болесника са трансплантираним бубрегом уколико су у стабилном стању и болесника са другим болестима бубрега. Међутим, имајући у виду шта све утиче на продукцију и концентрацију  $\beta 2$ -микроглобулина у серуму, било би од значаја испитати групу болесника са трансплантираним бубрегом и акутним погоршањима функције трансплантираног бубрега.

## ЛИТЕРАТУРА

- Kabanda A, Jadoul M, Pochet MJ et al. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45:1689-1696.
- Colle A, Tavera C, Previt D et al. Cystatin C levels in sera of patients with human immunodeficiency virus infection. *J of Immunoassay* 1992;13(1):47-60.
- Finney H, Newman JD, Gruber W, Merle P, Price PCh. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chemistry* 1997;43(6):1016-1022.
- Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The Blood serum concentration of cystatin C ( -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
- Norlund L, Fex G, Lanke J et al. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum  $\beta 2$ -microglobulin/cystatin C ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(6):463-470.
- Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D and  $\beta 2$ -microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Medica Scand* 1985;218:499-503.
- Ayatse JO, Kwan JTC. Relative sensitivity of serum and urine retinol binding protein and  $\beta 1$ -microglobulin in the assessment of renal function. *Ann Clin Biochem* 1991;38 (Suppl):20-27.
- Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992;38(Suppl 1):S20-S27.
- Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative Automated Particle-Enhanced Immunonephelometric Assay for the Routinary Measurement of Human Cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998;36(11):859-865.
- Erlandsen JE, Randers E, Kristensen HJ. Reference Intervals for Serum Cystatin C and Serum Creatinine in Adults. *Clin Chem Lab Med* 1998;36(6):393-397.
- Shemesh O, Golbetz H. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28:830-838.
- Swan KS. The Search Continues - An Ideal Marker of GFR. *Clin Chem* 1997;43(6): 913-914.

13. Hymnsfield SB, Arteage C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:478-494.
14. Newman JD, Thakkar H, Edwards GR et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995;47: 312-318.
15. Gerard SK, Kahayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients: a prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol* 1985;84: 659-664.
16. Risch L, Blumberg A, Huber A. Rapid and accurate assessment of glomerular filtration rate in patients with renal transplants using serum cystatin C. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(8):1991-1996.
17. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, Giordani R. Cystatin C, beta2-microglobulin and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal* 2001;24(5-6):835-842.
18. Randers E, Erlandsen EJ. Serum Cystatin C as an endogenous marker of the renal function - review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:389-395.
19. Keevil GB, Kilpatrick SE, Nicholas PS, Maylor WP. Biological variation of Cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998;44: 1535-1539.
20. Bostom AG, Gohh RY, Bausserman L et al. Serum Cystatin C as a Determinant of Fasting Total Homocysteine Levels in Renal Transplant Recipients with a Normal Serum Creatinine. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:164-166.
21. Paskalev E, Lambrea L, Simeonov P et al. Serum cystatin C in renal transplant patients. *Clin Chim Acta* 2001;310(1):53-56.
22. Jovanović D, Krstivojević P, Obradović I, Đurđević V, Đukanović Lj, Blagojević-Lazić R. Serum cystatin C as measure of GFR in renal transplant patients. BANTAO 5th Congress, 30 September – 3 October 2001, Thessaloniki, Hellas, Greece. Book of abstracts: 79.

## SERUM CYSTATIN C AS A MEASURE OF GFR IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS

Dijana JOVANOVIĆ<sup>1</sup>, Pavle KRSTIVOJEVIĆ<sup>3</sup>, Ivana OBRADOVIĆ<sup>2</sup>, Vesna ĐURĐEVIĆ<sup>2</sup>,  
Radmila BLAGOJEVIĆ-LAZIĆ<sup>1</sup>, Ljubica ĐUKANOVIĆ<sup>1</sup>

1. Clinic of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Health Centre, Valjevo

### INTRODUCTION

Assessment of renal function is of great importance in clinical medicine, especially in renal transplant patients requiring frequent controls of renal function. Therefore, continuous efforts have been made in searching precise and simple method for determination of glomerular filtration rate (GFR). Serum level of cystatin C (CyC), protein of low molecular weight, has been proposed as measure of GFR, but the data of its value in renal transplant patients are scarce 8-10.

### PURPOSE

The aim of this study was to compare the serum levels of low molecular weight proteins CyC and  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG) with creatinine clearance, as well known measure of GFR, in renal transplant patients and control group of patients with different renal disease.

### PATIENTS AND METHODS

The study included 36 patients divided into two groups.

Group 1: 20 renal transplant patients (12 men and 8 women) aged between 22 and 63 (40.4 $\pm$ 10.1) years with creatinine clearance from 7.1 to 77.7 ml/min.

Group 2: 16 controls (5 men and 11 women) with various renal diseases, aged between 24 and 63 (41.5 $\pm$ 12.5) years with creatinine clearance from 60.5 to 116.8 ml/min.

N Latex Cystatin C and  $\beta$ 2-microglobulin for the Behring Nephelometer System was used in this study. Creatinine was determined with Jaffe-reaction in serum and urine.

### RESULTS

In renal transplant patients as well as in control group of patients the significant correlation between creatinine clearance and reciprocal values of the serum CyC ( $r_1=0.828$ ;  $p_1<0.001$ ;  $r_2=0.603$ ;  $p_2<0.05$ ) and reciprocal values of the serum  $\beta$ 2-MG levels ( $r_1=0.791$ ;  $p_1<0.001$ ;  $r_2=0.627$ ;  $p_2<0.05$ ) was found (Graph 1). There was a slightly better correlation between creatinine clearance and reciprocal values of the serum CyC than the one between creatinine clearance and reciprocal values of the serum  $\beta$ 2-MG without statistical significance in renal transplant patients. There was no difference in correlation coefficients between both low molecular weight proteins and creatinine clearance in Group 2.

The correlation coefficient between serum CyC and  $\beta$ 2-MG was  $r=0.839$  ( $p<0.001$ ) in renal transplant patients and  $r=0.835$  ( $p<0.05$ ) in control group.

There were no significant differences in correlation coefficients between reciprocal values of serum CyC and creatinine clearance

( $p=0.2043$ ) as well as reciprocal values of serum  $\beta$ 2-MG and creatinine clearance ( $p=0.3717$ ) between Group 1 and Group 2.

### DISCUSSION

In renal transplant patients rapid assessment of graft function is necessary. This allows early recognition of rejection as well as differential diagnosis of different renal graft disorders. Study of Risch and co 16 suggested that serum CyC was very good marker for GFR in renal transplant patients which was confirmed by the other authors too 20-22. During inflammatory process or other pathological conditions, especially during acute rejection or infections, CyC also provided precise assessment of GFR while creatinine clearance varied dramatically 16.

Serum concentration of  $\beta$ 2-MG, another low molecular weight protein, also depends both on its production rate and the GFR 5, 19. Its production is dramatically different in patients with infections 5 as well as while immunosuppressive drugs are used 16. Therefore,  $\beta$ 2-MG is impractical as GFR marker in patients with renal transplants. So, serum CyC was considered as better marker for GFR than  $\beta$ 2-MG and creatinine clearance in renal transplant patients with different complications 16. In this study serum CyC was slightly better marker for GFR than  $\beta$ 2-MG, without statistical significance (Graph 1). Renal transplant patients, however, were in the stable condition at the time of the study.

### CONCLUSION

Serum CyC was moderately better marker of GFR than  $\beta$ 2-MG in renal transplant patients when they were in the stable condition. Serum CyC and  $\beta$ 2-MG were the same markers of GFR in control group of patients with various renal diseases.

There was no significant difference in correlation coefficients between reciprocal values of the serum CyC and creatinine clearance ( $p=0.2043$ ) as well as reciprocal values of the serum  $\beta$ 2-MG levels and creatinine clearance ( $p=0.3717$ ) between two examined groups of patients. The studies on renal transplant patients with acute graft rejection or infections are warranted.

**Key words:** cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, measure of glomerular filtration rate (GFR), renal transplant patients.

Dijana JOVANOVIĆ  
Institut za urologiju i nefrologiju  
Nefrološka klinika  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Tel: 011 686 740

\* Рукопис је достављен Уредништву 26. 3. 2002. године.

## ВАСКУЛАРНЕ КОМПЛИКАЦИЈЕ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИЈЕ БУБРЕГА

Драгослав БАШИЋ<sup>1</sup>, Јован ХАЦИ-ЂОКИЋ<sup>2</sup>, Драго МИЛУТИНОВИЋ<sup>2</sup>, Милан ЂОКИЋ<sup>2</sup>

1. Уролошка клиника, Клинички центар, Ниш;

2. Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Васкуларне компликации су значајан узрок оболевања, губитка калема и смртности после трансплантације бубрега. Најважније међу њима су главне васкуларне компликации, крвављења и руптуре калема. Циљ рада је да се испита учесталост васкуларних компликација после трансплантације бубрега и да се упореде резултати у односу на врсту даваоца: живи сродни давалац и умрла особа. У периоду од 1975. до 1998. године у Центру за трансплантацију бубрега Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду урађене су 463 трансплантације бубрега, од тога 319 од живог сродног даваоца и 144 од умрле особе. Ретроспективно су анализоване историје болести свих 463 прималаца просечне старости 36,2 године ( $SD=10,3$ ). Статистичка анализа података је рађена коришћењем Ментел-Хенцеловог (*Mentel-Henzel*) теста ( $\chi^2$  тест) и Фишеровог (*Fischer*) теста егзактне вероватноће нулте хипотезе. У односу на посматране групе, главне васкуларне компликации су се чешће јављале у групи прималаца калема умрле особе, што је статистички значајно. Доминантна компликација је тромбоза васкуларне анастомозе. Крвављења и руптуре калема су се такође значајно чешће јављале у групи прималаца калема умрле особе.

*Кључне речи:* трансплантација бубрега, васкуларне компликации, калем живог даваоца, калем умрле особе.

### УВОД

Многобројне и разноврсне техничке компликации могу у постоперативном периоду угрозити како трансплантирани бубрег (калем), тако и самог прималоца. Учесталост појединих васкуларних компликација креће се од 0,5 до 30% [1] после стандардних хируршких захвата, а чак 40% после нестандартних хируршких захвата имплантације калема [2, 3]. Главне васкуларне компликации, укључујући тромбозу и оклузију бубрежне вене и тромбозу бубрежне артерије, не представљају честе компликации (јављају се у 1-2% случајева), али могу изазвати тромбозу калема, те стога захтевају хитно хируршко збрињавање [4, 5]. Тромбоза и оклузија бубрежне вене је обично последица спољашњег притиска на калем или савијања због изразите дужине вене или због повећане покретљивости калема. Може настати и ширењем тромбозе из карличних и илијакалних вена. Изузетно, техничке компликации на месту анастомозе могу довести до тромбозе и оклузије бубрежне вене [6]. Тромбоза бубрежне артерије најчешће настаје као последица техничких проблема на месту артеријске анастомозе. С обзиром на то да калем не поседује помоћни артеријски крвоток, неповратно оштећење може настати уколико период исхемије траје дуже од 90 минута. Терапија се најчешће састоји од хитне трансплантатоме [4]. Стеноза бубрежне артерије готово увек има локализацију на месту анастомозе или унутар 10 *mm* од места анастомозе [7]. Јавља се у 4-12% прималаца када је главни узрок артеријске хипертензије. Обично је последица лоше анастомозе, оштећења интима канилом у току перфузије или неоинтималне хиперплазије у близини анастомозе [8]. Атеросклеротичне насlage на артеријама даваоца или прималоца могу бити фактор ризика, посебно када се користе старији даваоци. Терапија избора у

лечењу стенозе бубрежне артерије је транслуминална ангиопластика, коју већина аутора препоручује због једноставности извођења, док се за сталне или повратне стенозе препоручује хируршко лечење [9, 10]. Значајне постоперативне компликации могу бити узроковане и разним врстама крвављења. Непотпуна оперативна хемостаза, руптура калема или неодговарајућа васкуларна анастомоза су чести узроци крвављења, која, уколико се компликују инфекцијом, представљају индикацију за хитну трансплантатоме [11]. Крвављење настаје и после перкутане биопсије калема у 5-8% случајева са каснијим формирањем периреналних хематома у 25-30% случајева [12]. Периренални хематоми су обично малих димензија и не захтевају никакву додатну терапију. Већи хематоми могу вршити притисак на уретер и изазвати хидронефрозу. Акутно настали хематоми унутар фасцијалне чауре могу довести до поремећаја функције калема због притиска бубрежног паренхиме и ретко до хипертензије (*page kidney phenomenon*). У тим случајевима потребно је уклањање хематома, одговарајућа хемостаза и успостављање нормалне циркулације [1]. Осим крвављења из самог калема или околине, значајне постоперативне компликации са високом стопом смртности могу изазвати крвављења из гастроинтестиналног тракта. Терапија се спроводи по истим индикацијама као и код осталих болесника [13].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се на основу анализе расположивог клиничког материјала, састављеног од 463 историје болести прималаца лечених на Институту за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду, за период од 1980. до 1998. године утврде:

- учесталост и врста васкуларних компликација у групи прималаца калема од живог сродног даваоца у односу на учесталост и врсту у групи прималаца калема од умрле особе;
- утицај појединих васкуларних компликација на исход трансплантације, тј. на стопу оболевања и смртности калема и примаоца у свакој од испитиваних група.

## МЕТОД РАДА

Рад је ретроспективна анализа клиничког материјала 319 прималаца који су лечени у Центру за трансплантацију бубрега Института за урологију и нефрологију КЦ Србије у периоду од 1975. до 1998. године и код којих је урађена трансплантација бубрега од живог сродног даваоца (*LD* група). Упоредна група је сачињена од прималаца који су у истом периоду били подвргнути трансплантацији бубрега од умрле особе (*CD* група). Просечна старост прималаца износила је  $34,5 \pm 9,8$  година у *LD* групи и  $41,9 \pm 10,2$  година у *CD* групи.

Могући примаоци налазили су се на хроничном програму хемодијализе због терминалне бубрежне инсуфицијенције и били су под сталном нефролошким контролом. Кандидати за трансплантацију бубрега од умрле особе били су на листи чекања Центра за трансплантацију, где су сврставани после комплетног испитивања Протоколом за трансплантацију, те су представљали најоптималније примаоце за постојеће органе умрлих особа.

Код свих 319 прималаца из групе *LD* била је урађена жива сродничка трансплантација.

Сви потенцијални живи сродни даваоци, као и сви потенцијални примаоци за обе врсте трансплантације вредновани су одговарајућим стандардизованим дијагностичким протоколима Центра за трансплантацију.

Код свих умрлих особа давалаца учињена је *en bloc* бинефректомија трансперитонеално, техником по Акерману (*Ackerman*), која је модификована по Драјкорну (*Dreikorn*).

Чување и складиштење калема вршено је хладном сталном перфузијом *ex situ* код нефректомија од живог сродног даваоца и *in situ* код нефректомија умрлих особа стандардним перфузионим растворима. У појединим случајевима рађена је реперфузија или је калем прикључиван на апарат за пулзатилну перфузију.

Хируршка техника имплантације калема подразумевала је приступ кроз ретроперитонеум кроз параректални лучни рез по Александру са супротне стране у односу на страну са које потиче калем. У највећем броју случајева васкуларне анастомозе су рађене стандардизованом оперативном техником, и то термино-терминална артеријска анастомоза бубрежне артерије калема са унутрашњом илијакалном артеријом примаоца и термино-латерална венска анастомоза бубрежне вене калема са спољашњом илијакалном веном примаоца. У мањем броју случајева ( $n=45$ ) морало се одустати од овакве технике и тада су примењивани поједини „атипични” васкуларни захвати. У раду су анализирани следеће васкуларне компликације: главне васкуларне компликације, крвављења и руптуре калема.

Подаци су обрађени методама аналитичке и описне статистике уз приказивање појава у релативним износима и апсолутним бројевима. За израчунавање појединих вредности коришћени су Ментел-Хенцелов (*Mentel-Henzel*) тест ( $\chi^2$  тест) и Фишеров (*Fischer*) тест егзактне вероватноће нулте хипотезе.

## РЕЗУЛТАТИ

### Главне васкуларне компликације

Главне васкуларне компликације су биле присутне код 25 прималаца, односно код 5,4% од укупног броја трансплантираних (Табела 1).

Ове компликације су углавном карактеристичне за *CD* групу. Апсолутни износ заступљености (22 случаја) код ове групе је 7,3 пута већи од апсолутног износа заступљености у *LD* групи, где је овај износ свега 3. Релативни удео (15,3%) ових компликација у *CD* групи је чак 17 пута већи него што је релативни удео у *LD* групи (0,9%). Разлика је статистички значајна за ниво  $p < 0,0001$  ( $\chi^2=38,1$ ).

Доминантна компликација у *CD* групи је тромбоза васкуларне анастомозе. Од 22 примаоца која су имала неку од главних васкуларних компликација, 17 прималаца (77,3%) је имало тромбозу. У свих 17 случајева дошло је до губитка калема, од чега у 16 случајева без смртности, док је у једном случају забележен смртни исход. Стенозе су се у овој групи јавиле код два примаоца, руптура илијакалне артерије код такође два, док је један прималац имао руптуру илијакалне вене. Код сва три примаоца са руптурама дошло је до губитка калема, а прималац са руптуром вене је завршио смртно.

ТАБЕЛА 1. Број и удео главних васкуларних компликација у односу на врсту донора.

TABLE 1. Major vascular complications counts and rates by donor type.

| Главне васкуларне компликације<br>Major vascular complications | LD група<br>LD group |       | CD група<br>CD group |       | Укупно<br>Total |       |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|-------|
|                                                                | Број<br>No           | %     | Број<br>No           | %     | Број<br>No      | %     |
| Да<br>Yes                                                      | 3                    | 0.9   | 22                   | 15.3  | 25              | 5.4   |
| Не<br>No                                                       | 316                  | 99.1  | 122                  | 84.7  | 438             | 94.6  |
| Свега<br>Total                                                 | 319                  | 100.0 | 144                  | 100.0 | 463             | 100.0 |

ТАБЕЛА 2. Врсте главних васкуларних компликација.  
TABLE 2. Major vascular complications types.

| Главне васкуларне компликације<br>Major vascular complications        | LD група<br>LD group |       | CD група<br>CD group |       | Укупно<br>Total |       |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|-------|
|                                                                       | Број<br>No           | %     | Број<br>No           | %     | Број<br>No      | %     |
| Тромбоза васкуларне анастомозе<br>Vascular anastomosis thrombosis     | 1                    | 33.3  | 17                   | 77.3  | 18              | 72.0  |
| Стеноза унутрашње илијачне артерије<br>Internal iliac artery stenosis | 1                    | 33.3  | 2                    | 9.1   | 3               | 12.0  |
| Руптура унутрашње илијачне артерије<br>Internal iliac artery rupture  | 0                    | 0.0   | 2                    | 9.1   | 2               | 8.0   |
| Облитерирајући васкулитис<br>Obliterant vasculitis                    | 1                    | 33.3  | 0                    | 0.0   | 1               | 4.0   |
| Руптура спољашње илијачне вене<br>External iliac vein rupture         | 0                    | 0.0   | 1                    | 4.5   | 1               | 4.0   |
| Свега<br>Total                                                        | 3                    | 100.0 | 22                   | 100.0 | 25              | 100.0 |

ТАБЕЛА 3. Удео хеморагија у односу на врсту донора.  
TABLE 3. Hemorrhage rates by donor type.

| Крвављење<br>Hemorrhage | LD група<br>LD group |       | CD група<br>CD group |       | Укупно<br>Total |       |
|-------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|-------|
|                         | Број<br>No           | %     | Број<br>No           | %     | Број<br>No      | %     |
| Да<br>Yes               | 7                    | 2,2   | 13                   | 9,0   | 20              | 4,3   |
| Не<br>No                | 312                  | 97,8  | 131                  | 91,0  | 443             | 95,7  |
| Свега<br>Тотал          | 319                  | 100,0 | 144                  | 100,0 | 463             | 100,0 |

У групи LD трансплантација, као што је већ речено, компликације су биле само код три примаоца, и то: једна тромбоза, једна стеноза и један прималац са облитерантним васкулитисом (Табела 2).

Од три примаоца са стенозом унутрашње илијачне артерије, два су имала стенозу на васкуларној анастомози, а један сегменталну. Код једног примаоца стеноза је успешно решена транслуминалном дилатацијом, док су преостала два примаоца имала хипертензију која је лечена медикаментно и није дошло до губитка калема.

Код примаоца из групе LD који је имао тромбозу васкуларне анастомозе забележен је смртни исход у току експлорације десетог постоперативног дана због тромбозе калема и вена мале карлице, као и тромбоемболије плућа.

Крвављења

Крвављења су била присутна код 20 прималаца, што је 4,3% од укупног броја трансплантираних (Табела 3). Ове компликације су преовладавале у групи CD.

Релативни удео од 9% код ове групе је четири пута већи од релативног удела у групи LD (2,2%). Разлика је статистички значајна за ниво  $p<0,01$  ( $\chi^2=8,279 > \chi^2=6,635$ ).

Међу врстама крвављења (Табела 4) доминатно место припада периреналном хематому, који у укупном броју крвављења учествује са 72,2% и у готово истом проценту код обе групе (71,4% LD и 72,7% CD).

Крвављења су се јавила код укупно 18 прималаца, и то седам из групе LD и 11 из групе CD. Међу врстама крвављења највећи удео у обе групе има периренални хематом, затим крвављење из мокраћне бешике и крвављење из гастроинтестиналног тракта.

ТАБЕЛА 4. Врсте крвављења.  
TABLE 4. Types of hemorrhage.

| Врсте крвављења<br>Types of hemorrhage             | LD група<br>LD group |       | CD група<br>CD group |       | Укупно<br>Total |       |
|----------------------------------------------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|-------|
|                                                    | Број<br>No           | %     | Број<br>No           | %     | Број<br>No      | %     |
| Периренални хематом<br>Perinephric hematoma        | 5                    | 71.4  | 8                    | 72.7  | 13              | 72.2  |
| Крвављење из мокраћне бешике<br>Bladder hemorrhage | 2                    | 28.6  | 1                    | 9.1   | 3               | 16.7  |
| Крвављење из ГИТ-а<br>Gastrointestinal hemorrhage  | 0                    | 0.0   | 2                    | 18.2  | 2               | 11.1  |
| Свега<br>Total                                     | 7                    | 100.0 | 11                   | 100.0 | 18              | 100.0 |

ТАБЕЛА 5. Крвављење – терапијске мере.  
TABLE 5. Hemorrhage – therapeutical procedures.

| Врсте крвављења<br>Types of hemorrhage             | Оперативни поступак<br>Operative procedure | Конзервативни поступак<br>Conservative procedure | Укупно<br>Total |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| Периренални хематом<br>Perinephric hematoma        | 3                                          | 0                                                | 3               |
| Крвављење из мокраћне бешике<br>Bladder hemorrhage | 1                                          | 2                                                | 3               |
| Крвављење из ГИТ-а<br>Gastrointestinal hemorrhage  | 1                                          | 1                                                | 2               |
| Свега<br>Total                                     | 5                                          | 3                                                | 8               |

ТАБЕЛА 6. Крвављење – терапијски исход.  
TABLE 6. Hemorrhage – therapeutical outcome.

| Врсте крвављења<br>Types of hemorrhage             | Повољан исход<br>Favorable outcome | Губитак калема<br>Graft loss | Смртност<br>Lethality |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Периренални хематом<br>Perinephric hematoma        | 2 (66.6%)                          | 1 (33.3%)                    | 0 (0.0%)              |
| Крвављење из мокраћне бешике<br>Bladder hemorrhage | 3 (100%)                           | 0 (0.0%)                     | 0 (0.0%)              |
| Крвављење из ГИТ-а<br>Gastrointestinal hemorrhage  | 1 (50%)                            | 1 (50.0%)                    | 1 (50.0%)             |

Код осам прималаца предузете су терапијске мере због крвављења.

Због периреналног хематома дошло је до губитка калема у једном случају, и то у групи CD, али без смртности. У једном случају забележен је губитак калема са смртношћу због крвављења из гастроинтестиналног тракта, такође из групе CD (Табеле 5 и 6).

Руишуре калема

До спонтаних руптура калема дошло је у једном случају (0,28%) у групи LD и у четири случаја (2,8%) у групи CD. У односу на укупан број трансплантираних, процентуални удео руптура у LD групи износи 0,2%, док у групи CD износи 0,86%. Значи, у односу на укупан број трансплантираних, учесталост спонтаних руптура калема је четири пута већа у групи CD. Укупан удео руптура у групи свих трансплантираних износи 1,08% (Табела 7).

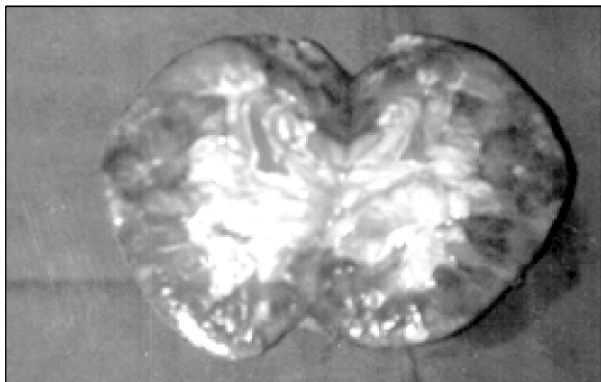
ТАБЕЛА 7. Руптуре калема – терапијски поступци.  
TABLE 7. Graft rupture – therapeutical procedures.

| Терапијски поступак<br>Therapeutical procedure     | Број<br>No | %   |
|----------------------------------------------------|------------|-----|
| Трансплантectoмија<br>Transplantectomy             | 2          | 40  |
| Сутура калема<br>Graft suture                      | 2          | 40  |
| Фибрински ткивни адхезив<br>Fibrin tissue adhesive | 1          | 20  |
| Свега<br>Total                                     | 5          | 100 |

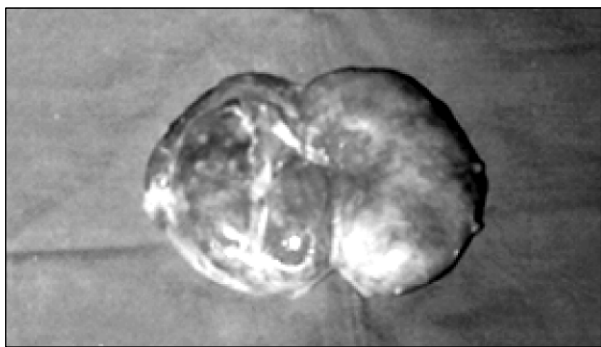
У два случаја (40%) учињена је трансплантectoмија, док је у три случаја (сутура калема – 2 и фибрински ткивни адхезив – 1) (60%) терапијски поступак завршен успешно и сва три калема су сачувана.

ДИСКУСИЈА

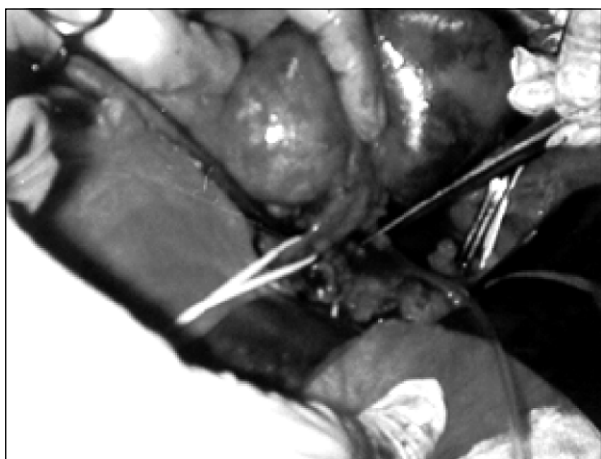
У литератури о трансплантацији процентуални удео тромбоза васкуларних анастомоза калема се креће од 0,5 до 4% [14–16]. Процентуални удео на нашем укупном узорку од 463 примаоца износи 3,9%. У односу на испитиване групе, релативни удео тромбоза је изузетно низак у LD групи (0,3%), док је у CD групи чак 17 пута већи и износи 11,8%, што је знатно више у односу на актуелне податке из литературе. Узроци за овако високу стопу тромбоза у CD групи су многобројни. Пре свега, трансплантациона активност у области трансплантација од умрлих особа је јако ниска, тако да постоји несклад између растућих потреба за органима и недостатка органа, како код нас, тако и у свету [17]. Важно је напоменути и то да је на нашем узорку просечно време чекања на трансплантацију износило у просеку 4,8 година у CD групи, док је у LD групи износило 2,8 година ( $p<0,01$ ). Имајући у виду да су примаоци у CD групи старији у просеку за 7,4 године него примаоци у LD групи, јасно је да је квалитет крвних судова прималаца органа од умрлих особа знатно лошији. Због дугогодишњих хемодијализа, ови примаоци имају израженије факторе ризика за настанак тромбозе – стазу крвотока, поремећај коагулабилности и оштећење ендотела. Додатни фактор ризика за ове калеме је свакако и примарно оштећење незгодом, исхемија, оштећење интимае због манипулација током нефрectoмије, складиштења, чувања и перфузије. Овоме треба додати и чињеницу да, када се ради о трансплантацијама са умрлих особа, преоперативна процена калема (IVU, артериографија) није тако квалитетна као у случајевима трансплантација од живих давалаца, већ се калем процењује углавном макроскопски пре саме имплантације. У односу на све трансплантиране, тромбоза је узрок губитка калема без смртности код 16 прималаца (3,45%), док је непосредни узрок смртности код два примаоца (0,43%). Стеноза бубрежне артерије као



СЛИКА 1. Тромбоза калема (препарат).  
FIGURE 1. Graft thrombosis (preparation).



СЛИКА 2. Тромбоза калема (препарат).  
FIGURE 2. Graft thrombosis (preparation).



СЛИКА 3. Поступак испирања калема због тромбозе васкуларне анастомозе (прималац из групе LD).  
FIGURE 3. Graft lavage procedure because of vascular anastomosis thrombosis (recipient from LD group).

узрок тешке хипертензије дијагностикована је код укупно три прималоца (0,65%). Терапијски поступак је успешно спроведен у сва три случаја и сви калема су сачувани. Права учесталост ове компликације је предмет разних истраживања јер су узроци за њен настанак многобројни, а све стенозе нису клинички јасне. Према искуствима неких аутора [18], клинички јасне стенозе се јављају у 1,5-8% трансплантираних, када узрокују значајну хипертензију. Међутим, више од половине трансплантираних има хипертензију без доказане стенозе бубрежне артерије и у ве-

ћини случајева узрок није техничке природе већ имунолошке (циклоспорин и стероиди) [8]. Руптура унутрашње илијакалне артерије дијагностикована је код два прималоца CD групе (0,43%). Код оба прималоца урађена је трансплантectoмија. Према литературним подацима новијег датума, заступљеност ове компликације износи од 0,5 до 1% [19]. Код наших прималаца обе руптуре су настале у непосредном постоперативном току. У случају једине руптуре спољашње илијакалне вене забележен је смртни исход, те је ова компликација узрок смртности у 0,2% случајева у односу на читав узорак. Крвављења су настала код 20 прималаца (4,3%), чешће у CD групи ( $p < 0,01$ ). Према искуствима других аутора, процентуални удео крвављења се креће од 5 до 34% [20]. Најчешћи тип крвављења је у виду периреналних хематома, који су били узрок губитка калема без смртности код једног прималоца из CD групе (0,2%). Према литературним подацима, учесталост периреналних хематома после трансплантације креће се од 2 до 2,5% [5]. Крвављење из мокраћне бешике није представљало значајан узрок оболевања, док је крвављење из ГИТ-а забележено код два прималоца из CD групе, од којих је, због масивности крвављења, један прималац завршио смртно. Спонтане руптуре калема настале су код пет прималаца (четири из CD групе и један из LD групе), тако да је релативни удео ове компликације био чак десет пута већи у CD групи ( $p < 0,01$ ). Код два прималоца урађена је трансплантectoмија без смртности. Према искуствима других аутора, процентуални удео спонтаних руптура калема, без обзира на врсту даваоца, износи 3-6% [21, 22]. Васкуларне компликације после стандардних хируршких захвата биле су непосредни узрок смртности за четири (0,86%) прималоца (по два из сваке групе), а узрок губитка калема без смртности за 21 (4,53%) прималоца (сви из CD групе). У доступној литератури има веома мало података о васкуларним компликацијама трансплантације бубрега од умрлих особа. Аутори углавном износе искуства у односу на све трансплантиране и многи се слажу у томе да се за сада постижу бољи резултати од живог сродног даваоца [17].

## ЗАКЉУЧАК

Међу васкуларним компликацијама доминирају главне васкуларне компликације, чија је заступљеност у CD групи чак 17 пута већа него у LD групи ( $p < 0,0001$ ). Најчешћа главна васкуларна компликација је тромбоза васкуларне анастомозе. Остале главне васкуларне компликације јавиле су се у веома ниском износу у обе испитиване групе. Спонтане руптуре калема биле су заступљеније после трансплантације од умрле особе ( $p < 0,01$ ). Тромбоза васкуларне анастомозе је најзначајнији узрок губитка калема без смртности, како у CD групи, тако и у односу на све трансплантиране. У току даљег рада неопходно је посебну пажњу посветити васкуларном аспекту трансплантације бубрега, укључујући све поступке у процени и имплантацији калема, у циљу смањења стопе оболевања и смртности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Benoit G, Blanchel P, Moukarzel M, et al. Surgical complications in kidney transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26 (1): 287-288.
2. Aguilo J, Rodriguez O, Gaete J, Galleguillos I. Vascular anastomosis techniques in renal transplants. *International Angiology* 1991; 10:39-43.
3. Lechevallier E, Bretheau D, Berland Y, et al. Vascular risks of multiple renal arteries kidney transplants. *Abstract Book-V Congress of ESOT. Rhodes* 1993; 145.
4. Mulligan SA, Koslin DB, Berland LL. Duplex Evaluation of Native Renal Vessels, Inferior Vena Cava, and Renal Allokalems. In: Zwiebel WJ (Ed.): *Introduction to Vascular Ultrasonography*. Philadelphia, PA : WB Saunders Company 1992; 387-407.
5. Finley DE, Letourneau JG, Longley DJ. Assessment of vascular complications of renal, hepatic and pancreatic transplantation. *Radiographics* 1992; 12:981-996.
6. Reuther G, Wanjura D, Bauer H. Acute renal vein thrombosis in renal allokalems: detection with duplex Doppler US. *Radiology* 1989; 170:557-558.
7. Snider JF, Hunter DW, Moradian GP, Castaneda-Zuniga WR, Letourneau JG. Transplant renal artery stenosis: evaluation with duplex sonography. *Radiology* 1989; 172:1027-1030.
8. Roberts JP, Ascher NL, Fry DS, et al. Transplant renal artery stenosis. *Transplantation* 1989; 48:589.
9. Kliever MA, Tupler RH, Carrol BA, et al. Renal artery stenosis: analysis of Doppler waveform parameters and tardus-parvus pattern. *Radiology* 1993; 189:779-787.
10. Saarinen O, Salmela K, Edgren J. Doppler ultrasound in the diagnosis of renal transplant artery stenosis-value of resistive index. *Acta Radiologica* 1994; 35(6) : 586-589 1996; 586-589.
11. Marković V. Transplantacija bubrega. U: Marković V (urednik). *Urologija. Službeni list SRJ. Beograd* 1997; 609-639.
12. Grant EG. Ultrasound in renal transplantation. In: Benson CB, Doubilet PM (Eds.): *Syllabus. State of the Art Genitourinary Ultrasound course*. Rockville MD: American Institute of Ultrasound in Medicine 1993; 29-31.
13. Barker CF, Naji A, Markmann JF, Brayman KL. Renal Transplantation. In: Sabiston Text Book of Surgery: Biological Basis of Modern Surgical Practice; 15th edition, WB Saunders Company, Philadelphia 1997; 408-428.
14. Benout E, Amicabile C, Jonon B, et al. Early and recurrent venous thrombosis after kidney transplantation. Benefit of an early surgery. *Clin Nephrol* 1990; 34 (5): 236-237.
15. Bretan PN, Burke EC. Renal transplantation. In: Smith's general urology. Tanagho EA, Mc Annich JW (Eds.): Appleton and Lange, London 1995; 612-624.
16. Kribs SW, Rankin RN. Doppler ultrasonography after renal transplantation: value of reversed diastolic flow in diagnosing renal vein obstruction. *Can Assoc Radiol J* 1993; 44:434-438.
17. Bloembergen WE, Mauger EA, Wolfe RA, Port FK. Association of gender and access to cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:733-738.
18. De Meyer M, Pirson T, Dautrebande J, Squifflet JP, et al. Treatment of renal artery stenosis. *Transplantation* 1989; 47:784.
19. Vliet van der JA, Naafs DBJ, Bosku JH, et al. Fate of renal allokalems connected to vascular prosthesis. *Abstract Book-VII Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT '95)*. Vienna 1995; 230.
20. Taylor KJW, Marks WH. Use of Doppler Imaging for Evaluation of Dysfunction in Renal Allokalems. *AJR* 1990; 155:536-537.
21. Said R, Duarte R, Chaballout A, et al. Spontaneous rupture of renal allokalem. *Urology* 1994; 43(4): 554-558.
22. Gomez Viga F, Chantada Abal V, Garcia Buitron J, et al. Spontaneous rupture of transplanted kidney. Experience with five hundred transplants. *Arch Esp Urol* 1993; 46 (4) : 295-300.

## RENAL POSTTRANSPLANT'S VASCULAR COMPLICATIONS

Dragoslav BAŠIĆ<sup>1</sup>, Jovan HADŽI-ĐOKIĆ<sup>2</sup>, Drago MILUTINOVIĆ<sup>2</sup>, Milan ĐOKIĆ<sup>2</sup>

1. Urological Clinic, Clinical Centre, Niš; 2. Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

## INTRODUCTION

Despite high graft and recipient survival figures worldwide today, a variety of technical complications can threaten the transplant in the postoperative period. Vascular complications are commonly related to technical problems in establishing vascular continuity or to damage that occurs during donor nephrectomy or preservation [13].

## AIM

The aim of the presenting study is to evaluate counts and rates of vascular complications after renal transplantation and to compare the outcome by donor type.

## MATERIAL AND METHODS

A total of 463 kidneys (319 from living related donor – LD and 144 from cadaveric donor – CD) were transplanted during the period between June 1975 and December 1998 at the Urology & Nephrology Institute of Clinical Centre of Serbia in Belgrade. Average recipients' age was 33.7 years (15-54) in LD group and 39.8 (19-62) in CD group. Retrospectively, we analyzed medical records of all recipients. Statistical analysis is estimated using Hi-squared test and Fischer's test of exact probability.

## RESULTS

Major vascular complications including vascular anastomosis thrombosis, internal iliac artery stenosis, internal iliac artery rupture, obliterant vasculitis and external iliac vein rupture were analyzed. In 25 recipients (5.4%) some of major vascular complications were detected. Among these cases, 22 of them were from CD group vs. three from LD group. Relative rate of these complications was higher in CD group vs. LD group ( $p < 0.0001$ ). Among these complications dominant one was vascular anastomosis thrombosis which occurred in 18 recipients (17 from CD vs. one from LD). Of these recipients 16 from CD lost the graft, while the rest of two (one from each group) had lethal outcome.

## DISCUSSION

Thrombosis of renal allograft vascular anastomosis site is the most severe complication following renal transplantation. In the literature, renal allograft thrombosis is reported with different incidence rates, from 0.5-4% [14, 15, 16]. Data from the present study demonstrate that the rate of this complication in LD group was low, only 0.3%, but significantly higher in CD group – 11.8%. Many factors should be considered in order to understand for such significant difference among these groups. First of all, cadaveric transplant activity in our country is very low. In our series, median waiting period for renal transplantation was 2.8 years in LD group vs. 4.8 years in CD group ( $p < 0.01$ ). Also, vascular damages because of long term hemodialysis are contributing factors. Mean age of CD recipients was 7.4 years bigger vs. LD recipients. Primary cadaveric graft damage by accident and further manipulations during cadaveric donor nephrectomy, preservation and perfusion are additional factors compromising the quality of cadaveric renal transplant outcome. Also, preoperative evaluation of cadaveric grafts is not as exact as in cases of LD grafts (excretory urography, arteriography, etc). In the available transplant literature it is almost impossible to find data about vascular complications by different donor types. Mostly, authors offer experiences related to all transplants and most of them agree that in the present time better results are obtained using living donors [17].

*Key words:* renal transplantation, vascular complications, living donor graft, cadaveric donor graft.

Dragoslav BAŠIĆ  
Puškinova 21, 18000 Niš  
Tel: 018 532 169

\* Рукопис је достављен Уредништву 24. 9. 2002. године.

## КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ РЕТРАКЦИОНОГ ЦЕПА БУБНЕ ОПНЕ

Снежана ЈЕШИЋ, Владимир НЕШИЋ, Владимир ЂОРЂЕВИЋ

Институт за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију, Клинички центар Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Ретракциони цеп бубне опне, као патолошка појава, настаје услед поремећене функције Еустахије-ве тубе, појаве инфекције у средњем уву и места настанка ретракције на бубној опни. Циљ рада је био да: 1. утврдимо инциденцију ретракционог цепа бубне опне и холестеатома у њему, као и степен ретракције бубне опне; 2. утврдимо повезаност између типа ретракционог цепа бубне опне и промена на слузници бубне дупље и *pars tensa* бубне опне; 3. утврдимо појаву и интензитет разарања кости код ретракционих цепова бубне опне; 4. испитамо функцију Еустахије-ве тубе на основу времена мукоцилијарног транспорта према типу ретракционог цепа бубне опне. У раду је коришћена ретроспективна анализа резултата којом су обухваћени болесници у Институту за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије у Београду, с дијагнозом хроничног супурационог отитиса, отохируршки лечени у шестогодишњем периоду од 1996. до 2001. године. Инциденција ретракционог цепа бубне опне у нашој групи од 540 отохируршки лечених ушију износила је 11,23%. Најчешћа је била појава тежих степена ретракције бубне опне у атику. У групи с атик-ретракционим цепом бубне опне холестеатом је откривен код 82,2% болесника, а у групи с тенза-синус ретракционим цепом бубне опне код 25 посто. Атрофичне промене *pars tensa* бубне опне откривене су скоро код свих тенза-синус ретракционих цепова бубне опне. Код приближно половине атик-ретракционих цепова бубне опне откривена је атрофија бубне опне. Коштана деструкција на слушним кошчицама била је ограничена на дуги крак инкуса и супраструктуре стапеса. Време мукоцилијарног транспорта значајно је дуже ( $p < 0,01$ ) код атик-ретракционог цепа бубне опне него код тенза-синус ретракционог цепа бубне опне, што указује на то да је туба значајан чинилац за настанак атик-ретракционог цепа бубне опне. Код три четвртине тенза-синус ретракционих цепова бубне опне констатоване су реверзибилне промене на слузници средњег ува, што указује на то да је запаљење од главног утицаја у настанку тенза-синус ретракционог цепа бубне опне.

**Кључне речи:** ретракциони цеп бубне опне, холестеатом, Еустахијева туба.

### УВОД

Ретракциони цеп бубне опне, као патолошка појава, настаје на оним њеним деловима у којима недостаје фиброзни слој. Услед негативног притиска у бубној дупљи, тако измењена бубна опна се увлачи ка коштаном шупљинама средњег ува. Шрапнелова мембрана је део бубне опне који је нормално без фиброзног слоја, тако да је атик најчешће место с природном предиспозицијом за настанак ретракционог цепа бубне опне.

Ретракционом цепоу у пределу *pars tensa* бубне опне претходи губитак фиброзног слоја, што је најчешће последица понављаних инфекција у средњем уву. Задњегорњи квадрант *pars tensa* бубне опне с друкчијом је структуром фиброзног слоја, што је последица неравномерног развоја темпоралне кости током ембриогенезе.

Патогенеза ретракционог цепа бубне опне у атику и ретракционог цепа у задњегорњем квадранту *pars tensa* бубне опне различита је [1]. Ретракциони цеп бубне опне, као патолошка појава, настаје услед поремећене функције Еустахије-ве тубе, појаве инфекције у средњем уву и места настанка ретракције на бубној опни. Уколико се функција тубе успостави, могућ је повратак бубне опне у нормалан положај. Уколико се то не догоди, ретракциони цеп бубне опне представља потенцијално место за развој холестеатома, облика хроничног запаљења средњег ува [2]. Холестеатом може чак да изазове и отогене компликације које угрожавају живот.

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да: 1. утврдимо инциденцију појаве ретракционог цепа бубне опне код хроничног супурационог отитиса, одредимо степен ретракције бубне опне и инциденцију појаве холестеатома у ретракционом цепоу бубне опне; 2. утврдимо повезаност између типа ретракционог цепа бубне опне и промена на слузници бубне дупље и *pars tensa* бубне опне; 3. утврдимо појаву и интензитет разарања кости код ретракционих цепова бубне опне; 4. испитамо функцију Еустахије-ве тубе на основу времена мукоцилијарног транспорта према типу ретракционог цепа бубне опне.

### МЕТОД РАДА

У раду је коришћена ретроспективна анализа резултата којом су обухваћени болесници (540 ушију) с дијагнозом хроничног супурационог отитиса отохируршки лечени током шестогодишњег периода од 1996. до 2001. године у Институту за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије у Београду.

Анализовани параметри су: (1) локализација ретракционог цепа бубне опне, (2) степен ретракције бубне опне у атику, (3) инциденција и проширеност холестеатома у ретракционом цепоу бубне опне, (4) отомикроскопски изглед слузнице медијалног зида кавума према типу ретракционог цепа бубне опне,

(5) отомикроскопски изглед *pars tensa* бубне опне, (6) тип разарања коштаних зидова средњег ува код ретракционог џепа бубне опне, (7) време мукоцилијарног транспорта тубе према типу ретракционог џепа бубне опне.

Од дијагностичких поступака коришћени су отомикроскопски преглед и мерење времена мукоцилијарног транспорта у Еустахијевој туби.

Мукоцилијарни транспорт је испитиван после учињене парацентезе у предњедоњем квадранту бубне опне и инстилације 10  $\mu$ l петопостотног стерилног раствора сахараина у бубну дупљу.

Статистичка анализа резултата учињена је методама дескриптивне и аналитичке статистике ( $\chi^2$  тест, параметарска једнофакторска анализа варијансе – ANOVA, *t*-тест за мале независне узорке).

РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост болесника у нашој групи од 540 отохируршки лечених ушију с дијагнозом хроничног супурационог отитиса била је 43 године. Код 61 ува (11,3%) дијагностикован је ретракциони џеп бубне опне са холестеатомом или без њега. Налаз ретракционог џепа бубне опне у атику био је код 45 од 61 ува (73,8%). Од 45 ретракционих џепова бубне опне у атику, тзв. атик-ретракционог џепа бубне опне, холестеатом није дијагностикован код осам ушију, а од 16 ушију (26,2%) с ретракционим џепом у задње-

горњем квадранту *pars tensa* бубне опне, тзв. тенза-синус ретракционог џепа бубне опне, холестеатом није дијагностикован код дванаест ушију.

Код половине атик-ретракционих џепова бубне опне (53,3%) нађен је четврти степен ретракције (Табела 1).

Холестеатом, уколико је био откривен, најчешће је захватао пнеуматски систем мастоида код 70,2% ушију с атик-ретракционим џепом бубне опне, а ређе је био локализован само у атику (29,8%). У тенза-синус ретракционом џепу бубне опне холестеатом је био локализован у антруму или мастоиду (Табела 2).

Слузница промоторијума била је без промена код пет од осам ушију с атик-ретракционим џепом бубне опне без холестеатома. Статистички значајна разлика постоји у појави реверзибилних запаљењских промена слузнице између болесника с тенза-синус ретракционим џепом бубне опне без холестеатома, с једне стране, и болесника с атик-ретракционим џепом бубне опне без холестеатома с друге стране (*p*<0,05). Иреверзибилне промене слузнице у смислу тимпаносклерозе откривене су само код атик-ретракционог џепа бубне опне (Табела 3).

Атрофичне промене *pars tensa* бубне опне откривене су знатно чешће код тенза-синус ретракционих џепова бубне опне него код атик-ретракционих џепова бубне опне. Код приближно половине атик-ретракционих џепова бубне опне откривена је атрофија бубне опне (Табела 4).

Утврђена су знатна разарања темпоралне кости код ретракционог џепа бубне опне. Код половине тенза-синус ретракционих џепова бубне опне без холестеатома уочено је разарање латералног коштаног зида атика. Деструкција коштаног Фалопијевог канала утврђена је код два од дванаест болесника с атик-ретракционим џепом бубне опне без холестеатома. Разарање слушних кошчица изазвано ретракционим џепом бубне опне знатно је. Деструкција ланца слушних кошчица констатована је код пет од осам атик-ретракционих џепова бубне опне и код десет од дванаест тенза-синус ретракционих џепова

ТАБЕЛА 1. Степен ретракције бубне опне у атику.

TABLE 1. Degree of eardrum retraction in attic.

| Степен ретракције<br>Degree of retraction | Број ретракционих џепова<br>Number of retraction pockets | Процент ретракционих џепова<br>Percentage of retraction pockets |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| II                                        | 6                                                        | 13                                                              |
| III                                       | 15                                                       | 33                                                              |
| IV                                        | 24                                                       | 54                                                              |
| Укупно<br>Total                           | 45                                                       | 100                                                             |

ТАБЕЛА 2. Инциденција и заступљеност холестеатома у ретракционом џепу бубне опне.

TABLE 2. Incidence and distribution of cheolesteatomas in eardrum retraction pocket.

| Налаз холестеатома<br>Presence of cholesteatoma | Инциденција холестеатома према типу ретракционог џепа бубне опне<br>Incidence of cholesteatoma according to type of eardrum retraction pocket |                    |                                          |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|
|                                                 | Атик (37/45)<br>Attic (37/45)                                                                                                                 |                    | Тенза-синус (4/16)<br>Tensa-sinus (4/16) |
|                                                 | Број<br>Number                                                                                                                                | Процент<br>Percent | Број<br>Number                           |
| Атик<br>Attic                                   | 11                                                                                                                                            | 30                 | 0                                        |
| Атик-антрум<br>Attic-antrum                     | 15                                                                                                                                            | 41                 | 0                                        |
| Антрум-мастоид<br>Antrum-mastoid                | 3                                                                                                                                             | 8                  | 2                                        |
| Атик-антрум-мастоид<br>Attic-antrum-mastoid     | 8                                                                                                                                             | 21                 | 2                                        |
| Кавум тимпани<br>Tympanic cavity                | 0                                                                                                                                             | 0                  | 0                                        |
| Укупно<br>Total                                 | 37                                                                                                                                            | 100                | 4                                        |

ТАБЕЛА 3. Микроскопски изглед слузнице медијалног зида кавума према типу ретракционог џепа бубне опне.  
TABLE 3. Microscopic appearance of the mucosa of the medial cavity wall according to eardrum retraction pocket type.

| Микроскопски изглед слузнице<br>Microscopic appearance of mucosa | Локализација ретракционог џепа бубне опне<br>Localization of eardrum retraction pocket |                     |                              |                |                |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|----------------|----------------|
|                                                                  | Атик<br>Attic                                                                          |                     | Тенза-синус<br>Tensa-sinus   |                |                |
|                                                                  | Холестеатом<br>Cholesteatoma                                                           |                     | Холестеатом<br>Cholesteatoma |                |                |
|                                                                  | Да<br>Yes                                                                              | Не<br>No            | Да<br>Yes                    | Не<br>No       |                |
|                                                                  | Број<br>Number                                                                         | Проценат<br>Percent | Број<br>Number               | Број<br>Number | Број<br>Number |
| Нормалан<br>Normal                                               | 19                                                                                     | 51                  | 5                            | 0              | 3              |
| Полипоидан<br>Polypoid                                           | 15                                                                                     | 41                  | 1                            | 0              | 6              |
| Полип<br>Polyp                                                   | 2                                                                                      | 5                   | 0                            | 0              | 0              |
| Гранулације<br>Granulations                                      | 0                                                                                      | 0                   | 0                            | 4              | 3              |
| Тимпаносклероза<br>Tympanosclerosis                              | 1                                                                                      | 3                   | 2                            | 0              | 0              |
| Укупно<br>Total                                                  | 37                                                                                     | 100                 | 8                            | 4              | 12             |

$\chi^2=5,395$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$

бубне опне без холестеатома. Деструкција супра-структура стапеса била је знатно чешћа код тенза-си-нус ретракционих џепова бубне опне (7/12) него код атик-ретракционих џепова бубне опне (1/8) без хо-лестеатома. Промене су биле ограничене на дуги крак инкуса и супраструктуре стапеса. Није откриве-на деструкција малеуса ни тела инкуса код оба типа ретракционог џепа бубне опне.

Време мукоцилијарног транспорта у Еустахијевој туби испитивано је сахаринским тестом код четрна-ест ретракционих џепова бубне опне: код шест је реч била о атик-ретракционом џепу бубне опне, а код осам о тенза-синус ретракционом џепу бубне опне. Средње време мукоцилијарног транспорта тубе код атик-ретракционог џепа бубне опне било је 41,3 ми-нута, док је код тенза-синус ретракционог џепа буб-не опне било 35 минута.

Разлика између времена мукоцилијарног тран-спорта у Еустахијевој туби испитаног сахаринским тестом код болесника с атик-ретракционим џепом бубне опне и болесника с тенза-синус ретракционим

џепом бубне опне била је статистички високозначај-на ( $p<0,01$ ).

ДИСКУСИЈА

Притисак ваздуха у средњем уву регулишу туба и ло-кални крвоток у слузници апсорпцијом азота и кисе-оника у крвне капиларе мукозе, као и дифузија уг-љен-диоксида и кисеоника кроз крвне судове слузни-це [3]. У нормалним условима код здравог средњег ува главни чинилац у регулацији парцијалних прити-сака гасова јесте Еустахијева туба. У патолошким ус-ловима, међутим, регулација парцијалних притисака гасова обавља се кроз зидове капилара слузнице сред-њег ува [4]. Крвоток слузнице регулисан је неурогено посредством баро-рецептора и пресо-рецептора гло-мусних телашаца на промоторијуму који шаљу афе-рентне сигнале у мождано стабло [5].

Поремећај крвотока слузнице јавља се у условима инфекције средњег ува. Услед појаве негативног при-

ТАБЕЛА 4. Отомикроскопски изглед *pars tensa* бубне опне.  
TABLE 4. Otomicroscopic appearance of eardrum *pars tensa*.

| Изглед <i>pars tensa</i> бубне опне<br>Appearance of eardrum <i>pars tensa</i>                             | Локализација ретракционог џепа бубне опне<br>Localization of eardrum retraction pocket |                     |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|
|                                                                                                            | Атик<br>Attic                                                                          |                     | Тенза-синус<br>Tensa-sinus |
|                                                                                                            | Број<br>Number                                                                         | Проценат<br>Percent | Број<br>Number             |
| Нормалан<br>Normal                                                                                         | 19                                                                                     | 42                  | 1                          |
| Атрофичан<br>Atrophic                                                                                      | 22                                                                                     | 49                  | 15                         |
| Атрофичан и приања за медијални зид бубне дупље<br>Atrophic and adhering to medial wall of tympanic cavity | 4                                                                                      | 9                   | 0                          |
| Укупно<br>Total                                                                                            | 45                                                                                     | 100                 | 16                         |

$\chi^2=4,406$ ;  $df=1$ ;  $p<0,05$

тиска у средњем уву бубна опна се истеже, спољашњи и унутрашњи епителни слој долазе у контакт, што је узрок деструкције средњег слоја бубне опне на морфолошки слабијим предилекционим местима као што су *pars flaccida* и задњегорњи део *pars tensa* бубне опне [6]. Недостатак средњег слоја у *pars flaccida* бубне опне и његова слабост у задњегорњим деловима бубне опне последица су развоја темпоралне кости током ембриогенезе [7].

Сматра се да су за настанак атик-ретракционог цепа бубне опне од највећег значаја дисфункција тубе, неразвијен мастоид и блокада тимпаничних истмуса. Морфолошке студије су показале да добро развијен мастоид запремине веће од  $7 \text{ cm}^3$  делује као тзв. пуферски систем који притисак ваздуха у бубној дупљи одржава константним [8]. Блокада истмуса услед инфекције и последичне појаве отока слузнице и прираслица може изазвати смањену аерацију антрума и мастоида с настанком негативног притиска у овим просторима. Испитивање ових пнеуматских простора компјутеризованом томографијом показало је да постоји аерација, што искључује блокаду истмуса у патогенези атик-ретракционог цепа бубне опне.

У патогенези тенза-синус ретракционог цепа бубне опне од највећег су значаја инфекција и мукоза средњег ува у односу на тубу.

У нашем истраживању је констатовано да су промене на слузници средњег ува чешће код тенза-синус ретракционог цепа бубне опне него код атик-ретракционог цепа бубне опне. Изузетак је појава најтеже промене на слузници, тимпаносклерозе, која је уочена једино код атик-ретракционог цепа бубне опне. Промене у структури бубне опне, то јест њена атрофија, чешће су запажене код тенза-синус него код атик-ретракционог цепа бубне опне, што може да укаже на инфекцију средњег ува с последичном појавом негативног притиска у кавуму тимпани као главном узроку ове појаве. Испитивање функције тубе мерењем времена мукоцилијарног транспорта показало је да је оно значајно дуже код атик-ретракционих цепова бубне опне него код тенза-синус ретракционих цепова бубне опне. Резултат указује на значајну дисфункцију тубе код атик-ретракционог цепа бубне опне ( $p < 0,01$ ).

Инциденција појаве ретракционог цепа бубне опне према студији на кадаверу износи дванаест посто [9]. Код деце до 16 година инциденција појаве ретракционог цепа бубне опне износи од 14 до 25% и најчешће је другог степена ретракције по Тошу. У здравој популацији појава четвртог степена ретракције бубне опне најређа је и износи пет посто. Холестеатом се јавља код пет посто ретракционих цепова бубне опне трећег и четвртог степена ретракције [3].

Инциденција ретракционог цепа бубне опне у нашој групи од 540 отохируршки лечених ушију износила је 11,23%. Најчешћа је била појава трећег и четвртог степена ретракције бубне опне у 86,7% атик-ретракционих цепова бубне опне. Појава холестеатома у ретракционом цепа бубне опне била је честа. У групи с атик-ретракционим цепа бубне опне

холестеатом открили смо код 82,2% болесника, а у групи с тенза-синус ретракционим цепа бубне опне код 25%. Овако висок проценат појаве холестеатома може се објаснити просечно старијим животним добом болесника (43 године) и дужим трајањем болести.

Анализа деструкционих промена на коштаним структурама средњег ува указује на изразиту деструктивност самог епитела ретракционог цепа бубне опне. Код наших болесника с ретракционим цепа бубне опне, без налаза холестеатома, деструкција кости Фалопијевог канала била је без клиничких знакова парализе фацијалног живца. Осим деструкције латералног зида атика, код четири од осам атик-ретракционих цепова бубне опне, без налаза холестеатома, код наших болесника деструкција зидова бубне дупље према ендокранијуму није откривена. Деструкција ланца слушних кошчица у нашој групи болесника с ретракционим цепа бубне опне без налаза холестеатома била је ограничена на дуги крак инкуса и супраструктуре стапеса; тело инкуса и малеус били су без промена. Тенза-синус ретракциони цеп бубне опне код наших болесника показује виши степен деструкције према супраструктурама стапеса него што је то код атик-ретракционог цепа бубне опне.

## ЗАКЉУЧАК

Наши резултати указују на различиту етиопатогенезу два типа ретракционог цепа бубне опне: време мукоцилијарног транспорта је значајно дуже ( $p < 0,01$ ) код атик-ретракционог цепа бубне опне него код тенза-синус ретракционог цепа бубне опне, што указује на то да је туба значајан чинилац за настанак атик-ретракционог цепа бубне опне; тимпаносклероза је нађена једино код атик-ретракционог цепа бубне опне.

Код три четвртине наших болесника с тенза-синус ретракционим цепа бубне опне констатоване су реверзибилне промене на слузници средњег ува (едем, полипи, гранулације), што указује на то да је запаљење од главног утицаја у настанку тенза-синус ретракционог цепа бубне опне.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Deguine C. The role of tubal insufficiency in the aspect and evolution of chronic ear disease. In: Sade J (Ed). Basic Aspect of the Eustachian Tube and Middle Ear Diseases. Kugler, Amsterdam 1989:357.
2. Ješić S, Đerić D, Radulović R, Tatović M. Hirurško lečenje holosteatoма kod dece. Medicinska istraživanja 2000;34(1):67-71.
3. Snudhoff H, Tos M. Patogenesis of attic cholesteatoma: immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. Am J Otol 2000;21:786-92.
4. Shinkawa H, Sasaki Y, Inamura N, Okitsu T, Takasaka T. Middle ear pressure and gass diffusion. In: Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD (Eds). Recent Advances in Otitis Media. Decker, Philadelphia 1988:83-6.
5. Eden AR, Gannonpy S. Neural control of middle ear aeration. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987;113:133-7.

6. Ars B, Decraemer W. Tympanic membrane lamina propria and middle ear cholesteatoma. In: Proceedings of the Third International Conference on Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Kugle, Amsterdam 1989;429-32.
7. Ars B, Decraemer W, Ars-Piret N. Lamina propria et retractions tympaniques: details morphologiques et physiques. Cah ORL 1986;21:283-9.
8. Sade J, Amos AR. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116(4):499-524.
9. Wells MD, Michaels L. Role of retraction pockets in cholesteatoma formation. Clin Otolaryngol 1983;8(1):39-45.

---

## CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE EARDRUM RETRACTION POCKET

Snežana JEŠIĆ, Vladimir NEŠIĆ, Vladimir ĐORĐEVIĆ

Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Development of the eardrum retraction pocket, as pathologic finding, depends on Eustachian tube dysfunction, onset of the middle ear infection and site of development of retraction on the eardrum. The study is aimed at: 1. Determining the incidence of eardrum retraction pocket and cholesteatoma within it, as well as at the degree of eardrum retraction; 2. Determining of association between eardrum retraction pocket and changes of the eardrum mucosa and pars tensa of the tympanic membrane; 3. Determining of onset and intensity of the bone destruction in eardrum retraction pocket; 4. Examining of Eustachian tube function based on time of mucociliary transport according to the type of the eardrum retraction pocket. The study is based on the retrospective analysis of the results obtained from the patients treated at the Institute of Oto-Rhino-Laryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia in Belgrade for the diagnosis of the chronic suppurative otitis who underwent otosurgical procedures during the six-year period, from 1996-2001. In our series of 540 patients subjected to otosurgical treatment, the incidence of the retraction pocket of the eardrum was 11.23%. Onset of more severe degree of eardrum retraction was most frequent in the attic. Cholesteatoma was detected in 82.2% of patients of the group with the attic-retraction pocket of the eardrum, as well as in 25% of patients of the group of tensa-sinus retraction pocket of the eardrum.

Atrophic changes of the tympanic membrane pars tensa were detected in almost all tensa-sinus retraction pockets of the eardrum. Approximately one half of the attic-retraction pockets of the eardrum were accompanied by eardrum atrophy. Bone destruction of the auditory ossicles was limited to the long process of incus and superior structures of stapes. Time of the mucociliary transport was significantly longer ( $p < 0.01$ ) in attic-retraction pocket of the eardrum than in tensa-sinus retraction pocket of the eardrum, indicating significance of tube in development of attic-retraction pocket of the tympanic membrane. Reversible changes of the middle ear mucosa were evidenced in three quarters of the tensa-sinus retraction pockets of the eardrum indicating that inflammation is the major factor influencing onset of tensa-sinus retraction pocket of the eardrum.

*Key words:* Eardrum retraction pocket, cholesteatoma, Eustachian tube.

Snežana JEŠIĆ  
Institut za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 84 44/2137

## КРАНИОСПИНАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА У КОМБИНОВАНОМ ЛЕЧЕЊУ МЕДУЛОБЛАСТОМА ДЕЦЕ И ОМЛАДИНЕ

Ивана ГОЛУБИЧИЋ, Јелена БОКУН, Марина НИКИТОВИЋ,  
Јасмина МЛАДЕНОВИЋ, Милан САРИЋ, Зоран БЕКИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Наша студија имала је за циљ евалуацију резултата лечења комбинованом терапијом (хирургија, постоперативна краниоспинална зрачна терапија са хемиотерапијом или без ње) и процене фактора прогнозе, у које спадају: врста хируршког захвата, инфилтрација можданог стабла, степен проширености болести, постоперативни менингитис, присуство шанта, узраст, пол и временски интервал између оперативног лечења и започињања радиотерапије. У периоду од 1986. до 1996. године лечено је 78 пацијената комбинованим терапијским приступом, а 72 пацијента су била доступна за процену. Критеријуми за укључивање у студију су били следећи: хистопатолошки потврђена дијагноза, узраст до 22 године и претходно одсуство малигних болести. У постоперативном периоду пацијенти су имали начињену компјутеризовану томографију ендокранијума (СТ), мијелографију и цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије. На основу добијених података користили смо оперативну класификацију по Харисиадис-Чангу (*Harisadis-Chang*) и Џенкинову (*Jenkin*) класификацију према прогнозним параметрима. Код свих пацијената спроведено је хируршко лечење и краниоспинална зрачна терапија, а адјувантна хемиотерапија спроведена је код 63 пацијента. Стопе преживљавања рађене су Каплан-Мајеровом (*Kaplan-Meier*) методом, а статистичке разлике преживљавања лог-ранк и Вилкоксон (*Wilcoxon*) тестом. Током периода праћења од једне године до 12 година (просечно три године) двогодишње и петогодишње укупно преживљавање и преживљавање без знакова болести износило је 66% и 51 %, односно 53% и 47%. Дијагностиковали смо 32 рецидива. У односу на анализиране факторе прогнозе, значајно боље преживљавање је било код пацијената код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора, код којих није било инфилтрисано мождано стабло или кичмена мождина и који нису имали менингитис у постоперативном периоду. Млађи узраст деце има значајно боље преживљавање у односу на млађе адулте. Пацијенти код којих је радиотерапија започела у периоду од два месеца после хируршког лечења имали су боље преживљавање, мада није добијена статистички сигнификантна разлика због малог броја пацијената са одложеном радиотерапијом. Група код које је спроведена адјувантна хемиотерапија имала је боље преживљавање, али није потврђена статистичка значајност. На основу ових чињеница потребно је дефинисати групе стандардног и високог ризика. Хирургија и радиотерапија имају јасно дефинисано место у оквиру комбинованог лечења. Неопходна су даља истраживања антинеопластичне терапије у комбинованом приступу, посебно за групу високог ризика.

*Кључне речи:* медулобластом, фактори прогнозе, хирургија, краниоспинална радиотерапија.

### УВОД

Увођењем постоперативне краниоспиналне радиотерапије, као и побољшањем хируршких техника у лечењу медулобластома (МБ) значајно су побољшани резултати лечења. Међутим, и даље око половина лечених болесника има негативан исход, најчешће због локалног рецидива или дисеминације унутар централног нервног система (ЦНС), што указује на неопходност даљих истраживања фактора прогнозе, као и додатних модалитета антинеопластичне терапије [1, 2]. Сходно томе, мултицентрични рандомизовани истраживачки пројекти под руководством Међународног друштва за деčју онкологију (*International Society of Pediatric Oncology – SIOP*) у Европи и Групе за изучавање рака код деце (*Children's Cancer Study Group – CCSG*) у Сједињеним Америчким Државама дају смернице за даља истраживања у правцу дефинисања фактора прогнозе у циљу одређивања групе пацијената са „високим ризиком” (неповољним прогнозним параметрима) и групе са „стандардним ризиком” (повољним прогнозним параметрима) [3, 4]. Прецизним дефинисањем група стварају се услови за даље унапређење терапијских модалитета, а тиме и резултата лечења. С обзиром на то да разво-

јем дијагностичких процедура, као и терапијских модалитета долази до побољшања резултата лечења деце са МБ, савремена истраживања посебан значај придају квалитету живота лечене деце и терапијским секвелама [4–6].

### ЦИЉ РАДА

Наша студија је имала за циљ евалуацију резултата лечења комбинованом терапијом (хирургија, постоперативна краниоспинална зрачна терапија са хемиотерапијом или без ње) и процене фактора прогнозе (врста хируршког захвата, инфилтрација можданог стабла, степен проширености болести, постоперативни менингитис, присуство шанта, узраст, пол и временски интервал између оперативног лечења и започињања радиотерапије).

### МЕТОД РАДА

У периоду од 1986. до 1996. године у Институту за онкологију и радиологију Србије лечено је 78 пацијената са МБ узраста од једне до 22 године (просечно 8,6 годи-

ТАБЕЛА 1. Карактеристике испитиване групе.  
TABLE 1. Patients' characteristics.

|                                                        |                |
|--------------------------------------------------------|----------------|
| Број пацијената<br>No of patients                      | 78             |
| Мушки/женски пол<br>Male/Female (ratio)                | 51/27 (1.89:1) |
| Медијана, узраст (године)<br>Median age (years, range) | 8.6 (1-22)     |
| * Стадијуми<br>* Stage                                 |                |
| T1                                                     | 0 (0%)         |
| T2                                                     | 24 (30.8%)     |
| T3a                                                    | 33 (42.3%)     |
| T3b                                                    | 18 (23%)       |
| T4                                                     | 3 (3.9%)       |
| Mx                                                     | 15 (19.2%)     |
| M0                                                     | 41 (52.6%)     |
| M1                                                     | 16 (20.5%)     |
| M2                                                     | 0 (0%)         |
| M3                                                     | 6 (7.7%)       |
| M4                                                     | 0 (0%)         |
| Мијелографија<br>Myelography                           |                |
| Да<br>Yes                                              | 40 (51.3%)     |
| Не<br>No                                               | 38 (48.7%)     |
| Позитивна<br>Positive                                  | 6 (7.7%)       |
| Негативна<br>Negative                                  | 34 (92.3%)     |
| **CSF цитологија<br>**CSF cytology                     |                |
| Да<br>Yes                                              | 61 (78.2%)     |
| Не<br>No                                               | 17 (21.8%)     |
| Позитивна<br>Positive                                  | 20 (25.6%)     |
| Негативна<br>Negative                                  | 41 (74.4%)     |
| Менингитис<br>Meningitis                               |                |
| Да<br>Yes                                              | 5 (6.4%)       |
| Не<br>No                                               | 73 (93.6%)     |
| Шант<br>Shunt                                          |                |
| ***VP                                                  | 12 (15.4%)     |
| ****VA                                                 | 23 (29.5%)     |

\* Харисиадис-Ченг класификација; \*\* цереброспинална течност;  
\*\*\* вентрикулоперитонеални; \*\*\*\* вентрикулоатријални

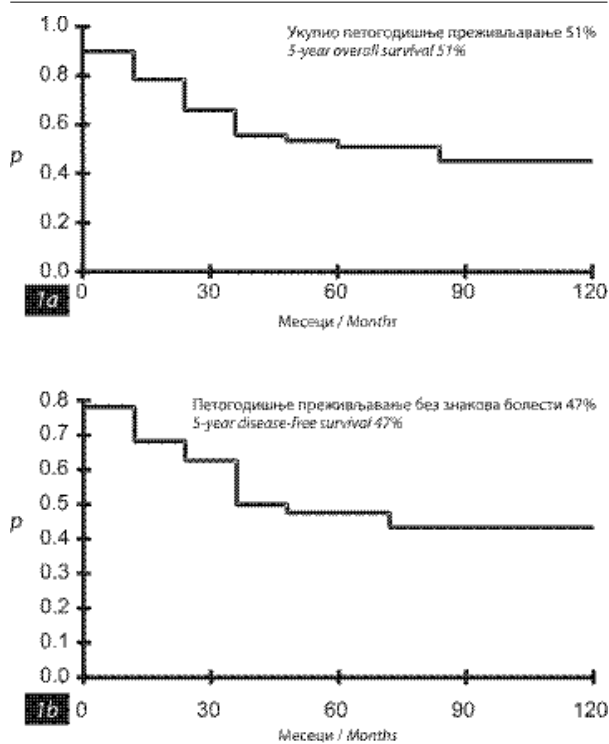
\* Harisiadis-Chang classification; \*\* Cerebrospinal fluid;  
\*\*\* ventriculoperitoneal; \*\*\*\* ventriculoatrial

на) постоперативном карниоспиналном радиотерапијом. Даља процена је урађена у 72 пацијента. Највећи број пацијената оперисан је у Институту за неурохирургију Клиничког центра Србије. Критеријуми за укључивање у студију били су: хистопатолошки потврђена дијагноза, узраст до 22 године и претходно одсуство малигнух болести. Карактеристике групе приказане су у табели 1. Код свих пацијената лечење је започето оперативним третманом. Тотална екстирпација тумора учињена је код 29 пацијената (37,2%), суптотална екстирпација код осам (10,3%), а максимална редукција код 41 болесника (52,5%). У оквиру постоператив-

не процене рађен је СТ ендокранијума, мијелографија и цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије. На основу свих добијених података користили смо оперативну класификацију по Харисиадис-Чангу (*Harisiadis-Chang*) и Џенкинову (*Jenkin*) класификацију према прогнозним параметрима. Код 72 од 78 пацијената спроведена је постоперативна краниоспинална зрачна терапија. У зависности од величине тумора, карактера хируршке интервенције и узраста болесника, краниоспинална радиотерапија је планирана са туморском дозом од 30 до 40 Gy X фотонима енергије 10 MeV. Први циклус краниоспиналне технике је апликован на предео кранијума и проксималне цервикалне кичме до четвртог цервикалног пршљена из два супротна паралелна поља, а преостали део вертебралног канала до другог сакралног пршљена је зрачен из једног/два директна поља такође X фотонима. Процена дубинске дозе за директно вертебрално поље је обрачунавана на нивоу предње ивице седмог цервикалног пршљена и петог лумбалног пршљена. У другом акту краниоспиналне технике зрачен је из два супротна паралелна поља предео задње лобањске јаме (*boost*) дозом од 15 до 20 Gy. Радиотерапија је започета 13-285 дана (просечно 36 дана) после хируршког третмана. Само 13 пацијената је започело зрачни третман у периоду дужем од 60 дана после хирургије. Адјувантна хемиотерапија је спроведена код 63 болесника (80,7%). Највећи број болесника (46; 73%) лечен је по протоколу *SIOP I* (*Vincristine*, *CCNU*). Стопе преживљавања рађене су Каплан-Мајеровом (*Kaplan-Meier*) методом, а статистичке разлике преживљавања лог-ранк и Вилкоксон (*Wilcoxon*) тестом.

РЕЗУЛТАТИ

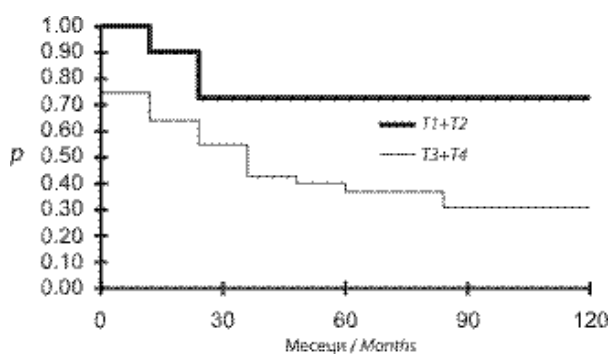
За нашу испитивану групу током периода посматрања од једне године до 12 година (просечно три године) двогодишње и петогодишње укупно преживљавање износило је 66% и 51%, а преживљавање без знакова болести 53% и 47%. Вероватноћа десетогодишњег укупног преживљавања износила је 45%, а преживљавања без знакова болести 43% (Графикони 1a и 1b). Дијагностиковали смо 32 рецидива. Анализирајући факторе прогнозе, приметили смо да је значајно боље преживљавање код пацијената где мождано стабло није било инфилтрисано тумором ( $p=0,0023$ ) (Графикон 2). Пацијенти са позитивним мијелографским налазом имали су значајно лошије преживљавање у односу на групу са негативном мијелографијом ( $p=0,0116$ ). Од 40 болесника код шест је утврђена позитивна мијелографија и ниједан од лечених није преживео две године. Код 61 болесника је од две до четири недеље после операције рађен цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије. Налаз је био позитиван код 20 болесника, показујући малигне ћелије у групама или појединачно. Није потврђена статистичка значајност у односу на присуство малигнух ћелија у цереброспиналној течности (CSF) ( $p=0,8207$ ) нити у односу на присуство, нити на тип система за



ГРАФИКОН 1. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања (1a) и преживљавања без знакова болести (1b).

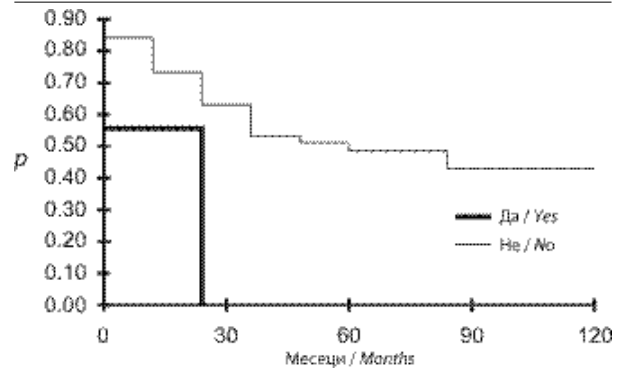
GRAPH 1. Five and ten years overall survival (1a) and five and ten years disease free survival (1b).

деривацију ликвора (вентрикулоатријални или вентрикулоперитонеални шант) ( $p=0,5307$  и  $p=0,7119$ ). Сигнификантно лошије преживљавање је код пацијената са менингитисом у постоперативном периоду, односно ниједан пацијент није живео дуже од две године ( $p=0,0134$ ) (Графикон 3). Деца узраста до три године имала су значајно лошије преживљавање у односу на групу деце старије од 16 година ( $p=0,0473$ ). Иако постоји виша стопа преживљавања деце женског пола у односу на мушки пол, није добијена статистички значајна разлика ( $p=0,2386$ ).



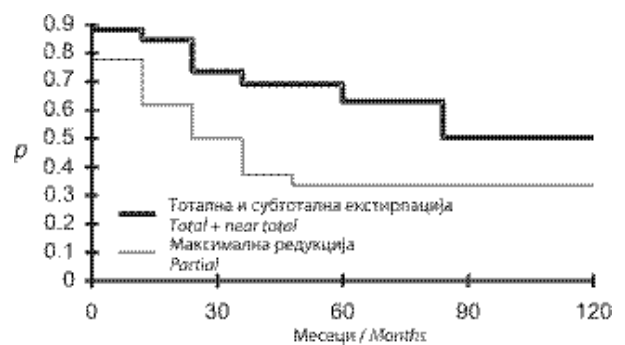
ГРАФИКОН 2. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања у односу на Харисиадис-Чанг класификацију.

GRAPH 2. Five and ten years overall survival according to Harisiadis - Chang classification.



ГРАФИКОН 3. Вероватноћа укупног преживљавања у односу на менингитис.

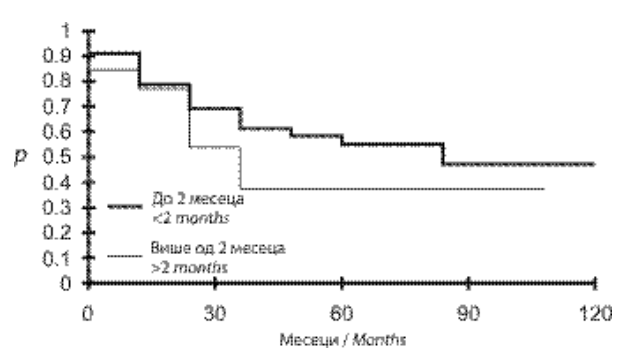
GRAPH 3. Overall survival according to meningitis.



ГРАФИКОН 4. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања у односу на врсту операције.

GRAPH 4. Five and ten years overall survival according to the extent of tumor removal.

Анализирајући резултате лечења, сигнификантно боље преживљавање је код пацијената код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора ( $p=0,0022$ ) (Графикон 4). Пацијенти код којих је зрачна терапија започета у периоду два месеца после хируршког лечења имали су боље преживљавање посебно у првих пет година, да би се у каснијем периоду посматрања оно смањивало, тако да није добијена статистички значајна разлика ( $p=0,02231$ ) (Графи-



ГРАФИКОН 5. Вероватноћа петогодишњег и десетогодишњег укупног преживљавања у односу на почетак радијационе терапије након операције.

GRAPH 5. Five and ten years overall survival according to start radiotherapy after surgery.

кон 5). Такође се мора узети у обзир да је одложеној радиотерапији имао мали број болесника (18%). Пацијенти код којих је спроведена адјувантна хемиотерапија имали су боље преживљавање, али није добијена статистички значајна разлика ( $p=0,1113$ ).

## ДИСКУСИЈА

Резултати лечења објављени од шездесетих година 20. века до данас показују напредак педијатријске неуроонкологије. Истраживање спроведено у Великој Британији у периоду од 1962. до 1970. године у које је био укључен 491 пацијент узраста до 15 година са дијагнозом медулобластома доноси податак о петогодишњем укупном преживљавању од 18%, да би следећа студија, спроведена у периоду од 1971. до 1974. године, у коју је било укључено 214 пацијената, дала податак о петогодишњем укупном преживљавању од 27%, док следећа, спроведена на 154 болесника, објављује петогодишње укупно преживљавање од 38% [1]. У савременим серијама петогодишње укупно преживљавање показује пораст и износи 40-55% [1, 7]. *Academic Medical Center* и *The Netherlands Cancer Institute* објављују податке студије у коју је било укључено 80 пацијената у периоду од 1972. до 1994. године, и то петогодишње укупно преживљавање (OS) и преживљавање без знакова болести (DFS) 66 %, односно 64% [8]. Истраживање *International Society of Paediatric Oncology (SIOP)* у Европи у периоду од 1975. до 1979. године које је обухватило 286 пацијената из 15 земаља као резултат износи петогодишњи DFS од 48%, а у истом периоду истраживање спроведено у САД под руководством *Children's Cancer Study Group (CCSG)*, у сарадњи са *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)*, у коју је било укључено 234 испитаника, износи петогодишњи DFS од 57% [9]. *SIOP II* истраживање, које је обухватило 364 пацијента, отворено 1986. године у сарадњи са *German Society of Pediatric Oncology (GPO)*, даје податак о петогодишњем DFS од 58,9% [3]. У нашој групи укупно петогодишње преживљавање износи 51%, а петогодишње преживљавање без знакова болести 47%.

Користећи оперативну класификацију по Харисиадис-Ченгу, *SIOP* у свом првом истраживању објављује петогодишње преживљавање без знакова болести од 64% за стадијуме Т 1 и Т 2 у групи од 113 пацијената, у односу на 38% за стадијуме Т 3 и Т 4 групе од 163 пацијента [1, 3]. Канадска група износи податке о петогодишњем преживљавању без знакова болести за групе Т 1 и Т 2 од 69% и Т 3а и Т 3б од 30% [10]. Готово исте резултате објављују Џенкин и сарадници: за Т 1 и Т 2 87%, а за Т 3а и Т 3б 45% [11]. Наши резултати одговарају објављеним резултатима.

Харисиадис-Ченг инфилтрацију можданог стабла класификују као Т 3б [12]. Истраживачки пројекат *SIOP I* као један од прогностичких параметара наводи захваћеност можданог стабла, да би већ у следећем пројекту *SIOP II* један од критеријума за поделу пацијената у групе „ниског”, односно „високог” ризика

било одсуство, односно присуство туморске масе у можданом стаблу. *UKCCSG/SIOP PNET STUDY III*, према истом критеријуму, пацијенте дели на нискоризичне и високоризичне [1, 9, 13]. Олденбургер (*Oldenburger*) и сарадници [8] изnose податке о инфилтрацији можданог стабла код 29 од 80 пацијената, а Олбрајт (*Albright*) и сарадници [14] код 38% у групи од 141 испитаног пацијента. Наши резултати потврђују да постоји високо статистички значајна разлика у преживљавању у корист пацијената код којих мождано стабло није инфилтрисано тумором.

Лептоменингелна дисеминација је неповољан прогностички параметар у подели на групе ниског, односно високог ризика. Мијелографија се сматра општеприхваћеном дијагностичком процедуром, док се цитолошки преглед ликвора на малигне ћелије не може користити као поуздана дијагностика лептоменингелне дисеминације. *UKCCSG/SIOP PNET STUDY III* као обавезну процедуру укључивања у студију наводи постоперативну мијелографију с обзиром на то да је у серији од 364 пацијента истраживачког пројекта *SIOP II* мијелографија учињена код 140, а позитиван налаз био присутан код 15 пацијената (10%) [13]. Треба истаћи да је у истој студији највећи број пацијената са лептоменингелном дисеминацијом био асимптоматски. Џенкин и сарадници [11] приказују да је у групи од 72 пацијента мијелографија начињена код 15, а позитиван налаз био присутан код два пацијента (13%). О'Рајли (*O'Reilly*) и сарадници [15] у групи од 47 пацијената позитивну мијелографију дијагностикују код девет болесника (19%). Харисиадис и Ченг у посматраној групи од 58 испитаника наводе податак да је 15 имало спиналну дисеминацију и указују на њихово значајно лошије преживљавање [12]. Група из Канаде објављује да је петогодишње преживљавање без знакова болести 0% за пацијенте са лептоменингелном дисеминацијом [10]. Резултати наше студије одговарају објављеним резултатима у литератури.

Менингитис у постоперативном периоду је још један неповољан фактор прогнозе [10]. Исто је потврђено у нашој студији. Мора се нагласити да менингитис у постоперативном периоду значајно одлаже спровођење краниоспиналне зрачне терапије, а резултат је лошије преживљавање [11].

С обзиром на то да је хирургија основни терапијски модалитет, степен редукције туморске масе је од изузетног значаја за прогнозу. Већ истраживачки пројекат *SIOP I* као прогностички значајан фактор наводи карактер хируршког захвата [1]. Следећи пројекти као основни прогностички параметар у дефинисању група са ниским, односно високим ризиком наводе карактер хирургије. Групи ниског ризика припадају пацијенти код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора, а групи високог ризика пацијенти код којих је учињена редукција туморске масе [9, 13]. Џенкин и сарадници објављују да је у групи од 72 пацијента тотална екстирпација учињена код 28 (39 %), суптотална екстирпација код 22 (31%), а парцијална ресекција или биопсија код 24 (31%) пацијента [11]. Група из Канаде у групи од 108

пацијената наводи да је тотална екстирпација учињена код 38 болесника (35%). Постоји значајна разлика у преживљавању према врсти оперативног захвата, тако да је петогодишње преживљавање без знакова болести за групу са тоталном екстирпацијом 81%, за групу са суптоталном екстирпацијом 47%, за групу са парцијалном ресекцијом 42%, а за групу са биопсијом 33% [10]. Харисиадис и Ченг у групи од 59 пацијената објављују петогодишње укупно преживљавање од 25% за групу код које је учињена парцијална ресекција или биопсија, а 44% за групу код које је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора [12]. У нашој групи значајно је боље преживљавање пацијената код којих је учињена тотална или суптотална екстирпација тумора у односу на групу код које је учињена парцијална ресекција, што је у складу са подацима из литературе.

Један од закључака истраживања *SIOP II* јесте да је спроведена радиотерапија редукованим дозама удружена са лошијим исходом посебно због одлагања радиотерапије спровођењем прерадијационе хемиотерапије, те се стога јавља интересовање за истраживање временског интервала између оперативног и зрачног третмана [1]. *UKCCSG/SIOP PNET STUDY III* као прогнозни параметар укључује време протекло од операције до почетка радиотерапије [13]. Пловман (*Plowman*) и сарадници [7, 16] сматрају да дуже одлагање краниоспиналне зрачне терапије даје врло често рецидиве, као и да одлагање радиотерапије, због примене хемиотерапије или других разлога, компромитује лечење. Група аутора из Мисурија слаже се у оцени да се приликом примене постоперативне хемиотерапије мора избећи одлагање радиотерапијског третмана [17]. Олденбургер и сарадници објављују да је значајан фактор прогнозе временски интервал између оперативног и зрачног третмана, а као гранични период узимају интервал од два месеца. У групи од 80 пацијената временски интервал краћи од два месеца био је код 56 пацијената, а код 24 дужи. Петогодишње укупно преживљавање за прву групу износило је 75%, а за другу 46% [8]. У нашој студији, иако постоји боље преживљавање пацијената код којих је зрачна терапија започета у периоду краћем од два месеца по спроведеном оперативном лечењу, није добијена статистички значајна разлика вероватно због малог броја пацијената код којих је зрачни третман започет у периоду дужем од два месеца по спроведеном оперативном лечењу.

### ЗАКЉУЧАК

Наши резултати потврђују потребу поделе деце и омладине са медулобластомом задње лобањске јаме, у зависности од фактора прогнозе, на групу високог и групу стандардног ризика. Ова подела требало би да буде основа за дизајнирање конвенционалне терапије (хирургија и постоперативна радиотерапија) у групи

болесника стандардног ризика. За групу болесника високог ризика неопходна је интензивнија терапија, те би будући истраживачки рад требало да буде усмерен у правцу дефинисања нових терапијских модалитета (ефективне хемиотерапије, генске терапије, једињења активних у анти-ангиогенези тумора итд.).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bloom GJH. Tumors of the Central Nervous System. In: Voute AP, Barret A, Bloom GJH (eds.): *Cancer in Children* (second ed.). Springer-Verlag, Berlin, 1986; 197-222.
2. Heideman LR, Packer JR, Albright AL, Freeman RC, Rorke BL. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo A.Ph, Poplack GD, (eds.): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1989; 505-553.
3. Bailey CC, Gneow A, Wellek S, Jones M. et al. Prospective Randomised Trial of Chemotherapy Given Before Radiotherapy in Childhood Medulloblastoma. *International Society of Pediatric Oncology (SIOP) and the (German Society of Pediatric Oncology (GPO): SIOP II. Medical and Pediatric Oncology 1995; 25(3): 166-178.*
4. Lanzkowsky PH. Central Nervous System Malignancies. In: Lanzkowsky Ph: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* (sec.ed.). Churchill Livingstone, New York, 1995; 397-417.
5. Cohen HB, Packer JR. Tumors of the Central Nervous System. In: D'Angio G, Sinniah D, Meadows TA (eds.): *Practical Pediatric Oncology, The practice of the Cancer Center, The Children's Hospital Philadelphia*. Edward Arnold; a division of Hodder and Stoughton, London, 1992; 278-290.
6. Golubičić I. Late treatment – related morbidity of radiotherapy in children and adolescents treated for brain tumors. PhD Thesis, Medical Faculty, University of Belgrade, 1991.
7. Plowman PN. Tumors of the Central Nervous System. In: Plowman PN, Pinkerton CR (eds.): *Pediatric Oncology Clinical Practice and Controversies*. Chapman and Hall Medical, London, 1992; 240-268.
8. Oldenburger F, Burgers JMV, De Kraker J, Gonzales D et al. Medulloblastoma in children: The Amsterdam Experience. *The European Journal of Cancer The European Cancer Conference (Meeting Abstract) 1995; 31A(5):A 270.*
9. SIOP/GPO. SIOP II Trial of „sandwich” chemotherapy for the treatment of medulloblastoma in children, Draft protocol, 1986.
10. Danjoux E C, Jenkin D, McLaughlin J, Grimard L et al. Childhood Medulloblastoma in Ontario, 1977-1978: Population-based Results. *Medical and Pediatric Oncology 1996; 26(1): 1-9.*
11. Jenkin D, Goddard K, Armstrong D, Becker L (eds.). Posterior fossa medulloblastoma in childhood: Treatment results and proposal for a new staging system. *IJ Radiation Oncology-Biology-Physics 1990; 19(2): 265-274.*
12. Harisiadis L, Chang HC. Medulloblastoma in children: A correlation between staging and results of treatment. *Radiation Oncology-Biology-Physics 1977; 2(9):833-841.*
13. Medulloblastoma Trial Committee. *UKCCSG/SIOP: PNET STUDY III, Draft Protocol*, 1990.
14. Albright A L, Wisoff J H, Zeltzer P M, Deutsch M et al. Current neurosurgical treatment of medulloblastoma in children. A report from the Children's Cancer Study Group. *Pediatr Neurosci 1989; 15(6): 276-82.*
15. O'Reilly G, Hayward R D, Harkness W F. Myelography in the assessment of children with medulloblastoma. *Br. J. Neurosurg 1993; 7(2): 183-188.*
16. Attard-Montaldo S, Plowman N, Breatnach F, Saha V, Eden O B. Is there a danger in delaying radiotherapy in childhood medulloblastoma. *Br. J. Radiol. 1993; 66(789):807-813.*
17. Mosijczuk A D, Nigro M A, Thomas P R, Burger P C (eds). Preradiation chemotherapy in advanced medulloblastoma. A Pediatric Oncology Group pilot study. *Cancer 1993; 72(9): 2755-2762.*

## POSTOPERATIVE CRANIOSPINAL RADIOTHERAPY OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS

Ivana GOLUBIČIĆ, Jelena BOKUN, Marina NIKITOVIĆ, Jasmina MLADENović, Milan SARIĆ, Zoran BEKIĆ

Institute of Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

### PURPOSE

The aim of this study was: 1. to evaluate treatment results of combined therapy (surgery, postoperative craniospinal radiotherapy with or without chemotherapy) and 2. to assess factors affecting prognosis (extent of tumor removal, involvement of the brain stem, extent of disease, postoperative meningitis, shunt placement, age, sex and time interval from surgery to start of postoperative radiotherapy).

### PATIENTS AND METHODS

During the period 1986-1996, 78 patients with medulloblastoma, aged 1-22 years (median 8.6 years), were treated with combined modality therapy and 72 of them were evaluable for the study endpoints. Entry criteria were histologically proven diagnosis, age under 22 years, and no history of previous malignant disease. The main characteristics of the group are shown in Table 1. Twenty-nine patients (37.2%) have total, 8 (10.3%) near total and 41 (52.5%) partial removal. Seventy-two of 78 patients were treated with curative intent and received postoperative craniospinal irradiation. Radiotherapy started 13-285 days after surgery (median 36 days). Only 13 patients started radiotherapy after 60 days following surgery. Adjuvant chemotherapy was applied in 63 (80.7%) patients. The majority of them (46; 73%) received chemotherapy with CCNU and Vincristine. The survival rates were calculated with the Kaplan-Meier method and the differences in survival were analyzed using the Wilcoxon test and log-rank test.

### RESULTS

The follow-up period ranged from 1-12 years (median 3 years). Five-year overall survival (OS) was 51% and disease-free survival (DFS) 47% (Graph 1). During follow-up 32 relapses occurred. Patients having no brain stem infiltration had significantly better survival ( $p=0.0023$ ) (Graph 2). Patients with positive myelographic findings had significantly poorer survival compared to those with negative myelographic findings ( $p=0.0116$ ). Significantly poorer survival was

found in patients with meningitis developing in the postoperative period, with no patient living longer than two years ( $p=0.0134$ ) (Graph 3). By analysis of OS and DFS in relation to presence of the malignant cells in liquor, statistically significant difference, i. e. positive CSF cytology was not obtained, which was of statistical importance for survival ( $p=0.8207$ ). Neither shunt placement nor shunt type showed any impact on survival ( $p=0.5307$  and  $0.7119$ , respectively). Children younger than three years had significantly poorer survival compared to those older than 16 years ( $p=0.0473$ ). Although there was a better survival rate in females than in males this was not statistically significant ( $p=0.2386$ ). The analysis results of treatment showed that significantly better survival occurred in patients in whom total or subtotal tumor removal was possible ( $p=0.0022$ ) (Graph 4). Patients who started radiotherapy within two months after surgery have better survival, but again this was not statistically significant, probably due to the small number of patients receiving delayed radiotherapy ( $p=0.2231$ ) (Graph 5).

### CONCLUSION

Based on these factors standard and high risk group could be defined. Combined chemotherapy should to be investigated particularly for high risk subgroup. Future research should be done to define new therapeutic modalities (gene therapy, compounds active in tumor antiangiogenesis etc).

*Key words:* medulloblastoma, prognostic factors, craniospinal radiotherapy, surgery.

Ivana GOLUBIČIĆ  
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije  
Pasterova 14, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 4660; lokal 137  
Faks: 011 685 300

## ПРЕДНОСТИ ПРИМЕНЕ КОМБИНОВАНЕ СПИНАЛНЕ, ЕПИДУРАЛНЕ И ОПШТЕ АНЕСТЕЗИЈЕ У ОДНОСУ НА ОПШТУ АНЕСТЕЗИЈУ У АБДОМИНАЛНОЈ ХИРУРГИЈИ

Весна МАЛЕНКОВИЋ, Сава ЗОРИЋ, Томислав РАНЂЕЛОВИЋ

КБЦ „Бежанијска коса”, Клиника за хирургију, Одељење анестезије и реанимације, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Врста и техника анестезије имају значајан утицај на периоперативни ток и исход хируршке интервенције. Циљ истраживања је био проспективна анализа предности комбиноване спиналне, епидуралне и опште анестезије (КСЕОА) у односу на саму општу анестезију (ОА) у абдоминалној хирургији на основу: 1. *оперативног шока* (хемодинамске стабилности болесника, квалитета аналгезије, нежељених ефеката) и 2. *постоперативног шока* (квалитета аналгезије, појаве компликација, временаведеног на интензивној нези). Проспективном рандомизираним двоструко слепо контролисаном студијом обухваћене су две групе болесника (укупно 67) код којих је планиран исти тип хируршке интервенције, а разликовале су се по врсти и техници анестезије. Прва група болесника ( $n=34$ ) примила је КСЕОА, а друга група ( $n=33$ ) болесника само стандардну ОА. Обе групе имале су интраоперативни и 24-часовни постоперативни континуирани мониторинг крвног притиска, пулса, централног венског притиска и сатне диурезе. У постоперативном периоду анализирани су: стање будности, степен моторног блока, интензитет бола, потреба за комплементарном аналгезијом, укупна потрошња локалних и општих анестетика, нуспојаве анестезије, интраоперативне и постоперативне компликације, крајњи субјективни ефекат аналгезије, брзина постоперативног опоравка кроз дужину боравка болесника на интензивној нези. Постојала је значајна разлика између група у брзини буђења из анестезије – у првој групи тај период је био краћи. Прва 24 часа после операције иста група болесника није примила ниједан системски аналгетик, док је у групи која је примила ОА било потребно фракционирано давање парентералних аналгетика у периоду од четири сата до шест сати. Пацијенти прве групе су се брже и лакше физички активирали, имали су мањи број респираторних компликација, није било ниједног случаја тромбемболије и код њих је перисталтика брже успостављана него у другој групи болесника. Просечно задржавање болесника из прве групе на интензивној нези било је краће (три дана) у односу на другу групу (шест дана). Крајњи субјективни доживљај аналгезије на основу вербалне дескриптивне скале за бол (ВДС) у групи са КСЕОА био је врло задовољавајући код 75% болесника и 15% болесника у групи са ОА. Према резултатима истраживања закључено је да су предности примене КСЕОА у односу на ОА у абдоминалној хирургији вишеструке: боља интраоперативна хемодинамска стабилност и перфузија оперативне регије, смањење појединачних доза опијатних аналгетика, локалних и општих анестетика са смањењем њихових нежељених ефеката (отежано буђење, депресија дисања, тахифилаксија), већи интензитет и дуже трајање аналгезије, побољшање целокупне функционалне способности болесника и бржи постоперативни опоравак са скраћењем периода боравка на интензивној нези.

**Кључне речи:** спинална, епидурална, комбинована анестезија, аналгезија, абдоминална хирургија, субарахноидални простор, епидурални катетер (ЕДК).

### УВОД

Избор врсте и технике анестезије у абдоминалној хирургији зависи од хируршког обољења, општег стања болесника, нивоа и обима хируршког рада, расположивих средстава за анестезију, као и афинитета анестезиолога за одређену анестезиолошку методу. Велики број хируршких интервенција у абдоминалној хирургији може се урадити у регионалној анестезији (спиналној и епидуралној) или само у општој анестезији. Централни блокови (ЦБ) – спинална и епидурална анестезија – примењују се у клиничкој пракси више од сто година. Ове регионалне технике анестезије имају потенцијалне предности над општом анестезијом и документоване су у великом броју истраживања [4, 8, 13]. Предности регионалне анестезије односе се на брже успостављање перисталтике после операције у абдомену, краћу хоспитализацију, смањење инциденције дубоких венских тромбоза, инхибицију хормонског и метаболичког одговора на стрес, бољу прокрвљеност графта у васкуларној хирургији, побољшање пулмоналне функције, рану постопера-

тивну рехабилитацију, смањење учесталости постоперативног хроничног бола. Ове предности су резултат ефикасне блокаде ноцицепције и превенције неурохормонског одговора организма на хируршки стрес, односно бол [6, 14, 17, 18]. Најновија схватања ноцицептивних путева, покретања неуроендокриног одговора на хируршки стрес, теорије неуропластичитета кичмене мождине и превентивне аналгезије захтевају употребу комбиноване фармаколошке терапије (балансиране анестезије и аналгезије). Овај рад потврђује оправданост КСЕОА за велике хируршке интервенције у абдомену. Међутим, увођење више врста и техника анестезије за једну хируршку процедуру може изгледати као изазивање судбине или тражење невоље, будући да се тако повећава могућност настанка компликација везаних за сваку анестезиолошку методу понаособ. Логично је да следи питање: има ли то смисла? Одмах можемо одговорити са „да”. Предност комбинације више техника анестезије са више анестезиолошких медијаканата састоји се у томе да се од сваке искористе најповољнији, а елиминишу негативни ефекти и компликације. На тај начин се по-

бољшава квалитет анестезије, периперативне аналгезије, уз максималну хемодинамску стабилност болесника и смањење укупног периперативног морбидитета и mortalитета.

## ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био проспективна анализа предности примене методе КСЕОА у односу на саму ОА на смањење одговора организма на хируршки стрес у абдоминалној хирургији на основу праћења хемодинамског статуса болесника, квалитета интраоперативне и постоперативне аналгезије и појаве нежељених периперативних компликација.

## МЕТОД РАДА

Процена оперативног ризика на основу преоперативног општег стања болесника вршена је на основу класификације коју је направило Америчко удружење анестезиолога (ASA) од I-V. Учесталост периперативног морбидитета и mortalитета расте са повећањем ASA групе. Вредности хемодинамских параметара у току анестезије одређиване су на основу континуираног мониторинга ЕКГ-а, неинвазивног мерења крвног притиска, пулсне оксиметрије и централног венског притиска. Сатна диуреза, минутни волумен вентилације, као и гасне анализе артеријске крви праћени су током операције и 48 сати после операције. Дубина анестезије и квалитет комбиноване аналгезије процењивани су на основу клиничких параметара. Степен будности болесника утврђен је на основу Глазговске скале коме од 3 (без свести, вербалног и моторног одговора) до 15 (потпуно будно стање, са оријентисаним одговором и адекватним извршавањем налога). Интензитет постоперативног бола мерен је помоћу визуелне аналогне скале (ВАС) од 0 до 10 (постављањем маркера између ознаке „без бола” и „неиздрживог бола”) и вербалне дескриптивне скале (ВДС): 0 – без бола, 1 – умерени бол, 2 – средње јак бол, 3 – тежак бол и 4 – неиздржив бол. Ефикасност две врсте анестезије у постоперативном периоду одређена је оценом интензитета бола у првих 48 сати после операције, временом до првог захтева болесника за аналгетиком и укупном потрошњом аналгетика и анестетика у постоперативном периоду. Укупан повољан учинак КСЕОА на хируршки исход процењен је на основу дужине боравка болесника на интензивној нези и појаве или одсуства постоперативних компликација.

### Техника извођења КСЕОА

Након уобичајене премедикације у непосредном преоперативном периоду, у бочном декубиталном положају болесника идентификован је одређени слабински (лумбални – Л) међупршљенски простор (најчешће други и трећи: Л2-Л3 или први и други:

Л1-Л2). После припреме поља, перидуралном иглом идентификује се епидурални простор методом губитка отпора [14]. Потом се кроз епидуралну иглу пласира спинална игла. Њен правилан положај се препознаје појавом ликвора. Потом се кроз спиналну иглу убризга раствор локалног анестетика и опиоида (бупивакаин 4,5 mg у концентрацији од 0,25% и морфин хидрохлорид у једној дози од 0,2 mg, тако да тотални волумен оба спинална дата лека буде 2 ml). Спинална игла се затим извади и кроз епидуралну иглу се пласира епидурални катетер (ЕДК) до одређене маркиране дубине. Епидурална игла се извади а положај ЕДК проверава убризгавањем тест-дозе локалног анестетика (лидокаин 60 mg, волумен 3 ml). Потом се ЕДК фиксира и кроз њега убризгава потребна доза бупивакаина за постизање аналгезије (најчешће 25 mg, 10 ml концентрације 0,25%). Болесник се затим поставља у леђни положај и уводи у општу ендотрахеалну анестезију (ОЕТА) уобичајеном техником. Премедикација и увод у општу анестезију (индукција) били су исти за обе групе болесника (Табела 3), али се даљи ток вођења анестезије значајно разликовао, како по врсти, тако и по укупној количини утрошених анестетика и аналгетика (Табела 5). Непосредно након лапаратомије, епидурално је апликовано још 7,5-12,5 mg бупивакаина (волумен 3-5 ml) ради постизања довољне аналгезије у групи са КСЕОА, док је ОА продубљена већим дозама опиоида и мишићних релаксанта (Табела 5). Понављање исте дозе бупивакаина кроз ЕДК вршено је на сваки сат до краја операције, уз праћење хемодинамских и других параметара задовољавајуће аналгезије и анестезије. Постоперативна аналгезија првог дана задовољена је спинално датим морфином, док је наредна два-три дана обезбеђена преко епидуралног катетера применом 0,125-постотног или 0,25-постотног раствора бупивакаина, укупног волумена 10-15 ml (појединачна доза 12,5-37,5 mg) на 8-12 сати у групи са КСЕОА. У групи болесника са ОА примењене су веће дозе ненаркотичких аналгетика (аминофенасон) и наркотичких (буторфанол) системских аналгетика, како првог дана, тако и наредних дана.

## РЕЗУЛТАТИ

Комбинована спинална, епидурална и општа ендотрахеална анестезија примењена је код 34 болесника, а општа код 33 болесника у периоду од шест месеци. Обе групе биле су уједначене према старосној структури, полу, врсти спроведене хируршке интервенције и преоперативном степену ризика по ASA класификацији. Није било значајне статистичке разлике између две групе болесника у дужини операције, претходној терапији и присуству кардиоваскуларних обољења (КВО) пре операције. Телесна тежина (ТТ) и телесна висина (ТВ) обе групе болесника биле су уједначене због процене нивоа соматосензорне блокаде.

ТАБЕЛА 1. Опште карактеристике група.  
TABLE 1. General characteristics of groups.

| Параметри<br>Parameters                                     | КСЕОА<br>CSEGA | ОА<br>GA   | Статистичка<br>значајност<br>Statistics significans |
|-------------------------------------------------------------|----------------|------------|-----------------------------------------------------|
| Старост (године)<br>Age (years)                             | (20-87) 64     | (18-87) 60 | n. s.                                               |
| % мушкараца<br>% malle                                      | 57.6           | 59.4       | n. s.                                               |
| ТТ (kg)<br>BM(kg)                                           | 73.4           | 74.6       | n. s.                                               |
| ТВ (cm)<br>BT(cm)                                           | 172.3          | 170.8      | n. s.                                               |
| АSА група<br>ASA group                                      | 3.4            | 3.2        | n. s.                                               |
| Трајање операције<br>(min)<br>Duraton of operation<br>(min) | 264            | 285        | n. s.                                               |
| КВO (%)<br>CVD (%)                                          | 49.7           | 48.1       | n. s.                                               |
| Преоп. Th (%)<br>Preoperative Th (%)                        | 42.3           | 43.2       | n. s.                                               |
| Укупно<br>Total                                             | 34             | 33         | 67                                                  |

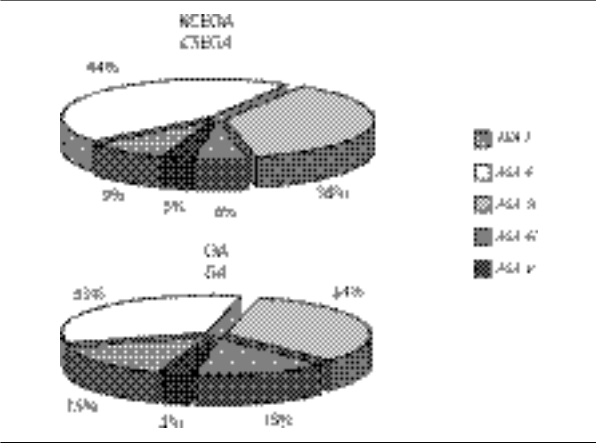
ТТ = телесна тежина, ТВ = телесна висина, АSА класификација,  
КВO = кардиоваскуларна обољења, Преоп. Th – преоперативна  
терапија, n.s. – није статистички значајно  
BW = body weight; BT = body tallness; ASA classification;  
CVD = cardiovascular disorders; preoperative therapy; n.s. = no statistic  
significans

Опште карактеристике група болесника са КСЕОА и ОА дате су у табели 1. У табели 2 приказане су најчешће хируршке интервенције болесника код којих је примењена одређена техника анестезије. Највећи број операција урађен је на дебелом цреву, док су операције на желуцу и панкреасу заступљене у знатно мањем обиму. Преоперативно опште стање болесника исказано кроз АSА класификацију дато је на графикаону 1. Највећи број болесника у обе групе сврстава се у АSА II, III групу, што указује на добру преоперативну припрему и смањење оперативног

ТАБЕЛА 2. Расподела болесника према врсти хируршке интервенције.  
TABLE 2. Distribution of patients according to the type of surgical intervention.

| Врста операције<br>Type of operation | КСЕОА<br>CSEGA | ОА<br>GA |
|--------------------------------------|----------------|----------|
| HEMICOLECTHOMIA L. SIN.              | 5              | 6        |
| HEMICOLECTHOMIA L. DEX.              | 5              | 3        |
| AMPUTATIO RECTI SEC. MILLES          | 7              | 1        |
| RESECTIO RECTI ANTERIORIS SEC. DIXON | 5              |          |
| RESECTIO COLONIS SEC. HARTMAN        |                | 3        |
| OP.SEC.WHIPPLE                       | 2              | 1        |
| RESECTIO VENTRICULI SEC.BILLROTH I   | 1              |          |
| RESECTIO VENTRICULI SEC.BILLROTH II  | 2              | 1        |
| ОСТАЛО<br>OTHER                      | 7              | 18       |
| Укупно<br>Total                      | 34             | 33       |

КСЕОА = комбинована спинална, епидурална и општа анестезија;  
ОА = општа анестезија;  
CSEGA = combined spinal, epidural and general anesthesia;  
GA = general anesthesia



ГРАФИКОН 1. АSА класификација болесника по групама.  
GRAPH 1. ASA classification of patients in groups.

ризика због општег стања болесника које не зависи од хируршке интервенције. Увод у општу анестезију са ендотрахеалном интубацијом и артефицијалном механичком вентилацију спроведен је по истом протоколу за обе групе болесника (Табела 3). Даљи ток анестезије до краја хируршке интервенције значајно се разликовао по врсти и укупној количини апликованих анестетика и аналгетика (Табела 4). Интраоперативна аналгезија у испитиваној групи, која је имала КСЕОА, постигнута је употребом локалног анестетика (бупивакаин у концентрацији од 0,25% 20-30 ml, укупно 50-75 mg) са додатком малих доза интравенских анестетика и аналгетика. У контролној (ОА) групи за постизање интраоперативне аналгезије апликована је знатно већа количина општих анестетика и опиоида (фентанил, таламонал), чиме је повећан ризик од њихових негативних ефеката. Најважнији показ

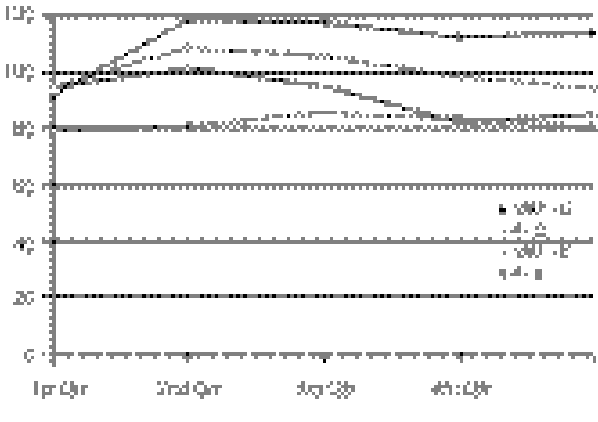
ТАБЕЛА 3. Премедикација и увод у анестезију.  
TABLE 3. Premedication and introduction of anesthesia.

|                                                 | Лекови<br>Medicaments                      | Доза<br>Dosis |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------|
| Премедикација<br>Premedication                  | МИДАЗОЛАМ<br>MIDASOLAM                     | 2.5-5 mg      |
|                                                 | АТРОПИН<br>АТРОПИНИ                        | 0.5 mg        |
| Увод у анестезију<br>Introduction of anesthesia | МИДАЗОЛАМ<br>MIDASOLAM                     | 2.5-5 mg      |
|                                                 | ФЕНТАНИЛ<br>FENTANYL                       | 0.1 mg        |
|                                                 | ПРОПОФОЛ<br>PROPOPHOLE                     | 1.5-2,5 mg/kg |
|                                                 | СУКЦИНИЛ ХОЛИН<br>SUCCINYL CHOLIN          | 1.0-1.5 mg/kg |
|                                                 | ПАНКУРОНИЈУМ БРОМИД<br>PANCURONIUM BROMIDE | 0.05 mg/kg    |

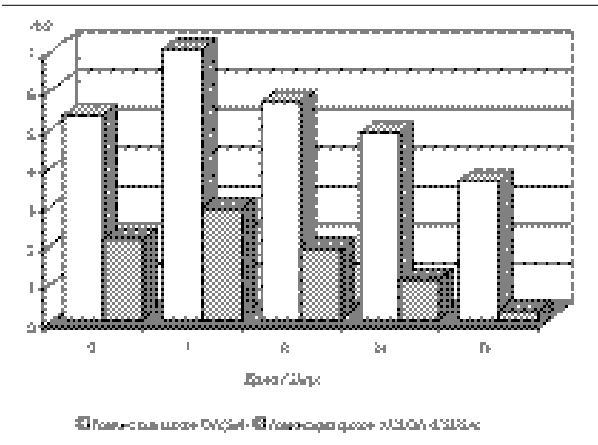
ТАБЕЛА 4. Периоперативна аналгезија по групама  
TABLE 4. Peroperative anagesia in groups

| Аналгезија<br>Analgesia | Групе<br>Groups | КСЕОА<br>CSEGA | ОА<br>GA |
|-------------------------|-----------------|----------------|----------|
| Bupivacain 0.25% (ml)   |                 | 20.0           | -        |
| Fentanyl (ml)           |                 | 4.65           | 5.56     |
| Thalamonal (ml)         |                 | 0.31           | 2.43     |

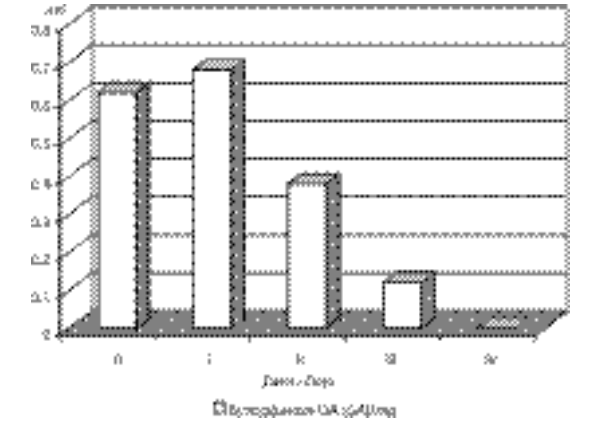
тељи добро вођене анестезије су: хемодинамска стабилност болесника, добра перфузија ткива и одсуство анестезиолошких и хируршких компликација. Ниво анестезије се сматра адекватним ако вредности



ГРАФИКОН 2. Периоперативни хемодинамски параметри по групама.  
GRAPH 2. Perioperative hemodinamics parameters in groups.



ГРАФИКОН 3. Постоперативна суплементарна аналгезија.  
GRAPH 3. Postoperative supplementary analgesia.



ГРАФИКОН 4. Постоперативна опиоидна аналгезија.  
GRAPH 4. Postoperative opioid analgesia.

ТАБЕЛА 5. Постоперативна аналгезија по групама.  
TABLE 5. Postoperative anagesia in groups.

| Аналгезија<br>Analgesia      | Групе<br>Groups | KCEOA<br>CSEGA |     |      |      |      |
|------------------------------|-----------------|----------------|-----|------|------|------|
|                              |                 | 0              | I   | II   | III  | IV   |
| Bupivacain 0.125%-0.25% (ml) |                 | -              | 30  | 20   | 20   | 20   |
| Fentanyl (ml)                |                 | 2.1            | 2.9 | 1.85 | 1.05 | 0.25 |
| Thalamonal (ml)              |                 | -              | -   | -    | -    | -    |

крвног притиска и пулса не прелазе 20% од вредности пре индукције. Интраоперативни хемодинамски параметри приказани су на графикону 2. Средње вредности артеријског крвног притиска (MAP) и пулса (P) током операције знатно су ниже у испитиваној групи у односу на контролну групу, што указује на већи степен аналгезије, мањи хормонски одговор на стрес и бољу кардиоваскуларну стабилност болесника који су примили КСЕОА. Постопетативна аналгезија у испитиваној групи болесника (КСЕОА) прва четири постоперативна дана постигнута је применом малих концентрација локалног анестетика (бупивакаин 0,125-0,25%, просечан волумен 20 ml/24 h, просечна дневна доза 35-50 mg). Комплементарна аналгезија је била минимална, применом ненаркотичког аналгетика аминафенасона (Графикон 3).

Постоперативна аналгезија у контролној групи (ОА) постигнута је применом великих доза ненаркотичних аналгетика два-три пута већим него у испитиваној групи уз додатак опиоидних аналгетика буторфаноло (Графикон 4).

Просечан ВАС у групи са КСЕОА био је 9,5, а ВДС показала је одговоре 4 – веома задовољан код 75% болесника исте групе, а само код 15% болесника друге групе. Просечно задржавање болесника на интензивној нези било је три дана за болеснике са КСЕОА и шест дана за болеснике са ОА. Није било значајних постоперативних компликација ни у једној групи болесника.

ДИСКУСИЈА

Комбинована спинално-епидурална анестезија (КСЕА) је регионална техника анестезије у којој се комбинује иницијална појединачна спинална анестезија са континуираном епидуралном анестезијом и аналгезијом. Ову технику је први описао Браунриџ (Brownridge) 1981. године за анестезију у породилству, користећи два интерспинозна (међупршљенска) простора [12]. У један је убризган интратекално локални анестетик, а у други пласиран епидурални катетер. Технику „игла кроз иглу” (needle through needle), која је примењена у нашем раду, први је описао Коутс (Coates) 1982. године за анестезију у ортопедској хирургији [13]. У току последњих петнаест година ова техника се користи за различите врсте операција и стекла је велику популарност међу анестезиолозима због велике терапијске ширине, како за саму операцију и анестезију, тако и за постоперативну терапију бола. Комбинацијом анестезиолошких техника и медикамена-

ТАБЕЛА 6. Постоперативна аналгезија у групи са КСЕОА.

TABLE 6. Postoperative analgesia in group with CSEGA.

| Аналгезија<br>Analgesia      | Групе<br>Groups | КСЕОА<br>CSEGA |     |      |      |      |
|------------------------------|-----------------|----------------|-----|------|------|------|
|                              |                 | 0              | I   | II   | III  | IV   |
| Bupivacain 0.125%–0.25% (ml) |                 | -              | 30  | 20   | 20   | 20   |
| Fentanyl (ml)                |                 | 2.1            | 2.9 | 1.85 | 1.05 | 0.25 |
| Thalamonal (ml)              |                 | -              | -   | -    | -    | -    |

та користе се њихове појединачне предности. Спинална анестезија пружа поуздан и брзо настали блок, а ЕДА омогућава модификацију дејства СА. Продујава се дејство блока и омогућава постоперативна терапија бола. Блага ОА омогућава добру респираторну потпору, амнезију и мишићну релаксацију. Тиме се задовољавају сви клинички критеријуми добре анестезије (сан, аналгезија, мишићна релаксација и одсуство рефлексне активности), превазилазе недостаци, а чувају предности сваке методе понаособ. Методу КСЕОА први је применио Елдор (*Eldor*) [10] као принудну анестезиолошку технику код планиране миомектомије. Он је после КСЕА, одличне аналгезије, због потребе за механичком вентилацијом, увео пацијента у благу инхалациону општу анестезију. Описао је ову технику као идеалну за операције у абдомену јер пружа могућност за минималне дозе медикамената у сва три актуелна простора, тако да се користе најбоље особине све три методе.

Комбинована спинално-епидурална и општа анестезија, без обзира на копликовану технику извођења и могућност сумирања компликација сваке од примењених метода, својим предностима на укупну хемодинамску стабилност болесника током операције, као и на смањење периоперативног кардиоваскуларног, плућног и гастроинтестиналног морбидитета у постоперативном периоду, уз брзу активацију и пун комфор оперисаних болесника од различитих врста абдоминалних интервенција, превазилази могуће ризике и компликације.

Континуираним епидуралним блоком, уз фракционисано давање аналгетских доза раствора бупивакаина према захтевима и обиму хируршке интервенције у комбинацији са површном општом ендотрахеалном анестезијом и добром релаксацијом, обезбеђује се потенцирана аналгезија уз значајну периферну вазодилатацију услед блокаде алфа рецептора и смањења неуроендокриног одговора на хируршки стрес (ефекат бупивакаина). У групи болесника код којих је иста врста хируршке интервенције урађена само у општој анестезији био је присутан значајан степен периферне вазоконстрикције, те је алфа блокада била неопходна додатком симпатоматских лекова фракционирано док се није добио задовољавајући степен периферне вазодилатације.

Резултат балансиране анестезије били су и одсуство хипертензивних криза током операције, растење срца и мање интраоперативно крварење. Плитка општа анестезија омогућила је амнезију и мишићну релаксацију уз оптималну вентилацију и добру оксигенацију крви, уз минимално излагање

ТАБЕЛА 7. Постоперативна аналгезија у групи са ОА.

TABLE 7. Postoperative analgesia in group with GA.

| Аналгезија<br>Analgesia | Групе<br>Groups | ОА<br>GA |      |      |      |      |
|-------------------------|-----------------|----------|------|------|------|------|
|                         |                 | 0        | I    | II   | III  | IV   |
| Aminofenason (ml)       |                 | 5.3      | 7.0  | 5.65 | 4.85 | 3.60 |
| Butorfanol (ml)         |                 | 0.62     | 0.68 | 0.38 | 0.12 | -    |

болесника нежељеним ефектима општих анестетика. Непосредни постоперативни ток болесника са КСЕОА карактерише се добром хемодинамском стабилношћу, продуженом аналгезијом, задовољавајућом и брзом спонтаном вентилацијом и бољом перфузијом доњих екстремитета са значајним степеном алфа блокаде. Болесници који су примили само општу анестезију захтевали су продужену артефицијелну вентилацију, показивали су хемодинамску нестабилност са хипертензивним епизодама и тахиаритмијама, захтевали комплементарну парентералну аналгезију и продужен боравак у интензивној нези због спорије и отежане физикалне рехабилитације. Перисталтика и срастање анастомоза били су потпомогнути адекватном циркулацијом и одсуством бола код болесника са КСЕОА. Није доказана значајна разлика у периоперативном морталитету између групе болесника са КСЕОА и ОА. Таквих доказа нема ни у литератури. Међутим, резултати нашег искуства у коришћену технике КСЕОА за различите операције у абдомену, у поређењу са болесницима који су оперисани само у општој ендотрахеалној анестезији, указују на значајну предност ове методе у спречавању периоперативног морбидитета болесника са великим хируршким захватима у абдоминалној хирургији, иако се ради о малој серији и ограниченом периоду истраживања.

## ЗАКЉУЧАК

Предности комбиноване спиналне, епидуралне и опште анестезије, у односу на примену само опште анестезије, у абдоминалној хирургији су:

1. смањење појединачних доза лекова са смањењем нежељених ефеката анестетика и опиоида (депресија дисања, тахифилаксија, продужен неуромускуларни блок и др.);
2. боља интраоперативна и постоперативна хемодинамска стабилност болесника;
3. већи интензитет аналгезије;
4. дуже трајање аналгезије;
5. побољшање целокупне функционалне способности болесника и бржи постоперативни опоравак.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Horlocker T, Wedel D. Anticoagulants, antiplatelet therapy and neuroaxial blockade. *Anesth Clinics North Am.* 1992;10:1.
2. Lalević P. i sar. *Anesteziologija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd* 1999.:4-5.

3. Alejandro L, Rosas MD, Phillips RN, Fowler J, Cagle H. Management of acute postoperative pain. The Internet Journal of Anaesthesiology 1998.Vol 1N4.
4. Riquelme Jorge. The safe of use combined general and regional anesthesia for upper abdominal surgery. ESRA 1997. 6:321-324.
5. Valente G, Canavilhas. The technique of combined general and regional anaesthesia for abdominal surgery. Highlights in pain therapy and regional anaesthesia.VI.1997.318-321.
6. Galimberti G, Umari M, Gullo A. Cardiovascular morbidity in high risk patients after noncardiac surgery. Anaesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine. 1998.53-56.
7. Michael Ferante. Acute pain management. 1992.102-108.
8. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Kehlet H. Differential analgetic effects of low dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilisation after major abdominal surgery. Anaesth.analg.1992.74: 362-5.
9. Carrie Les. The combined epidural and spinal technique-the technique of future. In: Van Zundert A, ed. Third joint ESRA-ASRA Congress. Brussels: ESRA, 1992:324-330.
10. Eldor J. Combined spinal-epidural-general anesthesia. Reg Anesth.1994; 19:365-366.
11. Curelaru I. Long duration subarachnoid anesthesia with continuous epidural block. Prakt Anesth.1979:14:71-78.
12. Brownridge P. Epidural and subarachnoid analgesia for elective caesarean section. Anaesthesia 1981:36:70.
13. Coates M. Combined subarachnoid and epidural technique. A single space technique for surgery of hip and lower limb. Anaesthesia 1982.37:89.
14. Mumtaz MH, Daz M, Kuz M. Combined subarachnoid and epidural techniques. Anaesthesia 1982: 37:90.
15. Carrie Les. O'Sullivan G. Subarachnoid bupivacain 0,5% for Caesarean section. Eur J Anaesth 1984: 4:275-283.
16. Rawal N. Single segment combined spinal epidural block for cesarean section. Can Anaesth Soc J. 1986: 33:254-255.
17. Abouleish E, Rawal N, Shaw J, Lorenz T, Rashad N. Intrathecal morphine 0,2 mg versus epidural bupivacain 0,125% or their combination: effect on parturiens. Anesthesiology 1991:74:711-716.
18. Rawal N. Van Zundert A, Holmstrom B, Crowhurst J. Combined Spinal-Epidural Technique. Regional Anesthesia 1997: 22: 406-423.
19. Handley G, Silbert B, Mooney P, Schweitzer S, Allen N. Combined General and Epidural Anesthesia versus General Anesthesia for Major Abdominal Surgery: Postanesthesia Recovery Characteristics. Regional Anesthesia 1997: 22: 435-441.
20. Hosoda R, Hattori M, Shimada Y. Favorable effects of epidural analgesia on hemodynamics, oxygenation and metabolic variables in the immediate post-anesthetic period. Acta Anaesthesiol Scand 1993: 37:469-474.

## ADVANTAGEUS USEAGE COMBINED SPINAL, EPIDURAL AND GENERAL ANESTHESIA VERSUS GENERAL ANESTHESIA IN ABDOMINAL SURGERY

Vesna MALENKOVIĆ, Sava ZORIĆ, Tomislav RANĐELOVIĆ

Clinical Hospital Centre „Bežanijska kosa“, Clinic of Surgery, Department of Anesthesia, Belgrade

Type and technique of anesthesia have an important effect on per operative surgical course.

The aim of the study was prospective analyses of advantages of combined spinal, epidural and general anesthesia (CSEGA) versus general anesthesia (GA) in abdominal surgery according to: 1. operative course (haemodynamic stability of patients, quality of analgesia, undesirables effects), 2. posatoperative course (quality of analgesia, unfavourable effects, temporary abode of patients in intensive care).

Using prospective randomized double blind controlled study, we evaluated two groups of patients whom the same type of abdominal surgical intervention was planed and the only difference was the type of technique of anesthesia. First group of patients (n=34), was treated with CSEGA and second group of patients (n=33), was treated only with standard (GA). Both groups had intraoperative and 24-hour-long postoperative continued monitoring of blood pressure, central venous pressure, and diuresis. In the 24 hours postoperative period, the following parameters were analyzed: vigilance conditions, motor block level, pain intensity in rest and movement, necessity for a complementary analgesia, side effects and final subjective effect of analgesia.

There was important difference in waking up the patients after a general anesthesia – in the first group this period was shorter. In the first 24 hours, patients from the first group didn't get any systemic analgesia,

while the patients from the second group needed fractionary application of parenteral analgesics in the period of 4–6 hours. Patients from the first group were also physically faster and easier recovered and they had less respiratory complications and there was not any example of thromboembolism and the intestine motility was faster re-established. First group of patients spent less time in intensive care (three days) than second group (six days). Final subjective effect of analgesia, according to verbal descriptive scale (VDS) of pain was satisfying with 75% of patients of the first group and 15% of patients of the second group.

According to results investigation, advantages of CSEGA versus GA in abdominal surgery manifold: better hemodynamic stability and perfusion of operative region, decrease of single doses of opioid analgesics, local and general anesthetics followed by the decrease of their side effects, better intensity and longer duration of analgesia, improved total functional capability of patients.

*Key words:* spinal, epidural, general, combined anesthesia, analgesia, abdominal surgery, subarachnoid space, epidural cateter (EDC).

Vesna MALENKOVIĆ  
Aleksinačkih rudara 2/13, 11080 Zemun  
E-mail: eni@eunet.yu

## НЕКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ И НАВИКЕ РОДИТЕЉА ДЕЦЕ СА ИНСУЛИН-ЗАВИСНИМ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУСОМ

Сандра ШИПЕТИЋ<sup>1</sup>, Христина ВЛАЈИНАЦ<sup>1</sup>, Никола КОЦЕВ<sup>2</sup>, Слободан РАДМАНОВИЋ<sup>3</sup>

1. Институт за епидемиологију, Медицински факултет, Београд; 2. Институт за социјалну медицину, статистику и здравствено истраживање, Београд; 3. Институт за мајку и дете, Нови Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Циљ анамнестичке студије спроведене у Београду у периоду од 1994. до 1997. године био је да испита да ли демографске карактеристике и навике родитеља оболеле деце имају утицај на настајање инсулин-зависног дијабетеса мелитуса (ИЗДМ). Групу оболелих чинило је 105 деце млађе од 17 година са новооткривеним ИЗДМ, а контролну групу 210 деце са неким кожным обољењем. Оболела деца и контроле су биле индивидуално мечоване по полу, узрасту ( $\pm 1$  година) и месту становања (Београд). На основу резултата  $\chi^2$  теста, деца са ИЗДМ су у односу на контролу значајно чешће потицала из домаћинства са пет и више чланова, као из домаћинства са лошим социо-економским стањем. Очеви оболеле деце су имали статистички значајно виши степен образовања него очеви контрола. Родитељи оболеле деце су значајно чешће били професионално изложени рендгенском зрачењу, нафти и њеним дериватима, органским растварачима, бојама и лаковима. Током трудноће мајке оболеле деце су статистички значајно чешће пушиле и конзумирале кафу, „кока-колу“, алкохол и намирнице богате нитрозамином. Очеви оболеле деце су значајно чешће конзумирали алкохол.

**Кључне речи:** карактеристике родитеља, навике родитеља, инсулин-зависни дијабетес мелитус.

### УВОД

Инсулин-зависни дијабетес мелитус (ИЗДМ) је хронично аутоимуно обољење које настаје као последица прогресивне деструкције бета ћелија панкреаса код генетски осетљивих особа услед изложености неким факторима средине [1, 2]. Узимајући у обзир постојање дугог латентног периода пре клиничке манифестације болести, разумљиво је што неки фактори могу деловати још интраутерино [3, 4].

У пренаталном периоду живота имуни систем фетуса је осетљив и незрео за јасно распознавање својих и страних антигена, због чега се може развити толеранција и нетолеранција према различитим антигенима [5]. Као доказ ове тврдње је било откриће веома високе учесталости ИЗДМ међу децом са синдромом конгениталне рубеле [6]. Синдром ембриопатске рубеле је данас ерадициран у Шведској захваљујући програму имунизације, али инциденција ИЗДМ и даље расте, што указује да и други фактори (неке друге вирусне инфекције, навике родитеља – пушење, конзумирање алкохола, кафе, исхрана итд.) могу у пренаталном периоду иницирати аутоимуни процес деструкције бета ћелија и довести до ИЗДМ [7, 8].

### МЕТОД РАДА

У истраживању је коришћена анамнестичка студија. Групу оболелих је чинило 105 деце из Београда, млађе од 17 година, односно 90,5% све деце тог узраста која су у периоду од 1994. до 1997. године први пут била хоспитализована у Институту за мајку и дете или на Универзитетској дејој клиници у Београду због клиничке манифестације ИЗДМ. Дијагноза

ИЗДМ је постављена на основу критеријума Светске здравствене организације [9].

Контролну групу чинило је 210 деце која су у истом периоду, због кожных обољења (*urticaria*, *verrucae vulgares*, *verrucae plantaris*, *herpes simplex*, *impetigo contagiosa streptococcica*, *impetigo staphylococcica*, *impetigo vulgare*, *strophulus infantum*, *ecthyma*, *eczema*, *acne vulgaris*, *angulus infenciosus*, *onychomycosis*, *pediculosis capitis*, *scabies*), диспанзерски лечена у Београду, и то у Градском заводу за кожные и венеричне болести, на кожној клиници Медицинског факултета и у КБЦ „Земун”.

Оболела деца и деца контролне групе су индивидуално мечована по полу, узрасту ( $\pm 1$  година) и месту становања (Београд).

Анкетним упитником су прикупљени подаци о изложености одређеним факторима ризика. Један део анкетног упитника је обухватио питања која су се односила на демографске карактеристике, навике и социо-економско стање родитеља оболеле деце и деце контролне групе. Подаци су узимани од родитеља, и то углавном од мајки оболеле и здраве деце. Испитаници су анкетирани у периоду од шест до 12 недеља од момента постављања дијагнозе ИЗДМ, и то у њиховим домовима.

У статистичкој обради података примењен је  $\chi^2$  тест. У компјутерској обради података коришћен је SPSS програм.

### РЕЗУЛТАТИ

Број оболелих дечака и девојчица био је приближно исти (50,5% и 49,5%) (Табела 1). Узрасна дистрибуција оболеле деце и деце контролне групе била је слична и показује да је највише оболелих у узрасту

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција оболеле деце и контрола према полу и узрасту.

| Карактеристике | Оболели |       | Контролна група |       |
|----------------|---------|-------|-----------------|-------|
|                | Број    | %     | Број            | %     |
| Пол            |         |       |                 |       |
| Мушки          | 53      | 50,5  | 106             | 50,5  |
| Женски         | 52      | 49,5  | 104             | 49,5  |
| Узраст         |         |       |                 |       |
| 0-4            | 19      | 18,1  | 36              | 17,2  |
| 5-9            | 33      | 31,4  | 67              | 32,0  |
| 10-14          | 44      | 41,9  | 86              | 41,1  |
| 15+            | 9       | 8,6   | 20              | 9,6   |
| Укупно         | 105     | 100,0 | 210             | 100,0 |

ТАБЕЛА 2. Неке карактеристике мајки оболеле деце и контрола.

| Карактеристике                                | Оболели |      | Контрола |      | $\chi^2$ | $p$    |
|-----------------------------------------------|---------|------|----------|------|----------|--------|
|                                               | Број    | %    | Број     | %    |          |        |
| Школска спрема                                |         |      |          |      |          |        |
| Без или са основном школом                    | 8       | 7,6  | 23       | 11,0 | 1,02     | 0,6007 |
| Средња школа                                  | 59      | 56,2 | 118      | 56,2 |          |        |
| Виша или висока школа                         | 38      | 36,2 | 69       | 32,8 |          |        |
| Занимање                                      |         |      |          |      |          |        |
| Рудари и индустријски радници                 | 9       | 8,6  | 15       | 7,1  | 0,89     | 0,8279 |
| Трговци и радници у услужним делатностима     | 19      | 18,1 | 45       | 21,4 |          |        |
| Стручњаци, уметници и административни радници | 56      | 53,3 | 104      | 49,6 |          |        |
| Домаћице                                      | 21      | 20,0 | 46       | 21,9 |          |        |
| Штетни фактори на послу                       |         |      |          |      |          |        |
| Да                                            | 93      | 88,6 | 199      | 94,8 | 3,96     | 0,0465 |
| Не                                            | 12      | 11,4 | 11       | 5,2  |          |        |

ТАБЕЛА 3. Неке карактеристике очеве оболеле деце и контрола.

| Карактеристике                                | Оболели |      | Контрола |      | $\chi^2$ | $p$    |
|-----------------------------------------------|---------|------|----------|------|----------|--------|
|                                               | Број    | %    | Број     | %    |          |        |
| Школска спрема                                |         |      |          |      |          |        |
| Без или са основном школом                    | 2       | 1,9  | 24       | 11,4 | 26,40    | 0,0000 |
| Средња школа                                  | 46      | 43,8 | 118      | 56,2 |          |        |
| КВ и ВКВ радници                              | 8       | 7,6  | 1        | 0,5  |          |        |
| Виша или висока школа                         | 49      | 46,7 | 67       | 31,9 |          |        |
| Занимање                                      |         |      |          |      |          |        |
| Земљорадници                                  | 0       | 0,0  | 2        | 1,0  | 7,16     | 0,0670 |
| Рудари и индустријски радници                 | 11      | 10,4 | 16       | 7,6  |          |        |
| Трговци и радници у услужним делатностима     | 43      | 41,0 | 116      | 55,2 |          |        |
| Стручњаци, уметници и административни радници | 51      | 48,6 | 76       | 36,2 |          |        |
| Штетни фактори на послу                       |         |      |          |      |          |        |
| Да                                            | 87      | 82,9 | 198      | 94,3 | 10,61    | 0,0011 |
| Не                                            | 18      | 17,1 | 12       | 5,7  |          |        |

ТАБЕЛА 4. Карактеристике домаћинства оболеле деце и контрола.

| Карактеристике                    | Оболели |      | Контрола |      | $\chi^2$ | $p$    |
|-----------------------------------|---------|------|----------|------|----------|--------|
|                                   | Број    | %    | Број     | %    |          |        |
| Брачни статус родитеља            |         |      |          |      |          |        |
| Брачна заједница                  | 94      | 89,5 | 188      | 89,5 | 0,97     | 0,8084 |
| Ванбрачна заједница               | 1       | 1,0  | 3        | 1,4  |          |        |
| Разведени                         | 7       | 6,7  | 10       | 4,8  |          |        |
| Друго                             | 3       | 2,8  | 9        | 4,3  |          |        |
| Број чланова домаћинства          |         |      |          |      |          |        |
| <5                                | 46      | 43,8 | 130      | 61,9 | 9,30     | 0,0023 |
| >5                                | 59      | 56,2 | 80       | 38,1 |          |        |
| Социо-економско стање домаћинства |         |      |          |      |          |        |
| Добро                             | 67      | 63,8 | 177      | 84,3 | 16,81    | 0,0000 |
| Лоше                              | 38      | 36,2 | 33       | 15,7 |          |        |

10-14 година (41,9%, односно 41,1%), а најмање у узрасту од 15 и више година (8,6%, односно 9,6%).

Мајке оболеле деце и контрола се нису значајно разликовале ни по школској спреми, ни по занимању (Табела 2). Мајке деце са ИЗДМ су биле више изложене штетним агенсима на послу (11,4%) него мајке деце контролне групе (5,2%), а добијене разлике су биле статистички значајне ( $p=0,0465$ ). Агенси којима су мајке на послу биле најчешће изложене су: рендгенско зрачење, нафта и њени деривати, органски растварачи, боје и лакови.

Очеви оболеле деце су имали статистички значајно виши ( $p=0,0000$ ) степен образовања него очеви деце контролне групе (Табела 3). Највећи број очеве деце са ИЗДМ је имало завршену вишу или високу школу (46,7%), а очеви деце контролне групе завршену средњу школу (56,2%). Очеви оболеле деце и контрола се нису статистички значајно разликовали по занимању. Очеви деце са ИЗДМ су били статистички значајно више ( $p=0,0011$ ) изложени штетним агенсима на послу (17,1%) него очеви деце контролне групе (5,7%). Агенси којима су очеви били најчешће изложени су: рендгенско зрачење, нафта и њени деривати, органски растварачи, боје и лакови.

Карактеристике домаћинства оболеле деце и контрола су приказане у табели 4. Око 90% родитеља оболеле деце и деце контролне групе било је у брачној заједници. Оболела деца су статистички значајно чешће имала пет или више чланова домаћинства у поређењу са децом контролне групе. Лоше социо-економске услове је имало 36,2% оболеле деце и 15,7% деце контролне групе. Разлике су биле статистички значајне ( $p=0,0000$ ).

Анализа старости мајки и очеве на рођењу анкетиране деце није показала да постоји значајна разлика између родитеља оболеле деце и родитеља деце контролне групе (Табела 5).

Навике мајки и очеве оболеле деце и контрола су приказане у Табели 6. Током трудноће кафу, „кока-колу“, алкохол и намирнице богате нитрозаминима је конзумирао статистички значајно већи број мајки деце са ИЗДМ него мајки деце контролне групе. Мајке деце контролне групе су чешће конзумирале чај (22,4%) него мајке оболеле деце (5,3%). Разлика је

ТАБЕЛА 5. Старост родитеља оболеле деце и контроле на њиховом рођењу.

| Карактеристике                 | Оболели |      | Контрола |      | $\chi^2$ | $p$    |
|--------------------------------|---------|------|----------|------|----------|--------|
|                                | Број    | %    | Број     | %    |          |        |
| Старост мајке на рођењу детета |         |      |          |      |          |        |
| <35                            | 97      | 92,4 | 188      | 89,5 | 0,66     | 0,4154 |
| 35                             | 8       | 7,6  | 22       | 10,5 |          |        |
| Старост оца на рођењу детета   |         |      |          |      |          |        |
| <35                            | 79      | 75,2 | 161      | 76,7 | 0,08     | 0,7789 |
| 35                             | 26      | 24,8 | 49       | 23,3 |          |        |

ТАБЕЛА 6. Неке навике родитеља оболеле деце и контрола у току трудноће.

| Карактеристике                         | Оболели |      | Контрола |      | $\chi^2$ | $p$    |
|----------------------------------------|---------|------|----------|------|----------|--------|
|                                        | Број    | %    | Број     | %    |          |        |
| МАЈКА                                  |         |      |          |      |          |        |
| Конзумирање кафе                       |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 19      | 18,1 | 82       | 39,0 | 14,11    | 0,0001 |
| Да                                     | 86      | 81,9 | 128      | 61,0 |          |        |
| Конзумирање чаја                       |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 71      | 94,7 | 163      | 77,6 | 3,66     | 0,0555 |
| Да                                     | 34      | 5,3  | 47       | 22,4 |          |        |
| Конзумирање хране богате нитрозаминима |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 29      | 27,6 | 126      | 60,0 | 29,37    | 0,0000 |
| Да                                     | 76      | 72,4 | 84       | 40,0 |          |        |
| Конзумирање "кока-коле"                |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 82      | 78,1 | 194      | 92,4 | 13,17    | 0,0002 |
| Да                                     | 23      | 21,9 | 16       | 7,6  |          |        |
| Конзумирање алкохола                   |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 89      | 84,8 | 204      | 97,1 | 16,52    | 0,0000 |
| Да                                     | 16      | 15,2 | 6        | 2,9  |          |        |
| Пушење                                 |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 66      | 62,8 | 158      | 75,2 | 5,22     | 0,0222 |
| Да                                     | 39      | 37,2 | 52       | 24,8 |          |        |
| ОТАЦ                                   |         |      |          |      |          |        |
| Конзумирање алкохола                   |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 53      | 50,5 | 188      | 89,5 | 59,38    | 0,0000 |
| Да                                     | 52      | 49,5 | 22       | 10,5 |          |        |
| Пушење                                 |         |      |          |      |          |        |
| Не                                     | 82      | 78,1 | 178      | 84,8 | 2,16     | 0,1417 |
| Да                                     | 23      | 21,9 | 32       | 15,2 |          |        |

била на граници статистичке значајности ( $p=0,0555$ ). Током трудноће скоро свака трећа мајка оболелог детета и скоро свака четврта мајка здравог детета је пушила. Разлике су биле статистички значајне ( $p=0,0222$ ).

По дефиницији, пушачима у групи очева су сматране особе које су током трудноће својих жена пушиле бар једну цигарету дневно три месеца и дуже. Очеви оболеле деце и контроле се нису значајно разликовали по навици пушења. Алкохол је конзумирао 49,5% очева оболеле деце и 10,5% очева контролне групе. Разлика је била високо статистички значајна ( $p=0,0000$ ).

ДИСКУСИЈА

Инсулин-зависни дијабетес мелитус се сматра хроничним прогресивним аутоимуним обољењем које настаје код генетски осетљивих особа услед деловања фактора средине [1, 2, 8].

Фактори средине могу утицати на појаву болести као покретачи (иницијатори) саме болести – тако што започињу аутоимуну процес деструкције бета ћелија – и као преципитирајући фактори, који неспецифично утичу на настајање клиничке манифестације болести [10, 11].

Кроз низ аналитичких студија спроведених последњих година у свету [12–14], као и у оквиру ове епидемиолошке анамнестичке студије испитани су одређени негенетски фактори ризика за настајање ИЗДМ. Пошто није познато колико дуго траје латентни период од иницијације бета ћелијске деструкције до момента клиничке манифестације болести [15], ми смо испитали дијабетогени потенцијал већег броја негенетских фактора ризика од којих су у овом раду приказани резултати везани за демографске карактеристике и навике родитеља и њихов социо-економски статус.

У нашој студији није нађена статистички значајна разлика између мајки оболеле деце и мајки деце контролне групе у односу на њихов степен образовања и врсту занимања. Међутим, очеви оболеле деце су статистички значајно чешће имали већи степен образовања него очеви контроле. Оба родитеља оболеле деце су статистички значајно чешће били професионално изложени различитим штетним агенсима у односу на родитеље деце контролне групе.

У студији изведеној у Мађарској, слично нашим резултатима, није добијена значајна разлика према нивоу образовања и врсти занимања између родитеља оболеле деце и деце контролне групе [16]. Међутим, у студији изведеној у Шведској степен образовања родитеља оболеле и здраве деце показује да су се родитељи деце са ИЗДМ више опредељивали за краће и практичније облике образовања [17]. Мајке деце са дијабетесом су имале значајно ређе универзитетско образовање у поређењу са мајкама референтне групе. Очеви деце са дијабетесом су значајно чешће били физички радници у односу на очеве здраве деце [17]. Такође, у анамнестичкој студији спроведеној у Монреалу међу децом узраста 0-17 година, родитељи деце контролне групе су били са већим степеном образовања него родитељи деце са ИЗДМ [18].

У нашој студији око 90% родитеља оболеле и здраве деце је живело заједно, и то у брачној или ванбрачној заједници, а преосталих 10% је живело раздвојено. Наши резултати су слични резултатима анамнестичке студије спроведе у Монреалу, где деца раздвојених родитеља (укључујући и разведене родитеље) нису имала већи ризик за ИЗДМ од деце родитеља који живе заједно [18].

Густина насељености у стану је добар показатељ ризика од инфекција. У нашој студији као индикатор густине насељености користили смо број чланова домаћинства у години пре дијагностиковања болести. Оболела деца су, на основу овог индикатора, статистички значајно чешће потицала из домаћинства са пет и више чланова, тј. из домаћинства са већом густином насељености.

У студији Сјемијатицкија (*Siemiatycki*) и сарадника [18] коришћена су два индикатора густине насељености: број чланова домаћинства по соби и да ли дете спава само или са неким у соби. Статистички значајних разлика није било, али је ризик за ИЗДМ био већи код деце која у трећој години живота нису спавала сама у соби ( $RR=1,3$ ) и код деце која су живела у условима веће густине насељености у стану ( $RR=1,6$ ).

У нашој студији деца са ИЗДМ су статистички значајно чешће потицала из породица са лошијим социо-економским стањем.

Кроу (*Crow*) и сарадници [19] су, слично нашој студији, нашли да је инциденција ИЗДМ већа у најсиромашнијим областима северног дела Енглеске. У анамнестичкој студији урађеној у Колораду [20] оболела деца (белци који нису хиспанског порекла) су чешће него њихове контроле потицала из домаћинства чији је годишњи приход био 40.000 долара и мање ( $p=0,03$ ). Међутим, на основу просечног прихода домаћинства, Сјемијатицки и сарадници [21] су нашли да је ИЗДМ чешћи у имућнијим областима Монреала и Канаде.

Уопште је јако тешко поредити резултате студија јер се користе различити показатељи социо-економског стања, као што су: степен образовања родитеља, место становања, просечан приход домаћинства или просечан приход по члану домаћинства итд. Међутим, у нашој студији чешћа појава лошег социо-економског стања међу децом са ИЗДМ се делом може објаснити чињеницом да су породице дијабетичара статистички значајно чешће имале већи број чланова домаћинства. Међутим, тешко је објаснити због чега су очеви оболеле деце значајно чешће имали већи степен образовања у односу на очеве деце контролне групе.

У нашој студији, као и у неким другим студијама [17] већа старост мајке на рођењу детета не представља фактор ризика за ИЗДМ.

У неким радовима старост мајке на рођењу детета се доводи у везу са ИЗДМ [16, 22]. Тако је нађена позитивна корелација између инциденције ИЗДМ и старијег узраста мајки [23], као и пораст учесталости ИЗДМ међу децом чије су мајке биле старије од 35 година [22]. Међутим, у студији која је споведена у Индији добијено је да деца мајки млађих од 25 година имају већи ризик за ИЗДМ [24].

Дугачак латентни период који претходи клиничкој манифестацији ИЗДМ говори да прва изложеност факторима ризика може да буде пре рођења или чак у време концепције. Из тог разлога смо испитивали навике родитеља, како непосредно пре, тако и током трудноће мајке.

У нашој студији мајке деце са ИЗДМ су статистички значајно чешће конзумирале кафу у поређењу са мајкама деце контролне групе.

На могућност да је конзумирање кафе у току трудноће један од фактора ризика за ИЗДМ указало је више чињеница. Туомилехто (*Tuomilehto*) и сарадници [26] су нашли позитивну корелацију између конзумирања кафе и инциденције ИЗДМ у неким индустријским земљама. У Финској је забележена највећа стопа

инциденције ИЗДМ [25] и уједно највећа потрошња кафе по глави становника на свету. Међутим, у анамнестичкој студији изведеној у Мађарској конзумирање кафе током трудноће мајке није представљало значајан фактор ризика за ИЗДМ [16].

Претпоставља се да високе концентрације кофеина могу имати токсичне ефекте на интраутерини развој хелија панкреаса [26]. Труднице које су конзумирале велике количине кафе имале су повећан ризик за спонтане абортусе, превремене порођаје и рођење деце са малом телесном масом [27, 28].

Према резултатима Виртанена (*Virtanen*) и сарадника [29], конзумирање кафе од стране очева током концепције и конзумирање кафе од стране мајки током трудноће није утицало на ризик за појаву ИЗДМ. Међутим, деца очева који су конзумирали више од шест шоља кафе дневно у периоду концепције имала су значајно већи ризик за ИЗДМ.

У досадашњим студијама није испитиван значај конзумирања „кока-коле” током трудноће. Највероватније ефекат „кока-коле” може бити сличан ефекту кафе јер је један од састојака овог напитака кофеин. У нашој студији мајке оболеле деце су током трудноће статистички значајно чешће конзумирале „кока-колу” а мајке деце контролне групе чај. У студији Виртанена и сарадника [29] није добијена статистички значајна разлика у конзумирању чаја (у току концепције, а за мајке и у периоду трудноће) између родитеља оболеле деце и родитеља деце контролне групе.

У нашој студији мајке оболеле деце су у току трудноће статистички значајно чешће конзумирале намирнице богате нитрозаминима, у поређењу са мајкама деце контролне групе.

Прво епидемиолошко истраживање које је показало да постоји веза између нитрозо једињења и дијабетеса било је на Исланду [30]. Ова студија је показала да нитрозамини из димљене и конзервиране овчetine коју су конзумирале мајке током трудноће могу утицати на фетус и повећати ризик за настајање ИЗДМ. Према резултатима студија Хелгасона (*Helgason*) и сарадника [31] и Далквиста (*Dahlquist*) и сарадника [32] добијено је да нитрозамини у храни, који су хемијски слични стрептозотацину, који је токсичан за бета хелије, представљају фактор ризика за ИЗДМ.

У нашој студији, слично другим студијама [30, 31], мада не свим [18], мајке оболеле деце су значајно чешће пушиле током трудноће у поређењу са мајкама деце контролне групе.

Хипотеза да је пушење у току трудноће повезано са појавом ИЗДМ код детета је базирано на податку да се *N*-нитрозо једињења формирају у диму цигарете и да пушење позитивно корелира са ендегеним стварањем *N*-нитрозо једињења у телу човека [33, 34]. Према неким студијама, пушење, као главни извор нитрозамина, може довести до ИЗДМ код деце уколико су њихови родитељи пушили током концепције, односно током трудноће [30, 31].

У досадашњим радовима није указано на везу између конзумирања алкохола од стране мајке током

трудноће или оца у периоду концепције и појаве ИЗДМ код деце.

Међутим, наша студија показује да су мајке и очеви оболеле деце значајно чешће конзумирали алкохол у односу на мајке и очеве деце контролне групе.

У циљу превенције овог обољења неопходна су даља епидемиолошка испитивања негенетских фактора ризика, и то посебно фактора који могу деловати још интраутерино, па чак и у периоду концепције.

## ЗАКЉУЧАК

На основу резултата  $\chi^2$  теста, деца са ИЗДМ су у односу на контролу значајно чешће потицала из домаћинства са лошим социо-економским стањем.

Мајке оболеле деце се нису статистички значајно разликовале од мајки деце контролне групе у односу на степен образовања и занимање. Очеви оболеле деце су имали статистички значајно виши степен образовања него очеви контроле. Родитељи оболеле деце су значајно чешће били професионално изложени рендгенском зрачењу, нафти и њеним дериватима, органским растварачима, бојама и лаковима.

Између родитеља оболеле и здраве деце нису биле присутне значајне разлике у односу на њихову старост на рођењу детета.

Навике родитеља током трудноће указују на то да су мајке оболеле деце у току гравидитета статистички значајно чешће пушиле и конзумирале кафу, „кока-колу“, алкохол и храну богату нитрозаминима, а очеви оболеле деце алкохол.

Овај рад је изведен захваљујући Министарству за науку и технологију Србије, бр. 8774/1996-2000.

## ЛИТЕРАТУРА

- Dahlquist G. The etiology of insulin-dependent diabetes mellitus insights from epidemiological studies. *Horm Metab Res* 1996, 28(7): 337-339.
- Green A. Prevention of IDDM: the genetic epidemiologic perspective. *Diabet Res Clin Prac* 1996, 34 (suppl): 101-106.
- Stagno S, Pass RF, Cloud G et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* 1986, 256: 1904-1908.
- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME et al. Congenital cytomegalovirus infection. The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982, 306: 945-949.
- Soothill JF, Hayward AR, Woods CBS (eds): *Paediatric immunology*. Oxford: Blackwell, 1983.
- Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978, 1: 57-60.
- Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, Hagglof B, Larsson Y, Sterky G, Wall S. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years-a six year prospective study. *Diabetologia* 1985, 28: 802-808.
- Dahlquist G. Non-genetic risk determinants of type 1 diabetes. *Diabet Metab* 1994, 20(3): 251-257.
- WHO study group of diabetes mellitus. Geneva. WHO (WHO technical report series N: 727), 1985.
- Gamble DR. The epidemiology of insulin-dependent diabetes, with particular reference to the relationship of virus infection to its etiology. *Epid Rev* 1980, 2: 49-70.
- Dahlquist G. Etiological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus: an epidemiological perspective. *Autoimmunity*, 15: 61-65.
- Dahlquist G, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy is a risk determinant for childhood IDDM. Abstract 131. *Diabetologia* 1993, 36 (suppl 1): A35.
- Kostaraba JN, Dorman JS, LaPorte RE, Scott FW, Steenkiste AR, Gloninger M, Drash A. Early infant diet and risk of IDDM in blacks and whites. *Diabetes Care* 1992, 15: 626-631.
- Blom L, Persson LA, Dahlquist G. A high linear growth is associated with an increased risk of childhood diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992, 35: 528-533.
- Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM, Dean BM, Bottazzo GF, Cudworth AG. Evidence for a long prediabetic period in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* II, 1981: 1363-1365.
- Soltész G, Jeges S, Dahlquist G and the Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group. Non-genetic risk determinants for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Acta Paediatr* 1994, 83: 730-735.
- Blom L, Dahlquist G, Nystrom L, Sandstrom A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study-social and perinatal determinants for diabetes in childhood. *Diabetologia* 1989, 32: 7-13.
- Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar R, Aubert D, Belmonte MM. Case-control study of IDDM. *Diabetes Care* 1989, 12: 209-216.
- Crow YJ, Albert KGMM, Parkin JM. Insulin dependent diabetes in childhood and material deprivation in northern England, 1977-1986. *Br Med J* 1991, 303: 158-160.
- Lawler-Heavner J, Cruickshanks KJ, Hay WW, Gay EC, Hamman RF. Birth size and risk of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes Res Clin Prac* 1994, 24: 153-159.
- Siemiatycki J, Colle E, Campbell S, Dewar R, Aubert D, Belmonte MM. Incidence of IDDM in Montreal by ethnic group and by social class and comparisons with ethnic groups living elsewhere. *Diabetes* 1988, 37: 1096-1102.
- Wagner DK, La Porte RE, Orchard TJ, Cavender D, Kuller LH, Drash AL. The Pittsburg diabetes mellitus study. III. An increased prevalence with older maternal age. *Diabetologia* 1983, 25: 82-85.
- Flood TM, Brink SJ, Gleason RE. Increased incidence of type 1 diabetes in children of older mothers. *Diabetes Care* 1982, 5(6): 571-573.
- Ramachandran A, Snehathala C, Joseph A, Viswanathan V, Viswanathan M. Maternal age and birth order of young IDDM patients. A study from southern India. *Diabetes Care* 1993, 16(4): 636-634.
- Rewers M. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes Epidemiology Research International Group*. *Diabetes* 1988, 37: 1113-1119.
- Tuomilehto J, Tuomilehto Wolf E, Virtala E, LaPorte R. Coffee consumption as trigger for insulin-dependent diabetes mellitus in childhood. *BMJ* 1990, 300: 642-643.
- Weathersbee PS, Olsen LK, Lodge TR. Caffeine and pregnancy: a retrospective survey. *Postgrad Med* 1977, 62: 64-69.
- Vlajinac H, Petrović R, Marinković J, Šipetić S. Effects of caffeine intake during pregnancy on birth weight. *Am J Epidemiology*, 1997: 145(4): 335-338.
- Virtanen SM, Rasanen L, Aro A, Ylonen K, Lounama R, Akerblom HK, Tuomilehto J and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Is children's or parents' coffee or tea consumption associated with the risk for type 1 diabetes mellitus in children? *Eur J Clin Nutr* 1994, 48: 279-285.
- Helgason T, Jonasson MR. Evidence for a food additive as a cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet* 1981, 2: 716-720.
- Helgason T, Ewen SW, Ross JS, Stowers JM. Diabetes produced in mice by smoked-cured mutton. *Lancet* 1982, 2: 1017-1022.
- Dahlquist G, Blom L, Persson LA, Sandstrom AI, Walls GI. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *Br Med J* 1990, 300: 1302-1306.
- Boyland E, Walker SA. Effect of thiocyanate on nitrosation of amines. *Nature* 1974, 248: 601-602.
- Moller H, Landt J, Pedersen E, Jensen P, Autrup H, Moller J. Endogenous nitrosation in relation to nitrate exposure from drinking water and diet in a Danish rural population. *Cancer Res* 1989, 49: 3117-3121.

## SOME PARENTAL CHARACTERISTICS AND HABITS OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS CHILDREN

Sandra ŠIPETIĆ<sup>1</sup>, Hristina VLAJINAC<sup>1</sup>, Nikola KOCEV<sup>2</sup>, Slobodan RADMANOVIĆ<sup>3</sup>

1. Institute of Epidemiology, School of Medicine, Belgrade; 2. Institute of Social Medicine, Statistics and Health Research, School of Medicine, Belgrade; 3. Mother and child institute, Belgrade

The aim of this case-control study conducted in Belgrade during 1994-1997 was to investigate whether parental demographic characteristics and habits are associated with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). Case group comprised 105 children up to 16 years old with IDDM and control group comprised 210 children with skin diseases. Cases and controls were individually matched by age ( $\pm$  one year), sex and place of residence (Belgrade). According to  $\chi^2$  test results, children with IDDM significantly had five or more family members and they also significantly more frequently had poor socio-economic status than their controls. Higher education of fathers was significantly more frequently reported in diabetic children, in comparison with their controls. Parents of diabetic children were significantly more frequently occupationally exposed to radiation, petroleum, and its derivatives, organic solvents, dyes and lacquers. During pregnancy

mothers of diabetic children significantly more frequently smoked cigarettes and consumed coffee, coca-cola, alcohol and foods containing nitrosamines. Fathers of diabetic children more frequently consumed alcohol.

*Key words:* parental characteristics, parental habits, insulin-dependent diabetes mellitus.

Sandra ŠIPETIĆ  
Institut za epidemiologiju  
Medicinski fakultet  
Višegradska 26, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 57 71

---

\* Рукопис је достављен Уредништву 18. 9. 2001. године.

## ФАКТОРИ КОЈИ БИ МОГЛИ ДА УТИЧУ НА ТЕЖИНУ ПОСТТРАУМАТСКЕ МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ ПЛУЋА

— ПРОСПЕКТИВНА ХИСТОЛОГИЈСКА СТУДИЈА —

Слободан НИКОЛИЋ<sup>1</sup>, Јелена МИЦИЋ<sup>1</sup>, Слободан САВИЋ<sup>1</sup>, Милан ГАЈИЋ<sup>2</sup>

1. Институт за судску медицину, Медицински факултет, Београд; 2. Институт за социјалну медицину, статистику и медицинска истраживања у здравству, Медицински факултет, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Свака фрактура дуге цевасте кости или костију карлице, као и опсежнија повреда поткожног масног ткива праћена је ослобађањем масних глобула које врло брзо, кроз руптурисане венске крвне судове повређених структура, доспевају до плућне циркулације. Масни емболуси блокирају функционални крвоток плућа и доводе до акутног попуштања десне коморе, односно акутног плућног срца. Степен масивности масне емболије плућа одређује се микроскопском анализом узорака (Судан III бојењем) по Севиту (*Sevitt*). Циљ нашег рада био је да установимо да ли старост повређених, њихов пол, укупна тежина повреде (изражена кроз *Injury Severity Score – ISS*), време надживљавања, као и постојање елемената хиповолемијског шока који се развијао по повређивању имају неки утицај на развијање тежих облика посттравматске масне емболије плућа. Урађена је проспективна хистологијска студија на аутопсијском материјалу Института за судску медицину у Београду. Анализирани узорак обухватао је 58 испитаника, и то 39 мушкарца и 19 жена. Просечна старост испитаника била је 54,10 година ( $SD=16,56$ ), средња вредност *ISS* 34,69 ( $SD=5,88$ ), а просечно време надживљавања повреде било је 3,74 дана ( $SD=5,88$ ). Анализа нашег узорка показује да је најтежи степен посттравматске масне емболије (микроскопски градус III по Севиту) установљен код старијих особа које су теже повређене и које краће надживљавају повреду. Тежина масне емболије не зависи од пола повређеног, нити од тога да ли је у склопу повређивања постојао и неки елемент хиповолемијског шока. Према добијеним резултатима, међутим, требало би бити врло критичан.

*Кључне речи:* масна емболија плућа, време надживљавања, *ISS*, обдукција.

### УВОД

Свака фрактура дуге цевасте кости или костију карлице, као и опсежнија контузија поткожног масног ткива праћена је у извесној мери ослобађањем масних глобула, које врло брзо, кроз руптурисане венске крвне судове повређених структура, доспевају до плућне циркулације [1, 2]. У првој фази масни емболуси блокирају функционални крвоток плућа својим механичким присуством у капиларима и доводе до тзв. изоловане посттравматске масне емболије плућа [3]. Површински слој масног емболуса, који је, практично, у течном стању, понаша се као мембрана врло велике густине, односно као да је под огромним притиском, тако да услед своје закривљене површине емболус развија огромни додатни притисак који се супротставља крвној струји [4], коју, на крају, и зауставља на нивоу плућних артеријских крвних судова калибра око 20 [5]. На овај начин настаје тзв. акутно плућно срце. Тежина овог стања у сваком конкретном случају зависи делом од броја масних емболуса, а делом од симпатичког рефлексног спазма оних крвних судова у којима нема емболуса. Клинички и лабораторијски знаци овог стања су: тахикардија (преко 100/мин), промене у ЕКГ-у (померање осовине срца удесно), повећана фреквенција дисања, пад систолног притиска на вредности испод 80 *mmHg* и пад дијастолног притиска на вредности испод 40 *mmHg* (смањен прилив крви у лево срце због блока у крвним судовима плућа), пад  $pO_2$  на 5-6 *kPa*, пад  $pCO_2$  на 3-4 *kPa* и пад вредности  $HbO_2$  испод 85 %, повећање *pH* вредности крви на 7,45-7,5 [6].

Неки сматрају да масна емболија плућа може бити узрок смрти ако је једна трећина целокупне капиларне мреже плућа блокирана (Флаци 1964), други сматрају да је неопходна блокада једне половине капиларне мреже (Мерл и Хелер 1971) или, пак, три четвртине (Дер 1971), или више од две трећине целокупне капиларне мреже плућа (Шмит 1929) [7]. Код пацијената са претходно постојећом плућном хипертензијом и редукованом васкуларном мрежом акутно плућно срце, као последица посттравматске масне емболије, настаје под дејством и мањег броја емболуса.

Танатолошки налаз на плућима у овим случајевима је оскудан [8]. Екстракција и квантитативно одређивање укупне количине масноће у плућима у циљу постморталне дијагностике масне емболије плућа одавно су напуштени. Сматрало се да је смртоносна колична масноће која доспе у плућа од 30 до 40 грама [7]. Данас се постмортална дијагностика масне емболије плућа заснива на микроскопском прегледу исечака који су специјално бојени. Стандардна метода бојења је Судан III (друге методе су напуштене или се ретко употребљавају рутински, као нпр. бојење тетраосмијумом) [9]. На препаратима бојеним методом Судан III масни емболуси се виде као црвенкаста или наранџаста овална, кружна или црволика телашца која су ограничена зидовима крвних судова, а ако су на рачвама крвних судова, имају облик разгранатог стабла или ракљице.

Остаје проблем одређивања патолошкохистологиског микроскопског градуса масне емболије, који се може прогласити смртоносним. Постоје два о-

сновна проблема која могу да доведу до грешке. Прво, микроскопирање је субјективна дијагностичка процедура тако да дијагноза зависи од искуства лекара. Друго, дискутабилно је како се може утврдити опсежност процеса у целим плућима само на основу прегледа исечака узетих из појединих делова. Ово се може решити гледањем што већег броја поља на што више препарата и израчунавањем просечне вредности. Данас је углавном опште прихваћено степеновање адипозне емболије по Севиту [10]. Прегледа се 20-40 поља на увећању 10 пута и емболуси се преброје. Градирање је следеће: градус I – лака масна емболија (налаз до једног масног емболуса по прегледаном микроскопском пољу), градус II – средња масна емболија (налаз од једног до три емболуса по прегледаном микроскопском пољу) и градус III – тешка, смртоносна масна емболија (налаз четири и више емболуса по прегледаном микроскопском пољу). Препоручује се узимање исечака апикалноventралних делова плућа за утврђивање масне емболије [11]. Што је време надживљавања дужи, то се број масних емболуса у плућима смањује, јер долази до њихове ресорпције и разградње. Сматра се да масни емболуси потпуно нестају око 4-6 недеља после трауме и да их после тог времена не треба микроскопски тражити [12].

Фактори који утичу на тежину масне емболије плућа могу бити следећи: старост повређеног, укупна тежина задобијених повреда, време надживљавања повреде, као и евентуално истовремено постојање елемената хиповолемијског шока по повређивању (Нелер 1965, Фуксиг 1971) [7].

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег рада био је да установимо да ли старост повређених, њихов пол, укупна тежина повреде, време надживљавања, као и хиповолемијски шок који се развија по повређивању имају утицај на развијање тежих облика посттрауматске масне емболије плућа.

МЕТОД РАДА

Урађена је проспективна хистологијска студија на аутопсијском материјалу Института за судску медицину у Београду. Посматрани узорак чиниле су особе са повредама које су могле бити исходиште масних емболуса (фрактуре дугих костију, опсежне повреде поткожног масног ткива). Системски су узимани исечци плућа, који су бојени специјалним бојењем на масти – Судан III. За сваки појединачни случај микроскопским прегледом исечака одређиван је степен масне емболије у плућима, и то према критеријумима Севита. Укупна тежина трауме процењивана је одређивањем *Injury Severity Score* – ISS [13, 14]. Ни у једном случају из нашег узорка у обдукционом закључку није била поменута масна емболија плућа било као сингуларни, било као плурални узрок смрти. Најчешћи узроци смрти наведени у аутопсијским закључцима биле су краниоцеребралне или торакоабдоминалне повреде и њихове комбинације, а у мањем броју случајева опсежне опекотине коже. Највећи број особа у посматраном узорку задесно је погинуо у саобраћајним несрећама (укупно 46, од чега 34 пешака). Резултати су обрађени одговарајућим статистичким методама (*ANOVA*, *LSD* тест, <sup>2</sup> тест, Ман-Витнијев тест, Фишеров тест тачне вероватноће).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

Анализовани узорак обухватио је 58 испитаника, и то 39 мушкараца и 19 жена. Просечна старост испитаника била је 54,10 година (*SD*=16,56), средња вредност *ISS* повређених била је 34,69 (*SD*=5,88), а просечно време надживљавања повреде 3,74 дана (*SD*=5,88). Међутим, сви ови подаци изгледају другачије када се посматрани узорак стратификује и анализира према степену масне емболије плућа. Просечне вредности старости повређених, вредности *ISS*, као и њихово време надживљавања, а све у односу на тежину масне емболије, приказани су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Средње вредности година старости, времена надживљавања и тежине трауме код испитаника.

TABLE 1. Mean values of age, outliving period and Injury Severity Score of the sample.

| Масна емболија плућа<br><i>Lung fat embolism</i> | Средње вредности / <i>Mean values</i> |                                         |                                               |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                  | Године старости<br><i>Age</i>         | Надживљавање<br><i>Outliving period</i> | Тежина трауме<br><i>Injury Severity Score</i> |
| I – лака – <i>slight</i>                         | 48,20 ± 16,30                         | 6,67 ± 9,43                             | 35,93 ± 26,48                                 |
| II – средња – <i>medium</i>                      | 49,00 ± 12,94                         | 4,29 ± 4,28                             | 30,94 ± 11,57                                 |
| III – тешка – <i>serious</i>                     | 60,85 ± 16,84                         | 1,69 ± 2,74                             | 36,42 ± 13,25                                 |

ТАБЕЛА 2. Дистрибуција узорка по полу испитаника и степену плућне масне емболије.

TABLE 2. Distribution of the sample according to sex of victims and degree of lung fat embolism.

| Масна емболија плућа<br><i>Lung fat embolism</i> | Пол / <i>Sex</i>     |                         |                        |
|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
|                                                  | Мушки<br><i>Male</i> | Женски<br><i>Female</i> | Укупно<br><i>Total</i> |
| I – лака – <i>slight</i>                         | 11                   | 4                       | 15                     |
| II – средња – <i>medium</i>                      | 10                   | 7                       | 17                     |
| III – тешка – <i>serious</i>                     | 18                   | 8                       | 26                     |
| Укупно – <i>Total</i>                            | 39                   | 19                      | 58                     |

ТАБЕЛА 3. Дистрибуција узорка по годинама старости испитаника и степену плућне масне емболије.

TABLE 3. Distribution of the sample according to age of victims and degree of lung fat embolism.

| Масна емболија плућа<br>Lung fat embolism | Године старости / Age |       |       |       |       |       |    | Укупно / Total |
|-------------------------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----|----------------|
|                                           | 20                    | 21-35 | 36-45 | 46-55 | 56-65 | 66-75 | 76 |                |
| I – лака – slight                         | 1                     | 2     | 5     | 1     | 4     | 2     | 0  | 15             |
| II – средња – medium                      | 0                     | 2     | 6     | 5     | 3     | 0     | 1  | 17             |
| III – тешка – serious                     | 0                     | 2     | 2     | 4     | 5     | 8     | 5  | 26             |
| Укупно – Total                            | 1                     | 6     | 13    | 10    | 12    | 10    | 6  | 58             |

Анализом посматраног узорка по полу и тежини масне емболије у плућима (Табела 2) није утврђено да тежина масне емболије плућа зависи од пола повређеног ( $\chi^2=0,842$ ;  $p<0,05$ ).

Дистрибуција узорка према годинама старости испитаника и установљеном степену масне емболије плућа приказана је у табели 3. У односу на године старости повређених, групе испитаника која имају најлакши и најтежи степен масне емболије плућа међусобно се статистички значајно разликују (ANOVA,  $p=0,017$ ). Тестом најмањих значајних разлика (LSD) утврђено је да се група са најтежим степеном масне емболије (градус III) статистички значајно разликује од друге две (градус масне емболије плућа I и II), у односу на старост испитаника (вредности су  $p=0,16$  и  $p=0,19$  респективно, а обе су мање од  $p=0,05$ ). У групи са најтежим степеном масне емболије плућа старије особе су статистички значајније заступљене него у друге две групе. Једно од објашњења оваквог налаза могла би бити чињеница да је количина масног ткива у костној сржи много већа код старијих него код млађих особа, тако да се при настанку прелома кости већа количина масних капи може ослободити у циркулацију.

Поделом узорка на групе са различитим степеном масне емболије плућа и њиховом међусобном анализом у односу на време надживљавања (Табела 4), установљена је статистички значајна разлика између група ( $\chi^2=11,58$ ;  $p<0,01$ ). Ман-Витнијевим тестом утврђено је да између прве и друге групе не постоји статистички значајна разлика ( $p>0,05$ ), док између треће и прве, односно треће и друге постоји статисти-

стички значајна разлика ( $p<0,05$  и  $p<0,01$ ). Испитаници са најтежим степеном плућне масне емболије најкраће надживљавају повреду.

У следећој фази истраживања посматрани узорак анализиран је у односу на степен тежине трауме који је процењен помоћу ISS и на степен масне емболије плућа установљен микроскопским прегледом (Табела 5). Обрадом података није установљена статистички значајна разлика између група ( $\chi^2=1,798$ ;  $p>0,05$ ). Али, ако се групе са различитим степеном масне емболије плућа посматрају у односу на критични ISS (вредност ISS од 17 бодова узета је као критична) [15, 16], применом Фишеровог теста тачних вероватноћа утврђено је да између група са најтежим и најлакшим степеном масне емболије плућа, у односу на тежину трауме изражену кроз ISS (при чему се сматрало да су лакше повређени они чији је ISS 17), постоји статистички значајна разлика ( $p=0,017 < 0,05$ ). То значи да у групи са тежим степеном масне емболије плућа има статистички значајно више повређених чија је вредност ISS већа од 17, у односу на групу са лакшим степеном масне емболије.

На крају, испитанике посматраног узорка анализирали смо и у односу на то да ли је по повређивању код њих постојао неки елемент хиповолемијског шока (на пример, већи губитак крви). Сматрали смо да су елементи заиста постојали ако су били поменути у завршном аутопсијском закључку о узроку смрти (као сингуларни или један од плуралних компетитивних узрока смрти). Дистрибуција узорка по овом основу приказана је у табели 6. Међутим, између група нису установљене статистички значајне разлике ( $\chi^2=0,545$ ;

ТАБЕЛА 4. Дистрибуција узорка по времену надживљавања и степену плућне масне емболије.

TABLE 4. Distribution of the sample according to outliving period and degree of lung fat embolism.

| Масна емболија плућа<br>Lung fat embolism | Надживљавање у данима / Outliving period in days |     |      |    | Укупно / Total |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|------|----|----------------|
|                                           | 1                                                | 2-7 | 8-14 | 15 |                |
| I – лака – slight                         | 7                                                | 4   | 2    | 2  | 15             |
| II – средња – medium                      | 6                                                | 8   | 2    | 1  | 17             |
| III – тешка – serious                     | 11                                               | 4   | 0    | 1  | 26             |
| Укупно – Total                            | 24                                               | 16  | 4    | 4  | 58             |

ТАБЕЛА 5. Дистрибуција узорка по укупној тежини трауме и степену плућне масне емболије.

TABLE 5. Distribution of the sample according to Injury Severity Score and degree of lung fat embolism.

| Масна емболија плућа<br>Lung fat embolism | Тежина трауме / ISS* |       |       |    | Укупно / Total |
|-------------------------------------------|----------------------|-------|-------|----|----------------|
|                                           | 17                   | 18-26 | 27-35 | 36 |                |
| I – лака – slight                         | 5                    | 3     | 1     | 6  | 15             |
| II – средња – medium                      | 2                    | 5     | 3     | 7  | 17             |
| III – тешка – serious                     | 1                    | 4     | 9     | 12 | 26             |
| Укупно – Total                            | 8                    | 12    | 13    | 25 | 58             |

ISS\* – Injury Severity Score

ТАБЕЛА 6. Дистрибуција узорка по елементима хиповолемијског шока и степену плућне масне емболије.

TABLE 6. Distribution of the sample according to elements of hypovolemia and degree of lung fat embolism.

| Масна емболија плућа<br><i>Lung fat embolism</i> | Хиповолемија / <i>Hypovolemia</i> |                |                       |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------|
|                                                  | Да / <i>Yes</i>                   | Не / <i>No</i> | Укупно / <i>Total</i> |
| <i>I</i> – лака – <i>slight</i>                  | 9                                 | 6              | 15                    |
| <i>II</i> – средња – <i>medium</i>               | 7                                 | 10             | 17                    |
| <i>III</i> – тешка – <i>serious</i>              | 14                                | 12             | 26                    |
| Укупно – <i>Total</i>                            | 30                                | 28             | 58                    |

$p > 0,05$ ), што упућује на закључак да елементи хиповолемијског шока нису утицали на погоршање масне емболије плућа код испитаника нашег узорка.

### ЗАКЉУЧАК

Анализа нашег узорка показује да је најтежи степен посттрауматске масне емболије (микроскопски градус *III* по Севиту) установљен код старијих особа, теже повређених и код оних које су краће надживљавале повреду. Тежина масне емболије не зависи од пола повређеног, нити од тога да ли је у склопу повређивања постојао и неки од елемената хиповолемијског шока.

Количина масног ткива у костној сржи повећава се са старошћу особе, јер кости постају кртије, те су и трауматске фрактуре чешће и после повреда мањег интензитета. Искуства истраживача са Института за судску медицину у Београду показују да су задесне повреде у саобраћајним незгодама чешће код старијих особа, које најчешће страдају као пешаци (за повређене пешаке управо су типичне фрактуре костију потколеница и карлице). Што је повреда интензивнија (већа вредност *ISS*), повређени је краће надживљава управо због тежине саме повреде. Самим тим, организам нема времена да ресорбује масне емболусе из капилара плућа током надживљавања, па се због скраћења времена надживљавања, условљеног тежином повреда, микроскопским прегледом утврђује тежи степен масне емболије плућа. Добијене резултате у односу на утицај хиповолемијског шока на степен тежине масне емболије плућа требало би посматрати са извесном резервом. Наиме, понекад се при доношењу закључка о узроку смрти у аутопсијском форензичком протоколу иде линијом мањег

отпора, па се закључци крајње симплификују („да буде јасније медицинским лаицима на суду“). На тај начин се у закључку понекад уопште не помиње већи губитак крви, који је могао бити конкурентни узрок смрти основном (нпр. тешкој краниocereбралној повреди), а понекад се, пак, закључује да је узрок смрти искрварење, превиђајући, при том, да је крајњи узрок смрти могла бити управо масивна масна емболија плућа.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Posttraumatska plućna i sistemska masna embolija u forenzijskoj praksi – prospektivna histologijska studija. *Srp Arh Celok Lek* 2000; 128 (3-4): 90-3.
2. Mudd KL, Hunt A, Matherly RC et al. Analysis of pulmonary fat embolism in blunt force fatalities. *J Trauma* 2000; 48 (4): 711-5.
3. Collard M. Die posttraumatische Fettembolie. In: Collard M (eds). *Fettembolie*. Gerhard Witzstrock, Baden-Baden Bruessel 1973.
4. Ristanović D. Biomehanika. U: Ristanović D (uredn.) *Biofizika*. Medicinska knjiga, Beograd, Zagreb 1981; 103-5.
5. Levy D. The fat embolism syndrome. *Clin Orthoped Rel Res* 1990; 261: 281-6.
6. Haxhin M. Metabolička funkcija pluća. U: Tadžer I (uredn.). *Specijalna medicinska fiziologija*. Medicinska knjiga, Beograd, Zagreb 1988; 193-7.
7. Brinkmann B, Borgner M, Von Bülow M. Die Fettembolie der Lungen als Todesursache, Ätiologie, Pathogenese und Beweisführung. *Rechtsmedizin*, 1976; 78:255-72.
8. Sigrist T. Der Nachweis der Lungenfettembolie mit dem Doppelmesser. *Gerichtsmedizin und Medicinrecht - Akademische Druck Verlagsanstalt Graz*, 1988.
9. Milovanović M. Adipozna embolija kao uzrok oboljenja, odnosno smrti. *Srpski arhiv*, 1929; XII (separatni otisak).
10. Čeramilac A. Opšta reakcija organizma na mehaničku traumatu. U: Čeramilac A. (uredn.) *Opšta i specijalna patologija mehaničke traume*. Medicinska biblioteka, Beograd 1982; 69-73.
11. Schellman B, Schober H, Prestele H et al. Topographie der posttraumatischen Fettembolie. *Rechtsmedizin*, 1980; 85: 45-54.
12. Knight B. Complications of Injury. In: Knight B (eds). *Forensic pathology*. Arnold, London Sydney 1996; 337-39.
13. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The Injury Severity Score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14 (3): 187-96.
14. Baker SP, O'Neill B. The Injury Severity Score: An update. *J Trauma* 1976; 16 (11): 882-5.
15. Friedman Z, Kugel C, Hiss J et al. The Abbreviated Injury Scale – A Valuable Tool for Forensic Documentation of Trauma. *Am J Pathol* 1996; 17(3): 233-8.
16. Suaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS et al. Epidemiology of Trauma Deaths: A Reassessment. *J Trauma* 1995; 38(2): 185-93.

# FACTORS THAT COULD INFLUENCE THE SEVERITY OF POST-TRAUMATIC LUNG FAT EMBOLISM

— A PROSPECTIVE HISTOLOGICAL STUDY —

Slobodan NIKOLIĆ<sup>1</sup>, Jelena MICIĆ<sup>1</sup>, Slobodan SAVIĆ<sup>1</sup>, Milan GAJIĆ<sup>2</sup>

1. Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade;

2. Institute of Social Medicine, Statistics and Health Research, University School of Medicine, Belgrade

## INTRODUCTION

Each fracture of long or pelvic bones as well as large contusions of subcutaneous fat tissue cause releasing of fat globules that rapidly penetrate into circulation through the ruptured veins of the injured tissue, and reach the lung circulation [1, 2]. During the first phase, fat emboli block the functional lung circulation by their mechanical effect in capillaries producing so called isolated post-traumatic lung fat embolism [3]. The surface layer of a fat embolus, which is practically in liquid state, behaves as a membrane of very high density, i.e., as it is under high pressure which obstruct the blood stream [4] that is finally stopped at the level of lung blood vessels with diameter of approximately 20  $\mu$  [5]. This pathophysiological mechanism produces cor pulmonale acutum, with poor pathological findings [8]. Nowadays, the post-mortem diagnosis of lung fat embolism is based on microscopical examination of tissue specimens, usually prepared with special histological staining (Sudan III) [9]. The grading of fat embolism according to Sevitt's criteria is generally accepted [10]. Taking of slices from apicoventral areas of the lungs has been recommended [11]. With longer outliving period, the total number of fat emboli in the lung circulation gradually decreases, due to their disintegration and resorption. It has been stated that fat globules completely disappear about 4-6 weeks after injury, and that they should not be searched for microscopically in this post-traumatic phase [11].

## OBJECTIVES

The aim of our work was to determine whether the age of injured, their gender, total severity of trauma, outliving period, and hypovolemic shock that develops after injuring, may induce development of more severe forms of post-traumatic lung fat embolism.

## MATERIAL AND METHODS

A prospective histological study was performed on the autopsy material of the Institute of Forensic Medicine in Belgrade. The analyzed sample consisted of individuals with injuries that might be a source of fat emboli (fractures of long bones, large contusions of subcutaneous fat tissue). The lung slices were systematically taken and stained with special fat staining (Sudan III). In each particular case, the grade of lung fat embolism was counted on the basis of microscopical appearance, according to Sevitt's criteria. The total severity of trauma was estimated by calculation of the Injury Severity Score (ISS) [13, 14]. In no cases from the analyzed sample, the fat embolism was mentioned as either singular or plural cause of death. The obtained results were analyzed by means of appropriate statistical methods (ANOVA, LSD-test,  $\chi^2$  test, Man-Whitney test, Fischer's test of correct probability).

## RESULTS AND DISCUSSION

The analyzed sample included 58 fatally injured individuals, 39 males and 19 females. The average age was 54.10 years (SD 16.56), the average value of ISS was 34.69 (SD 5.88), and the average outliving period was 3.74 days (SD 5.88). However, all these data look differently when the analyzed sample has been stratified and analyzed according to the estimated grade of lung fat embolism. It was not showed that severity of lung fat embolism depends on sex of the injured ( $\chi^2=0.842$ ;  $p=0.05$ ). The groups with the slightest and the most severe grade of lung fat embolism are statistically significantly different in relation to age of individuals (ANOVA,  $p=0.017$ ). By means of LSD test, it has been showed that the group with the most severe grade of lung fat embolism (grade III) is statistically significantly different comparing to other two groups (with grade I and II) in relation to the age of injured (the values are  $p=0.16$  and  $p=0.19$  respectively, and the both groups are less than  $p=0.05$ ). In the group with the most severe grade of lung fat embolism, the older individuals are statistically significantly represented comparing to other two groups.

## CONCLUSION

The analysis of our sample showed that the most severe grade of post-traumatic lung fat embolism (microscopical grade III according to Sevitt's criteria) was determined in older individuals, more severely injured, and with shorter outliving period. The severity of fat embolism depends neither on sex of the injured, nor on development of post-traumatic hypovolemic shock. The obtained results related to the influence of hypovolemic shock on severity of fat embolism should be accepted with a caution. Namely, sometimes there is an intention to simplify a procedure of creating of autopsy conclusion about the cause of death, so that loss of blood is not mentioned at all, in spite of fact that it could have been a concurrent cause of death, while in other cases exsanguination is designated as a sole cause of death, forgetting the possibility that fat embolism could have really been the immediate cause of death.

*Key words:* lung fat embolism, outliving period, ISS, autopsy.

Slobodan NIKOLIĆ  
Institut za sudsku medicinu  
Medicinski fakultet  
Deligradska 31 a, 11000 Beograd  
Tel: 011 682 522  
E-mail: bobanvladislav@yahoo.com

\* Рукопис је достављен Уредништву 2. 4. 2002. године.

## АГРАНУЛОЦИТОЗА И АКУТНИ КОРОНАРНИ СИНДРОМ У АПАТИЧНОЈ ХИПЕРТИРЕОЗИ

Миомира ИВОВИЋ<sup>1</sup>, Биљана РАДОЈКОВИЋ<sup>2</sup>, Зорана ПЕНЕЗИЋ<sup>1</sup>, Мирјана СТОЈКОВИЋ<sup>1</sup>,  
Миљана ТАНЧИЋ<sup>1</sup>, Светлана ВУЈОВИЋ<sup>1</sup>, Андрија БОГДАНОВИЋ<sup>3</sup>, Милка ДРЕЗГИЋ<sup>1</sup>

1. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;
3. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Приказан је случај шездесетдвогодишње пацијенткиње са рецидивом хипертиреозе и агранулоцитозом као компликацијом примене тиреосупресивне терапије. Након лечења агранулоцитозе обустављањем тиамазола и применом фактора раста за гранулоцитну лозу, G-CSF, преведена је на Институт за ендокринологију ради терапије основне болести. Вредности тироксина (укупног и слободног) биле су веома повишене, уз транзитorni пораст трансаминаза, креатин киназе и лактат дехидрогеназе, као и перзистирајућу хипокалијемiju. Фиксација штитастих жлезде  $J^{131}$  показала је високе вредности, па је примењена терапијска доза  $J^{131}$  (5 mCi). При пријему су ЕКГ налазом регистровани дубоки негативни Т талас у свим стандардним одводима, AVF и V3-V6, а плитко негативни Т у V1 и V2. Током хоспитализације ЕКГ налази показују продубљивање негативних Т таласа уз благу елевацију ST сегмента, те је пацијенткиња лечена бета блокаторима и коронарним дилаторима, као non-Q инфаркт. Увођењем у еутироидно стање (клинички и лабораторијски), долази до потпуне нормализације ЕКГ налаза, а учињена коронарографија два месеца касније показује нормалан налаз на коронарним крвним судовима. Акутни коронарни синдром код приказане пацијенткиње би се могао објаснити хиперметаболичним стањем, као и последицама агранулоцитозе (инфекција, фебрилност, анемија, хипокалијемија), које су довеле до повећаних метаболичких захтева.

**Кључне речи:** Грегсвова болест, компликације терапије, агранулоцитоза, акутни коронарни синдром.

### УВОД

Тиреотоксикоза представља клинички синдром, који настаје као резултат изложености ткива дејству високих концентрација хормона штитастих жлезде. У већини случајева она је последица појачане активности тироидних жлезда, тј. хипертиреозе. Код пацијената који имају више од 60 година клиничком сликом хипертиреозе преовлађују симптоми кардиоваскуларног система и миопатске манифестације. Неки од ових пацијената могу у клиничкој слици имати само губитак тежине, благо увећану штитасту жлезду, депресију, без клиничких карактеристика повећане активности симпатичког нервног система, што представља апатичну форму хипертиреозе. Око 50% пацијената са преминацијом кардиоваскуларних манифестација у хипертиреозу нема доказа о претходно верификованој или већ постојећој болести срца, а лечењем тиреотоксикозе и увођењем у еутироидно стање кардиоваскуларни проблеми нестају.

Медикаментна тиреосупресивна терапија се најчешће користи у лечењу хипертиреозе. Нежељени ефекти ове терапије се јављају у око 5% болесника и имају распон од благих, као што су горак укус, мучнина, које не захтевају прекид лечења, преко израженијих ефеката, као што су: кожне ерупције, уртикарија, дифузни еритем, артралгија, када се лек искључује, па до агранулоцитозе, која се јавља у 0,1-1% пацијената и представља ретку, врло озбиљну и по живот опасну компликацију.

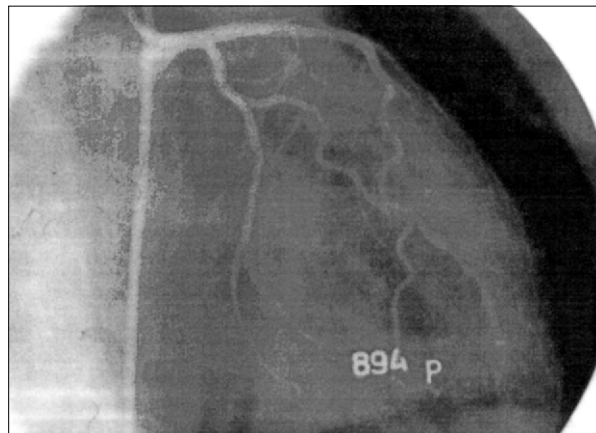
### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 62 године преведена је са Института за хематологију Клиничког центра Србије, где је лечена због агранулоцитозе проузроковане применом тиамазола (*Favistan*) у терапији хипертиреозе. Анамнезно, неколико месеци уназад осећа изразиту слабост, малаксалост, уз лупање и прескакање срца и губитак у тежини. На основу клиничке слике и повишених вредности FT 4 констатован је (амбулантно) рецидив хипертиреозе од које се лечила и пре петнаестак година (четири године тиреосупресивима – фавистаном) и уведен је поново исти лек у терапију. Након месец дана, због фебрилности (до 39°C), малаксалости, главобоље, мучнине, повраћања, болова у гуши и отежаног гутања, прегледана је у амбуланти Ургентног центра, где је регистрована леукопенија са агранулоцитозом, и хитно примљена на VIII одељење Института за инфективне и тропске болести. Поред поменуте агранулоцитозе, у лабораторији су тада забележени и анемија средње тешког степена, уз нормалан број тромбоцита, изражен запаљенски синдром, хипокалијемiju и лако повишене трансаминазу, креатин киназу (СК) и лактат-дехидрогеназу (LDH) (Табела 1). Тада у ЕКГ-у: користа ST у V5-V6. Одмах је обустављено давање фавистана и започета је примена антибиотика парентерално (цефтазидим 2x1 g два дана, а затим цефтриаксон 2 g, амикацин 1 g) уз хидрацију и корекцију калијума. Након четири дана преведена је на Институт за хематологију КЦС. У тренутку пријема хематолошки налази су покази-

вали тежак степен анемије ( $Hb$  87 g/l,  $MCV$  80 fl,  $MCH$  24 pg,  $MCHC$  310 g/l), јасну агранулоцитозу са леукоцитима ( $Le$   $1,6 \times 10^9/l$ ) без гранулоцитних елемената у диференцијалној формули (3 % бласта и промијелоцита, 5 % моноцита и 94 % лимфоцита). У мијелограму је нађена хипоцелуларност са присутним еритробластима и мегакариоцитима у свим фазама развоја, са свега неколико елемената  $G$  лозе. Болесница је лечена рекомбинантним фактором раста за гранулоцитну лозу ( $G-CSF$ , *Neupogen*, Roche) током три дана по три  $MIU$  s. c. и уз интензивну антибиотску терапију: амикацин, цефтриаксон, а потом цефпирон i. v. и ципрофлоксацин и миконазол *per os*. Због погоршања анемије, болесница је примила и једну трансфузију концентрованих еритроцита. Четвртог дана од почетка примене  $G-CSF$  долази до нормализације броја неутрофила ( $Le$   $6 \times 10^9/l$ , неутрофили  $>2 \times 10^9/l$ ) и побољшања општег стања, али уз одржавање малаксалости, па је преведена на Институт за ендокринологију у циљу лечења основне болести. На пријему болесница је била свесна, оријентисана, афебрилна, еупноична у миру, теже покретна, потхрањена, бледе коже, дехидрирана. Слузница усне дупље инфламрана дифузно, уз хипертрофију тонзила, који су прекривени беличастим наслагама. Обострано увећане субмандибуларне лимфне жлезде до 2 cm, покретне, безболне. Тиреоидеја дифузно увећана, *gradus. Ia*, покретна, безболна. Налаз на плућима: везикуларно дисање уз продужен експиријум, без визинга и пуко-та. Срчана акција је била ритмична, тонови јасни, без шума.

ТА: 110/70 mmHg, *fr* 88/min. Јетра и слезина се нису палпирале. Нормалан налаз на екстремитетима. ЕКГ налаз: на пријему синусни ритам, *fr* 88/min, нормограм, дубоки негативан  $T$  у свим стандардним одводима,  $AVF$  и  $V3-V6$ , а плитко негативни  $T$  у  $V1$  и  $V2$ . У биохуморалном синдрому налаз у крвној слици показивао је нормохромну, нормоцитну анемију, уз уредан број леукоцита и нормалну диференцијалну формулу, позитиван запаљенски синдром, хипокалијемију која је коригована парентерално а затим *per os*, без других поремећаја у електролитном статусу, без ретенције азотних материја и све време нормалне вредности трансаминаза,  $CK$  и  $LDH$ . Од хормонских налаза  $T4$  је показао високе вредности, као и  $FT4$  (Табела 1).  $RTG$  плућа и срца: знаци емфизема плућа уз смањену транспаренцију обострано, у средњим и доњим плућним пољима. Ултразвук трбуха: нормалан налаз.

Урађена фиксација  $I^{131}$  и због високих вредности (49 и 52%) дата терапијска доза  $I^{131}$  од 5 mCi. Истога дана урађен и ехокардиограм: аорта нормалних промера. Нормалан изглед и покретљивост свих срчаних залистака. Нормалне димензије свих срчаних шупљина. Лева комора нормалног облика и величине, нормалне дебљине зидова, са нормалном кинетиком сегмената и нормалним параметрима систолне функције (ејекциона фракција 65%). Дискретно интензивнији ехо перикарда који се раслојава само у систоли. Два дана касније, због перзистирања већ



СЛИКА 1. Нормалан налаз леве коронарне артерије.  
FIGURE 1. Normal left coronary artery.

описаних промена у контролним ЕКГ налазима, болесница је преведена на одељење Института за кардиоваскуларне болести као суспектни *non-Q* инфаркт. Следећих 12 дана третирана је бета блокери-ма, као стање након *non-Q* инфаркта, а затим поново преведена на Институт за ендокринологију ради даљег посматрања и лечења. У следеће четири недеље клинички и лабораторијски настаје еутиреоидно стање, те је учињена планирана коронарографија, која је показала нормалан налаз на коронарним артеријама (Слика 1).

## ДИСКУСИЈА

Агранулоцитоза представља ретку и једну од најтежих компликација примене тионамида у терапији хипертиреозе. Открива се у 0,1-1% болесника, у прва три месеца терапије и најчешће код старијих особа. Неки аутори указују на то да гранулоцитопенија претходи појави агранулоцитозе, али већина сматра да агранулоцитоза настаје изненада, без претходно смањеног броја гранулоцита. Има карактеристике идиосинкразије а у серуму се често региструју и антигранулоцитна антитела. Изненадна појава ангине са повишеном температуром треба да побуди пажњу лекара на проверу броја леукоцита и гранулоцита, а пожељно је научити болеснике да се одмах јаве лекару чим се појаве наведени симптоми [1-5]. Када се докаже агранулоцитоза (апсолутни број гранулоцита мањи од  $0,2 \times 10^9/l$ ) одмах се тионамиди искључују из терапије, уз обавезну хоспитализацију, протективну изолацију болесника и примену антибиотика. Примена фактора који стимулишу гранулоцитопоезу убрзава опоравак. У студији Тамаија (*Tamai*) и сарадника [7] у 34 болесника постигнути су значајно бољи резултати при примени  $rhG-CSF$  у поређењу са применом кортикостероида. Недавни резултати Томин Д. и сарадника [4] показали су да рекомбинантни фактор који стимулише гранулоцитопоезу ( $G-CSF$ ) значајно скраћује време опоравка и ризик од тешких инфекција у току агранулоцитозе, што одговара и подацима из светске литературе [5]. Хематолошке про-

ТАБЕЛА 1.  
TABLE 1.

| Лабораторијски налази<br><i>Laboratory findings</i> | Институт за<br>инфективне болести<br><i>Institute of Infective<br/>diseases</i> | Институт за<br>хематологију<br><i>Institute of Hematology</i> | Институт за ендокринологију<br><i>Institute of Endocrinology</i> |     |      |     |     |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----|------|-----|-----|
| SE                                                  | 118/h                                                                           | -                                                             | 40/h                                                             |     |      |     |     |
| Er/Rbc $\times 10^{12}/l$                           | -                                                                               | 3.5                                                           | 4.12                                                             | 3.7 | 4.01 |     |     |
| Le/Wbc $\times 10^9/l$                              | 1.8                                                                             | 1.6                                                           | 4.6                                                              | 6.2 | 4.6  |     |     |
| Gr/granulocyte $\times 10^9/l$                      | -                                                                               | <0.2                                                          | >1.5                                                             |     |      |     |     |
| Hb/hemoglobine g/l                                  | 102.5                                                                           | 87                                                            | 107                                                              | 95  | 104  |     |     |
| MCV fL                                              | -                                                                               | 80                                                            | 82                                                               | 83  | 82   |     |     |
| Tr/platlets $\times 10^9/l$                         | 157                                                                             | 153                                                           | 163                                                              | 159 | 192  |     |     |
| K+ mmol/l                                           | 2.9                                                                             | 2.4                                                           | 2.7                                                              | 3.7 | 3.7  | 4.6 | 4.4 |
| Na+ mmol/l                                          | 139                                                                             | 143                                                           | 142                                                              | 144 | 142  | 137 | 140 |
| Cl mmol/l                                           | -                                                                               | -                                                             | 103                                                              | 100 | 100  | 100 | 100 |
| HCO <sub>3</sub> mmol/l                             | -                                                                               | -                                                             | 32                                                               | 30  | 30   | 28  | -   |
| Ca mmol/l                                           | -                                                                               | -                                                             | 2.1                                                              | -   | -    | -   | -   |
| Ca <sup>++</sup> (1.18-1.29)                        | -                                                                               | -                                                             | -                                                                | -   | 1.25 | -   | -   |
| PO <sub>4</sub> <sup>++</sup> mmol/L                | -                                                                               | -                                                             | 1.4                                                              | -   | -    | -   | -   |
| AF/alkaline phosphatase U/l                         | -                                                                               | 88                                                            | 63                                                               | -   | -    | -   | -   |
| gama GT U/l                                         | 28                                                                              | -                                                             | 24                                                               | -   | -    | -   | -   |
| CK/creatine kinase U/l                              | 176                                                                             | -                                                             | 23                                                               | 9   | 6    | 19  | -   |
| LDH/lactat dehydrogenase U/l                        | 364                                                                             | -                                                             | 207                                                              | 299 | -    | -   | -   |
| SGOT/AST U/l                                        | 41                                                                              | 23                                                            | 47                                                               | 42  | 38   | 25  | -   |
| SGPT/ALT U/l                                        | 80                                                                              | 31                                                            | 55                                                               | 62  | 68   | 40  | -   |
| Hol/cholesterol mmol/l                              | 3.7                                                                             | -                                                             | 3.0                                                              | -   | -    | 3.8 | -   |
| Trg/triglyceride mmol/l                             | -                                                                               | -                                                             | 1.9                                                              | -   | -    | 1.1 | -   |
| T4/tiroxine nmol/l                                  | -                                                                               | -                                                             | 413                                                              | -   | -    | -   | -   |
| FT4/Free tiroxine pmol/l                            | -                                                                               | -                                                             | 184                                                              | -   | -    | -   | -   |

мене нестају у току 7-10 дана од престанка примене тионамида, уз опоравак болесника у следеће две до три недеље, али су описани и смртни исходи упркос примени терапије [1-5].

Тиреоидни хормони имају директно дејство на рад срца, али и индиректно смањивање отпора у периферној циркулацији [9]. Њихова прекомерна секреција повећава срчану Na, K-активiranу мембранску АТП-азу, као и Ca-активiranу АТП-азу у саркоплазматском ретикулуму, што доводи до повећане контрактилности миокарда [6, 9]. Тахикардија представља један од најзаступљенијих кардиоваскуларних поремећаја у хипертиреоидизму, а није редак ни налаз екстрасистола, пароксизмалне атријалне тахикардије и атријалне фибрилације [6]. Ово се објашњава чињеницом да је у тиреотоксикози повећана фреквенца срца, ударни и минутни волумен, уз скраћено време циркулације, повећани коронарни проток и потрошња кисеоника по сваком срчаном удару. То потврђује и студија Бенгела (*Bengel*) и сарадника [8] на 10 тиреоидектомисаних пацијената пре и на супституцији тиреоидним хормоном (уз помоћ PET и MRI). Болесници са коронарном атеросклерозом развијају ангину пекторис током тиреотоксикозе, што се објашњава нескладом између метаболичких потреба и могућности кардиоваскуларног система. Оштећење миокарда настаје код тиреотоксичних пацијената са хроничном срчаном инсуфицијенцијом, а инфаркт миокарда може настати и код тиреотоксичних пацијената са нормалним коронарним крвним судовима [2, 6]. Конгестивна срчана инсуфицијенција и фибрилација преткомора су релативно резистентне на при-

мену дигиталиса из два разлога: убрзаног метаболизма лека и појачане иритабилности миокарда у тиреотоксикози [6]. У болесника старијих од 60 година преовлађују кардиоваскуларне и миопатске манифестације, а у мањем проценту знаци хиперметаболизма могу бити врло слабо изражени [1-3]. Апатична хипертиреоза означава тиреотоксично стање, које карактеришу умор, апатија, екстремна слабост, конгестивна срчана инсуфицијенција и блага грозница. Овакви болесници често имају мале струме, умерену тахикардију и хладну, чак суву кожу и понеки позитиван очни знак [6]. Болесници са супклиничким хипертиреоидизмом имају повећан ризик од атријалне фибрилације [9].

Нестабилна ангина и инфаркт миокарда без СТ елевације (често окарактерисан као *non-Q* инфаркт) јесу акутне манифестације коронарне болести. Акутни коронарни синдром нестабилне ангине, *non-Q* инфаркта миокарда и инфаркта миокарда имају заједнички патогенетски супстрат – атеросклеротску лезију коронарних артерија. Руптуром или ерозијом атеросклеротичног плака почиње патофизиолошки процес који резултира формирањем тромба на месту оштећене артерије. Формирање тромба доводи до значајне редукције или прекида у протоку кроз захваћени крви суд [10, 11]. Клиничке манифестације нестабилне ангине и *non-Q* инфаркта миокарда су сличне у представљању па се дијагноза *non-Q* инфаркта поставља на основу пораста маркера срчане некрозе измерених у периферној циркулацији. Много ређе акутни коронарни синдром може настати у особа са нормалним коронарним артеријама, углавном као последица

несклада између могућности и потребе ткива за кисеоником. Такав налаз се описује у болесника са хиперметаболичним стањем [2, 6].

Приказан је случај болеснице са рецидивом хипертиреозе након 15 година у апатичној форми и агранулоцитозом, једном од најозбиљнијих компликација тиреосупресивне терапије тионамидима. Акутни коронарни синдром верификован у току хоспитализације могао би се објаснити хиперметаболичним стањем, као и последицама агранулоцитозе (инфекција, фебрилност, анемија, хипокалијемја), које су довеле до повећаних метаболичких захтева. То потврђује и учињена коронарографија након уласка пацијенткиње у еутиреодно стање и опоравка гранулоцитне лозе, која је показала нормалан налаз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Utiger RD. The thyroid: Physiology, Thyrotoxicosis, Hypothyroidism, and the Painful Thyroid. Baxter & Felig, Endocrinology, 1995, 275-9.
2. Trbojević B. Hipertiroidizam glava IV, Tiroidna žlezda, patofiziološke osnove i klinički pristup. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998, 187-203.
3. Greenspan FS. The thyroid gland, Chapter 7, Basic & Clinical Endocrinology, 6th edition. Lange medical Books, McGraw-Hill, 2001, 147-56.
4. Tomin D. Neutropenija i agranulocitoza. U Urgentna medicina, Obeležja. Beograd, 2002, 947-952.
5. Curnutte JT, Coates TD. Disorders of phagocyte function and number. U Hoffman R i sar. (ur) Hematology, Basic principles and practice, 3rd ed. Churchill Livingstone New York, 2000, 720-762.
6. De Groot LJ. Graves Disease and the manifestations of Thyrotoxicosis, Chapters 10, 11, 12. The Thyroid and its Diseases, Thyroid Disease manager, last revised 1<sup>st</sup> March 2001.
7. Tamai H, Mukuta S, Matsubayashi S et al. Treatment of methimazol induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). JCEM 1993, Vol 77, 1356-1360.
8. Bengel FM, Nekolla SG et al. Effect of Thyroid hormones on cardiac function, geometry and oxidative metabolism assessed noninvasive by Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance. JCEM, 2000, Vol 85, No 5 1822-1827.
9. Klein I, Ojamaa K. Mechanisms of Disease: Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. New England Journal of Medicine, February 2001, Vol 344, No 7, 501-509.
10. Jarkin M, Vasiljević-Pokrajčić Z. Akutni non Q infarkt miokarda. U Nedeljkojić S, Kanjuh V, Vukotić M (ured.) Kardiologija, II izdanje, 2000; strane 1141-1146.
11. Elliot M, Kim M, Samuel L. Guidelines for the diagnosis and management of unstable angina and non-Q-Wave myocardial infarction: proposed revisions. American Heart Journal 2000, 139(3): 461-475.

## AGRANULOCYTOSIS AND ACUTE CORONARY SYNDROM IN APATHETIC HYPERTHYROIDISM

Miomira IVOVIĆ<sup>1</sup>, Biljana RADOJKOVIĆ<sup>2</sup>, Zorana PENEZIĆ<sup>1</sup>, Mirjana STOJKOVIĆ<sup>1</sup>, Milina TANČIĆ<sup>1</sup> Svetlana VUJOVIĆ<sup>1</sup>, Andrija BOGDANOVIĆ<sup>3</sup>, Milka DREZGIĆ<sup>1</sup>

1. Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

### INTRODUCTION

Tissue expose to excessive levels of circulating thyroid hormones results in thyrotoxicosis. In most cases, thyrotoxicosis is due to hyperactivity of the thyroid gland. Cardiovascular and myopathic manifestations are predominant clinical features in most hyperthyroid patients, aged 60 years and older. Some of patients have apathetic hyperthyroidism which presents with weight loss, small goiter, severe depression and without clinical features of increased sympathetic activity [3, 6]. About 50% of patients with cardiovascular manifestations have no evidence of underlying heart disease. Cardiac problems resolve when euthyroid state is established [3]. Three treatment modalities are available in hyperthyroidism, namely medicament therapy, surgery and radioactive iodine. Antithyroid drug therapy complications, can be mild such as rash, which is managed without cessation of therapy by antihistamines administration. On the other hand, very serious complications such as agranulocytosis, necessitate immediate discontinuation of the medication and appropriate treatment. Although extremely rare, it is life-threatening with highly variable recovery time.

### CASE REPORT

A 62-year-old woman with recurrent hyperthyroidism was admitted after treatment of agranulocytosis due to antithyroid drugs in another institution with G-CSF. The patient presented with clinical features of apathetic hyperthyroidism with extremely elevated thyroid hormone levels (total and free T4) and suppressed TSH. Radioactive iodine (5 mCi) was administered after increased thyroid uptake was confirmed. Echocardiography on admission was normal. ECG revealed moderately inverted T waves in standard and V1, V2 precordial leads. Laboratory analysis revealed mild normocytic anemia with normal white blood cell count, hypokalemia and normal concentration of creatine phosphokinase, lactic dehydrogenase and mildly elevated aspartate transaminase in sera. Chest X-ray was consistent with pulmonary emphysema. Because the worsening of ECG changes she was transferred to Coronary unit. The diagnosis of non-Q myocardial infarction

was confirmed and treatment with nitrates and beta-adrenergic antagonists was instituted. Four weeks later she became euthyroid and coronarography was performed. Subepicardial coronary arteries were normal (Figure 1). She was dismissed, and still euthyroid three months later.

### DISCUSSION

Agranulocytosis is very rare but very serious complication of antithyroid drug therapy. It can be detected in about 0.1-1% patients during the first three months of treatment.

Sudden appearance, heralded by sore throat and fever, prompt physicians to seek white blood cell and differential count [1-3]. Confirmation of diagnosis urges cessation of drug therapy and appropriate antibiotic treatment. Recently, it was reported that recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) is to be effective in shortening the recovery time in the neutropenic patients undergoing chemotherapy and also in patients with other types of neutropenia [5]. Tamai et al. [7] confirmed positive outcome in 34 patients treated with rhG-CSF compared to corticosteroid treatment. Hematologic laboratory abnormalities disappear 7-10 days after secession of therapy. Patients completely recover two to three weeks later. Fatal outcome was also described [1-5].

Thyroid hormones have profound effects on cardiovascular physiology, especially on heart rate, cardiac output and systemic vascular resistance. In patients with hyperthyroidism, cardiac output is much higher than in normal persons. This is the result of direct effect of thyroid hormones on cardiac muscle contractility, heart rate and decrease in systemic vascular resistance. Excessive thyroid hormone secretion increases cardiac Na-K-activated plasma membrane ATP-ase and sarcoplasmic reticulum Ca-activated ATP-ase with resultant increase myocardial contractility [6, 9]. Sinus tachycardia is the most common rhythm disorder in hyperthyroidism, but paroxysmal tachycardia and atrial fibrillation are not rare. This can be explained by increased heart rate, cardiac output, blood volume, coronary artery flow and peripheral

oxygen consumption in thyrotoxicosis [9]. Patients with coronary arteriosclerosis can develop angina pectoris during thyrotoxic stage, which can be explained by imbalance between cardiac demand and supply. Myocardial damage is often in thyrotoxic patients with chronic heart failure, together with myocardial infarction in patients without coronary disease [2, 6]. Congestive heart failure and atrial fibrillation are relatively resistant to digitalis treatment because of high metabolic turn over of medication and excessive myocardial irritability in hyperthyroidism [6]. Cardiovascular and myopathic manifestations predominate in older hyperthyroid patients (over 60 years) and some of them can have only few symptoms of hyperthyroidism [1-3]. Thyrotoxic state characterized by fatigue, apathy, extreme weakness, low-grade fever and sometimes congestive heart failure are designated as apathetic hyperthyroidism. Such patients have small goiters, mild tachycardia and often cool and dry skin with few eye signs [6]. Patients with subclinical hyperthyroidism are at increased risk for atrial fibrillation [9].

Unstable angina and non-Q myocardial infarction (non ST elevation) are acute manifestation of coronary artery disease. The acute coronary syndrome of unstable angina, non-Q myocardial infarction and Q-wave myocardial infarction have atherosclerotic lesions of the coronary arteries as a common pathogenic substrate. Erosions or ruptures of unstable atherosclerotic plaque triggered pathophysiologic

processes, resulted in thrombus formation at the site of arterial injury. This leads to abrupt reduction or cessation through the affected vessel. Clinical manifestations of unstable angina and non-Q myocardial infarction are similar and diagnosis of non-Q myocardial infarction is made on the basis of elevated serum markers indicative of cardiac necrosis, detected in peripheral circulation. Acute coronary syndrome ranging from unstable angina to myocardial infarction an non-Q myocardial infarction represents increasingly severe manifestations of the same pathophysiologic processes [10, 11].

In conclusion, these 62-year-old woman presented with apathetic form of recurrent hyperthyroidism associated with two serious complications, life-threatening agranulocytosis and acute coronary syndrome.

*Key words:* Graves's disease, complication of therapy, agranulocytosis, acute coronary syndrome.

Miomira IVOVIĆ  
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Dr Subotića 13, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 63 17

## РЕНОВАСКУЛАРНА ХИПЕРТЕНЗИЈА КОД ДЕЦЕ СА НЕУРОФИБРОМАТОЗОМ ТИП 1

Амира ПЕЦО-АНТИЋ<sup>1</sup>, Зоран КРСТИЋ<sup>1</sup>, Живко БОРИЋ<sup>1</sup>, Драган САГИЋ<sup>2</sup>, Мирјана КОСТИЋ<sup>1</sup>,  
Олга ЈОВАНОВИЋ<sup>1</sup>, Дивна КРУШЧИЋ<sup>1</sup>, Бранкица СПАСОЈЕВИЋ<sup>1</sup>, Душан ПАРИПОВИЋ<sup>1</sup>

1. Универзитетска дечја клиника, Медицински факултет, Београд;
2. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Код деце са неурофиброматозом тип 1 (НФ 1) артеријска хипертензија је обично последица стенозе реналне артерије (RAS), углавном на њеном почетном делу. Лечење умногоме зависи од индивидуалних потреба и могућности болесника. Код јако тешке и/или обостране RAS, антихипертензивни лекови су или неефикасни, или су потенцијално ризични за настанак акутне бубрежне инсуфицијенције, а перкутана транслуминална ангиопластика (ПТА) има ограничен успех због остијалне позиције RAS и због жилавог фиброзног ткива које је отпорно на дилатацију. Ауто-трансплантација бубрега је потенцијално корисна у случајевима када лекови и/или ПТА, односно реконструктивне байпас (*bypass*) технике нису успешне. Овде је дат приказ петогодишње девојчице са НФ 1 и хипонатремијским хипертензивним синдромом, који се развио због тешке, обостране реноваскуларне болести, потпуног запушења проксималног дела десне реналне артерије и стенозе (80%) на самом исходишту леве реналне артерије. На динамској сцинтиграфији (99 *mTc* DTPA) приказан је само леви бубрег, а десни се једино видео на реналној ултрасонографији и у касној фази реновазографије, захваљујући добро развијеној колатералној циркулацији. Многобројни антихипертензивни лекови (нифедипин, лабетолол, миноксидил) у максималним дозама и ПТА леве реналне артерије нису нормализовали крвни притисак, а краткотрајна примена инхибитора ангиотензин / конвертирајућег ензима (ACEI), каптоприла, изазвала је пролазну акутну бубрежну инсуфицијенцију. Ауто-трансплантација десног бубрега спасла је његову функцију и побољшала контролу крвног притиска. Случај наше болеснице показује како је тешко лечење реноваскуларне хипертензије код деце са НФ 1. Ово је први и једини до сада случај ауто-трансплантације бубрега у Југославији.

**Кључне речи:** неурофиброматоза тип 1, реноваскуларна хипертензија код деце, стеноза реналне артерије, хипонатремијски хипертензивни синдром.

### УВОД

Реноваскуларна хипертензија настаје као последица једне или више лезија које ремете проток крви делимично или у целини, у једном или у оба бубрега. Инциденција реноваскуларне хипертензије у терцијарном педијатријском центру износи два нова болесника годишње [1], а преваленција 8-10% од свих хипертензивних педијатријских болесника [2], односно 5-25% оних са секундарном хипертензијом [3]. Код одраслих реноваскуларна хипертензија је ређа, свега 1-5% од свих хипертензивних, а њен најчешћи узрок (у око 60% случајева) је артериосклероза [4]. Код деце у Европи најчешћи узрок реноваскуларне хипертензије је фибромускуларна дисплазија (70%) [5], а у Азији и Африци то је аортоартерис (50-70%) [6]. Реноваскуларна хипертензија се често налази у саставу клиничких синдрома, укључујући неурофиброматозу тип 1 (НФ 1) [7], Вилимсов (*Wilms*) синдром [8], Фојерстајн-Мимсов (*Feuerstein-Mims*) [9], Клипер-Тренеј-Веберов (*Klippel-Trenaunay-Weber*) [10] и Марфанов (*Marfan*) синдром [11].

Код деце са НФ 1 хипертензија се налази код 18% када се крвни притисак мери класичном методом [12], а када се он мери аутоматски, континуирано у току 24 сата (24 *h* ABPM), поремећаји крвног притиска се налазе код трећине болесника (33,3%) [12]. За разлику од фибромускуларне дисплазије, код које се стеноза реналне артерије налази већином у њеном средњем и дисталном делу, код НФ 1 стеноза се најчешће налази у

проксималном делу или на самом исходишту реналних артерија. Често је удружена са екстра-реналном васкуларном болешћу мезентеричних, хепатичних и спланхичних судова и стенозом абдоминалне аорте (синдром „средње аорте”). Лечење реноваскуларне хипертензије код деце са НФ 1 је врло сложено јер је најчешће недовољна медикаментозна антихипертензивна терапија, па се примењују друге методе, укључујући перкутану транслуминалну ангиопластику, реваскуларизацију и ауто-трансплантацију бубрега. Искуства са применом перкутане транслуминалне ангиопластике, а нарочито ауто-трансплантације код мале деце са НФ 1 су оскудна, а у нашој средини о томе до сада није било извештаја.

### ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да уз приказ наше болеснице са НФ 1, која је због тешке билатералне стенозе реналних артерија лечена перкутаном транслуминалном ангиопластиком и ауто-трансплантацијом бубрега, изнесемо досадашња слична искуства која су саопштена у светској литератури.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Девојчица стара пет година и десет месеци примљена је на Универзитетску дечју клинику у Београду

због главобоље, повраћања, болова у трбуху, полиурије, полидипсије, малаксалости и губитка на телесној тежини. Шест недеља пре пријема код болеснице се јавила парализа фацијалиса са десне стране, а три недеље после тога јака жеђ и обилно мокрење у количини од три до пет литара течности дневно. У локалној болници примала је интравенску рехидратацију, која је довела до привременог побољшања.

Прву епизоду главобоље и повраћања болесница је имала у другој години, а од треће године периодично ју је контролисао кардиолог због сумње да има примарну кардиомиопатију.

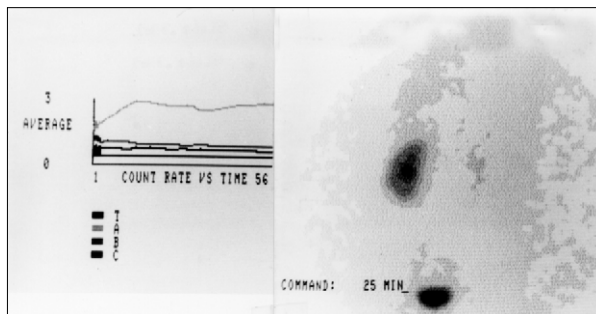
Више чланова мајчине фамилије, мајка и млађа сестра болују од НФ 1.

Клинички налаз на пријему: висока 106 *cm* (на три перцентилу за висину), телесне масе 14,5 *kg* (-2,5 *kg* у односу на висину), умерено дехидрирана. На кожи присутне многобројне мрље боје беле кафе („*café au lait*“) и ретки неурофиброми. У прекордијуму, у епигастријуму и обострано паравертебрално у лумбалном делу чујан систолни шум. Срчана радња ритмична и убрзана са фреквенцијом од 124/*min*. Крвни притисак измерен на руци био је 230/200 *mmHg*. Неуролошким прегледом се налази периферна парализа фацијалиса са десне стране, позитиван Ромбергов тест са заносењем удесно, појачан поплитеални рефлекс десно и Бабински слабо позитиван на десној страни.

Биохемијски лабораторијски налази су показали хипонатремију, хипокалијемију, нормалну глобалну бубрежну функцију, натриурезу и протеинурију (Табела 1). Периферна плазмаренинска активност (PRA) је била јасно повишена (22,7 *ng/ml/h*, нормална је до 2,8 *ng/ml/h*), као и алдостерон у плазми (61 *ng/dl*, нормалан до 16 *ng/dl*). Налази осталих испитивања су били следећи:

Преглед очног фундуса је показао обострано присуство хеморагије и едем папила. Електрокардиографски и ехокардиографски прегледи су потврдили постојање тешке хипертрофије миокарда леве коморе. Кранијална радиографија и компјутеризована томографија мозга су били нормалних налаза. Ултразвучни преглед бубрега је показао да је десни бубрег смањених димензија (68×27 *mm*), а да је леви увећан (90×46 *mm*) са хиперехогеним ободом пирамида. Доплер ултрасонографски преглед није открио проме-

не на крвним судовима бубрега. На динамској сцинтиграфији бубрега (99 *mTc DTPA*) десни бубрег није идентификован, док се леви јасно приказао са продуженим проласком и елиминацијом радиофармака (Слика 1а).

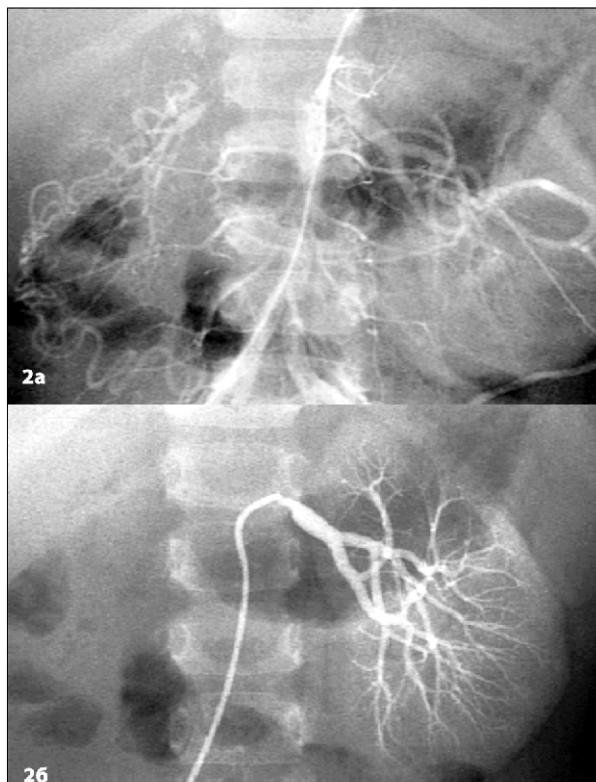


СЛИКА 1а. Сцинтиграфија бубрега у реноваскуларној хипертензији пре лечења.

Дијагноза болести је постављена реновазографијом, која је показала да је десна ренална артерија потпуно непролазног лумена у проксималном делу, док се њен дистални део и сегментне гране приказују у касној артеријској фази преко изражене колатералне циркулације. На почетном делу леве реналне артерије је нађено сужење од око 80% (Слика 2).

#### Ток болести

Интравенска рехидратација је примењена у току првих пет дана. На примењену антихипертензивну терапију у максималним дозама (нифелат, лабетолол и

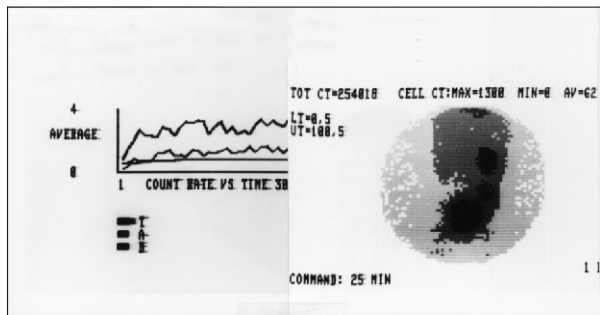


СЛИКА 2. Реноваскуларна хипертензија код деце са неурофиброматом тип 1 (2а - рана фаза болести; 2б - касна фаза болести).

ТАБЕЛА 1. Клинички и лабораторијски налази.

| Дани хоспитализације            | 2                              | 5       | 12            |
|---------------------------------|--------------------------------|---------|---------------|
| Телесна маса, <i>kg</i>         | 14,5                           | 14,7    | 15,5          |
| Крвни притисак, <i>mm Hg</i>    | 230/200                        | 200/140 | 150/100       |
| Серум <i>Na</i> , <i>mmol/l</i> | 131                            | 136     | 148           |
| Серум <i>K</i> , <i>mmol/l</i>  | 2,24                           | 4,6     | 4,5           |
| Серум уреа, <i>mmol/l</i>       | 3,0                            | 2,6     | 2             |
| Серум креатинин, <i>μmol/l</i>  | 57                             | 59      | 54            |
| Диуреза, <i>ml/24 h</i>         | 2305                           | 1400    | 1010          |
| Урин <i>Na</i> , <i>mmol/l</i>  | није мерен                     | 66,1    | 24,7          |
| Урин <i>K</i> , <i>mmol/l</i>   | није мерен                     | 14,9    | 24,5          |
| Протеини, <i>mg/24 h</i>        | није мерен                     | 430     | 199           |
| Албумен урина                   | +++                            | ++      | +/-           |
| Седимент урина                  | 5-6 <i>Er</i> , 8-10 <i>Le</i> |         | 2-3 <i>Le</i> |

миноксидил), крвни притисак се значајно смањио, али је и даље био у рангу тешке артеријске хипертензије. Диуреза и натриуреза су се нормализовале, као и концентрације електролита у серуму. У тежњи да се крвни притисак нормализује уведен је каптоприл, на који је болесница одреаговала нормализацијом крвног притиска и ануријом због које је дијализирана један дан. После искључења каптоприла, врло брзо се нормализује диуреза и бубрежна функција, а крвни притисак се повећава на ниво тешке артеријске хипертензије. Примењена је затим перкутана транслуминална ангиопластика леве реналне артерије, која није смањила хипертензију, па је урађена ауотрансплантација десног бубрега у току које су направљене анастомозе десне реналне артерије и вене са левом унутрашњом илијачном артеријом и веном. Непосредни ефекат ауотрансплантације био је значајно побољшање крвног притиска. На контролној *DTPA*, месец дана после ауотрансплантације, десни бубрег, који се раније није видео, јасно се приказао испод левог бубрега, у односу на којег је показао бољу функцију (Слика 1b). На контролној реновазографији је констатовано сужење леве реналне артерије од 40 до 50% са постстенотичном дилатацијом, а анастомоза десне реналне артерије са илијачним крвним судовима била је нормалног лумена. После пет месеци поновљена је реновазографија, која је сада показала сужење леве реналне артерије од 75% са потенотичном дилатацијом, као и суспектну стенозу десне реналне артерије са унутрашњом илијачном артеријом.



СЛИКА 1b. Сцинтиграфија бубрега у реноваскуларној хипертензији после ауотрансплантације.

У току праћења од две године, девојчица се добро осећала, није имала криза главобоље, нити повраћања, нормално се развија и редовно похађа школу. Лабораторијске анализе из крви и урина су нормалне, а средњи 24-часовни крвни притисак износи 137/76 mmHg.

## ДИСКУСИЈА

Болесница коју смо описали имала је малигну хипертензију због тешке, билатералне реноваскуларне болести у саставу НФ 1. Примењена је на клиничко лечење у фази хипонатремијског хипертензивног синдрома, који се ретко налази код деце [13], а карактерише се полиуријом, хипонатремијом, хипокалије-

мијом, дехидратацијом и хиперренинским хипералдостеронизмом.

Неурофиброматозу тип 1 први је описао Фон Реклингхаузен (*Von Recklinghausen*) 1882. године, па се често ова болест назива по њему. Наслеђује се аутозомно доминантно. Ген за НФ 1 се налази у перицентричној регији хромозома 17. У 50% случајева болест је последица спонтаних мутација. Преваленција болести је 1:3000, а њена појава не показује разлике у односу на пол и етничку припадност.

Повећање крвног притиска у НФ 1 може бити последица феохромоцитоме, коарктације аорте или стенозе реналне артерије. Код деце је ренална стеноза седам пута чешћи узрок хипертензије од феохромоцитоме, који је чешћи код одраслих болесника [14]. За откривање артеријске хипертензије у НФ 1 најсензитивнија је метода аутоматског амбулаторног мониторинга крвног притиска у току 24 часа (24 h ABPM), па се ова метода препоручује за праћење деце са НФ 1. Код деце са НФ 1 реноваскуларна болест је чешћа од хипертензије и открива се у 61,5% случајева [12]. Реноваскуларна болест се по Грину (*Greene*) и сарадницима [15] дели на два типа. Први тип обухвата велике крвне судове (аорту, каротидне крвне судове и проксималне реналне артерије) који су окружени неурофиброматозним или ганглионеуроматозним ткивом. Пролиферација интима, истањење медије и фрагментација еластичног ткива изазивају стенозу или формирање анеуризме. Други тип представља дисплазију малих крвних судова и није везан за неуралну малформацију.

Удруженост НФ 1 са реноваскуларном хипертензијом описана је у енглеској литератури код 93 деце [16]. Углавном се ради о опису појединачних болесника. Код деце, нарочито ако су мала, лечење је тешко с обзиром на проксималну позицију стенозе на реналним артеријама, фиброзно промене зид оболелог крвног суда, честу појаву рестенозе, као и честу удруженост са стенозом екстрареналних крвних судова. Медикаментозна терапија је обично вишеструка, јер се контрола крвног притиска тешко постиже једним леком, осим ако то није лек из реда инхибитора ангиотензин I конвертирајућег ензима (*ACEI*). Међутим, *ACEI* треба избегавати јер могу изазвати акутну бубрежну инсуфицијенцију која је описана у 38% случајева кад је стеноза била на солитарном бубрегу, код 17-23% болесника када је била присутна билатерална ренална стеноза и код 6% болесника који су имали унилатералну стенозу реналне артерије [17]. Код наше болеснице *ACEI* је нормализовао крвни притисак, али је изазвао акутну бубрежну инсуфицијенцију са ануријом. Срећом, ова бубрежна дисфункција је реверзибилна ако се одмах прекине лечење са *ACEI*.

Код болесника млађих од две године конзервативно лечење је метода избора јер се други видови лечења, укључујући хируршку и транслуминалну ангиопластику, тешко технички изводе због малих крвних судова [1]. Када је у питању транслуминална ангиопластика, она није тако успешна код НФ 1 као код фибромуску-

ларне дисплазије, првенствено због проксималне позиције стенозе код НФ 1 [17]. Према подацима из литературе [18], перкутана транслуминална ангиопластика је била успешна код пет од 16 болесника са НФ 1 који су у узрасту од три до двадесет година били подвргнути овој процедури ради лечења стеноза реналне артерије. Ако се примени пре оперативног лечења, у 33,3% случајева се постиже потпуни, а у 33,3% делимични успех. Међутим, када се примени после хируршке корекције, има већи успех. Код наше болеснице перкутана ангиопластика примењена на левој реналној артерији није утицала на смањење крвног притиска.

Хируршко лечење реноваскуларне болести код НФ 1 обухвата нефректомију афункционалног бубрега, ревакуларизацију путем аутологог или синтетичког графта и ауотрансплантацију бубрега. Са нефректомијом не треба журити, јер бубрег који се не приказује на скинтиграфији или појелографији не мора бити потпуно афункционалан с обзиром на могућност његове васкуларизације путем колатералне циркулације, што је био случај код наше болеснице. Стога се препоручује биопсија бубрега пре него што се уради нефректомија. Васкуларизација уз помоћ синтетичког графта ређе се примењује код деце из техничких разлога и због тога што у току раста графт постаје инсуфицијентан.

Ауотрансплантација бубрега је метода која се примењује код деце млађе од две године код којих је ревакуларизација *in situ* тешко изводљива, кад постоји „остијална“ стеноза реналних артерија и њених хиларних грана, кад постоје мултипле стенозе реналних артерија, када се на реналној артерији истовремено налази стеноза и анеуризма, код синдрома „средње аорте“ са очуваним илијачним крвним судовима, кад постоји тешка стеноза реналне артерије у солитарном бубрегу и код прогресивног оштећења бубрега и поред примењених осталих мера лечења. Код наше болеснице се радило о остијалној атрезији реналне артерије скинтиграфски „немог“ бубрега, који се само на овај начин могао евентуално спасти. Подаци из литературе о примени ове методе нису многобројни, а резултати нису сасвим уједначени. У целини, они су охрабрујући. Код 19 болесника узраста 0,9-16 година извршена је ауотрансплантација 29 бубрега. После праћења у току  $37 \pm 11$  месеци крвни притисак је био нормалан или побољшан код 89 % болесника [17].

У нашој средини ово је први опис ауотрансплантације бубрега код детета са реноваскуларном хипертензијом. У овом случају ауотрансплантација је спасла функцију бубрега. Примена ове методе, као и медикаментозне антихипертензивне терапије су побољшале крвни притисак и омогућиле нормалан раст и развој болеснице.

## ЗАКЉУЧАК

Реноваскуларна хипертензија је озбиљна компликација НФ 1. Најбоље се открива периодичним праћењем крвног притиска. Њено лечење обухвата медикаментозну антихипертензивну терапију, перкутану транслуминалну ангиопластику, ревакуларизацију и нефректомију. Ауотрансплантација је индикована код најтежих случајева реноваскуларне болести у НФ 1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bendel-Stenze MI, Najarian JS, Sinaiko A.R. Renal artery stenosis in infants; long-term medical treatment before surgery. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:147-151.
2. Dillon MJ. Investigation and management of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1987;1:59-68.
3. Watson AR, Balfe JW, Hardy BE. Renovascular hypertension in childhood: a changing perspective in management. *J Pediatr* 1985. 106:366-372.
4. Berglund G, Andersso O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in random population sample. *BMJ* 1976; 2:554-556.
5. Fry WJ, Ernst CB, Stanley JC, Brinnk B. Renovascular hypertension in the pediatric patient. *Arch Surg* 1973; 107:692-698.
6. Arora P, Kher V, Singhal MK, Kumar P, Gulati S, Baijal S.S., Jain S, Kumar A. Renal artery stenosis in aortoarteritis; Spectrum of disease in children and adults.
7. Mena E, Bookstein JJ, Holt JF, Fry WJ. Neurofibromatosis and renovascular hypertension in children. *Am J Roentgenol* 1973; 112:113-118.
8. Wiltse HE, Goldbloom RB, Asuquo AU, Antina AU, Ottesen OE, Rowe RD, Cooke RE. Infantile hypercalcemia syndrome in twins. *N Engl J Med* 1966; 1157-1160.
9. Deal JE, Snell ME, Barratt TM, Dillon MJ. Renovascular disease in childhood. *J Pediatr* 1992; 25: 55-65.
10. Proesmans W. Syndrome de Klippel-Trenaynay avec hypertension arterielle et insuffisance renale chronique. *Ann Pediatr (Paris)* 1982; 29:671-674.
11. Loughridge LW. Renal abnormalities in the Marfan syndrome. *Q J Med* 1959; 531-544.
12. Fossali E, Signorini E, Intermite RC, Casali E, Lovaria A, Maninetti MM, Rosi LN. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:806-810.
13. Peco-Antić A, Dimitrijević N, Jovanović O, Marsenić M, Kostić M. Hyponatremic hypertensive syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:286-289.
14. Nakhoul F, Green J, Angel A, Ofer A, Ben-Izhak O, Lewin M. Renovascular hypertension associated with neurofibromatosis: two cases and review of the literature. *Clin nephrol* 2001; 55: 322-326.
15. Greene JF, Fitzwater JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. *Am J Clin Pathol* 1974; 62:481-487.
16. Craddock Jr Gr, Challa VR, Dean RH. Neurofibromatosis and renal artery stenosis : a cse of familial incidence. *J Vasc Surg* 1988; 8:489-494.
17. Ellis D, Shapiro R, Scantlebury VP, Simmons R, Towbin R. Evaluation and management of bilateral renal artery stenosis in children: a case series and review. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:259-267.
18. Booth C, Preston R, Clark G, Reidy J. Management of renal vascular disease in neurofibromatosis type 1 and role of percutaneous transluminal angioplasty. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1235-1240.

## RENOVASCULAR HYPERTENSION IN CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Amira PECO-ANTIĆ<sup>1</sup>, Zoran KRSTIĆ<sup>1</sup>, Živko BORIĆ<sup>1</sup>, Dragan SAGIĆ<sup>2</sup>, Mirjana KOSTIĆ<sup>1</sup>, Olga JOVANOVIĆ<sup>1</sup>,  
Divna KRUŠČIĆ<sup>1</sup>, Brankica SPASOJEVIĆ<sup>1</sup>, Dušan PARIPOVIĆ<sup>1</sup>

1. University Children's Hospital, Belgrade; 2. Institute for Cardiosurgery "Dedinje", Belgrade

Arterial hypertension in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF 1) is usually due to renal artery stenosis (RAS) mainly involving the proximal part of the vessel. The treatment modalities are highly individualized. In severe and/or bilateral RAS, antihypertensive drugs are either ineffective or have the potential risk for acute renal failure, while percutaneous transluminal angioplasty (PTA) has limited success due to the ostial localization of RAS and the tough fibrotic tissue involved that is refractory to dilatation. Renal autotransplantation has potential advantages when medical control and PTA/or bypass techniques failed. Here we report 5 year-old girl with NF 1 and hyponatremic hypertensive syndrome due to severe bilateral disease, occluded proximal part of the right artery and ostial stenosis (80%) of the left one. Only left kidney was identified on 99 m Tc DTPA, but the right one was visualized on the renal ultrasonography and in the late phase of arterial renography due to well developed collateral circulation. Multiple antihypertensive drugs (nifedipine, labetalol and minoxidil) in maximal doses and PTA failed to normalize BP while short term therapy with ACEI with NF1 and hyponatremic hypertensive syndrome due to severe bilateral renovascular disease; occluded proximal part of the right renal artery and ostial stenosis (80%) of the left one. Only left

kidney was identified on 99m Tc DTPA, but the right one was visualized on the renal ultrasonography and in the late phase of arterial renography due to well developed collateral circulation.

Multiple antihypertensive drugs (nifedipine, labetalol and minoxidil) in maximal doses and PTA failed to normalize BP while short term therapy with ACEI, captopril induced transient acute renal failure. Autotransplantation of right kidney saved its function and improved BP control. Our current case Autotransplantation of right kidney saved its function and improved BP control.

Our current case is illustrative for a difficult management of renovascular hypertension in children with NF1. This is the first and up to now the only case of autotransplantation performed in Yugoslavia.

**Key words:** Neurofibromatosis type 1, pediatric renovascular hypertension, renal artery stenosis, hyponatremic hypertensive syndrome.

Amira PECO-ANTIĆ  
Univerzitetaska dečja klinika  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
E-mail: amipecob@eunet.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 11. 3. 2003. године.

## ДВА СЛУЧАЈА ПОЛИПЕПТИДНОГ ТУМОРА ГЛАВЕ ПАНКРЕАСА ОД КОЈИХ ЈЕ ЈЕДАН С ЦЕНТРАЛНОМ ШУПЉИНОМ КОЈА ЈЕ ФИСТУЛИЗИРАЛА У ДУОДЕНУМ

Радоје ЧОЛОВИЋ<sup>1</sup>, Никица ГРУБОР<sup>1</sup>, Марјан МИЦЕВ<sup>1,2</sup>, Наташа ЧОЛОВИЋ<sup>3</sup>,  
Вера ТОДОРОВИЋ<sup>2</sup>, Милена ЋОСИЋ-МИЦЕВ<sup>1</sup>

1. Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за медицинска истраживања, Медицински факултет, Београд;
3. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Панкреасни полипептидни тумори (ПП-оми) су ретки, често малигни тумори ПП ћелија ендокриног панкреаса који луче панкреасни полипептид. Ови тумори немају специфичну симптоматологију. Клиничка слика одговара тумору као таквом. Аутори приказују две болеснице са ПП-омом панкреаса. Прва жена је имала 55 година и код ње је урађена цефалична дуоденопанкреатектомија због тумора главе панкреаса са централном шупљином која је садржавала гас јер је комуницирала са дуоденумом. Имунохистохемијским испитивањима утврђено је да се радило о ПП-ому са јаком генерализованом имунореактивношћу са антителима против хромогранина (*Chromogranin*) A (*ChrA*), неурон-специфичне енолазе и панкреасног полипептида за више од 95% ћелија и коекспресијом соматостатина у 35% ћелија и вазоактивним интестиналним пептидом (ВИП) у мање од 5% ћелија. Након нормалног постоперативног тока болесница је без икаквих тегоба за шест месеци добила 20 килограма у телесној маси. Друга болесница, стара 19 година, имала је полинодозни тумор скоро целог панкреаса и код ње је три године раније у другој установи извршена локална ексцизија „добро ограниченог тумора из главе панкреаса“. Код ње смо урадили тоталну дуоденопанкреатектомију. Имунохистохемијским испитивањима констатована је јако генерализована имунореактивност с антителима против хромогранина A, неурон-специфична енолаза и ПП (панкреасног полипептида) за више од 95% ћелија. Глукатон је био експримиран у ретким фокусима (мање од 1% ћелија), а соматостатин сасвим ретко и појединачно, док сви остали хормонски маркери у највећем броју туморских ћелија нису приказали видљиве имунолошке реакције. Три године после операције болесница је умрла од мултиплих метастаза у јетри.

*Кључне речи:* полипептидни тумор панкреаса, дуоденум, фистула, дуоденопанкреатектомија.

### УВОД

Тумори ПП ћелија Лангерхансових острваца су ретки, обично малигни, тумори који упркос високој секреторијској панкреасног полипептида (ПП) немају карактеристичну симптоматологију, већ се обично презентирају као обични тумори панкреаса. Чисти ПП-оми, који садрже искључиво ПП ћелије, врло су ретки. Најчешће бар изваншарни део ћелија лучи и друге хормоне. Природа тумора доказује се искључиво имунохистохемијски. Без тих метода ови тумори се често погрешно дијагностикују као карциноми.

### ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

1. Болесница стара 55 година примљена је 9. јула 2001. године због болова у епигастријуму и под левим ребарним луком, мучке, гађења, повраћања, опстипације, губитка апетита и губитка у тежини, који су трајали око месец дана. Клинички, била је врло слабо ухрањена с палпабилним, лакоосетљивим, фиксираним тумором у епигастријуму нешто удесно од средње линије. Стандардни лабораторијски налази, укључујући билирубин, алкалну фосфатазу и гама ГТ, били су у границама нормалних вредности осим убрзане седиментације од 74 mm/h. Рендгенски преглед гастроуденума био је без нарочитих промена.

Ултрасонографски у глави панкреаса и процесусу унцинатусу запажена је овална, ехохетерогена (хиперехогена и хипоехогена) туморска формација промера 7×6×5 cm, која није условљавала застој у панкреасном воду који је био промера 2,5 mm. Спољне контуре тумефакције нису биле јасне. Тело и реп панкреаса били су без промена.

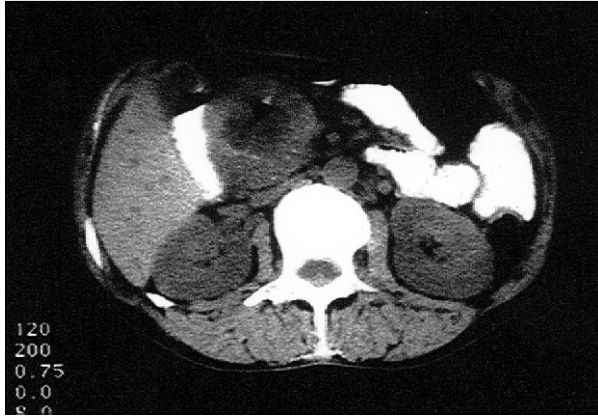
Ендоскопски поред интермитентне клизајуће хитатус херније виђени су знаци екстрамуралне компресије на прву и трећу порцију дуоденума, а ендоехосонаграфијом виђена је режњевита нехомогена тумефакција промера око 40 mm.

На СТ у пројекцији главе панкреаса виђена је солидна, хетеродензна туморска маса промера 50×50×60 mm, која је у средини садржавала гас „вероватно због апсцедирања или фистулизације с цревом“ (Слика 1). Изгледало је да тумор инфилтрује зид дуоденума. Није било дилатације жучних водова. Остатак панкреаса и панкреасни вод били су нормалног изгледа.

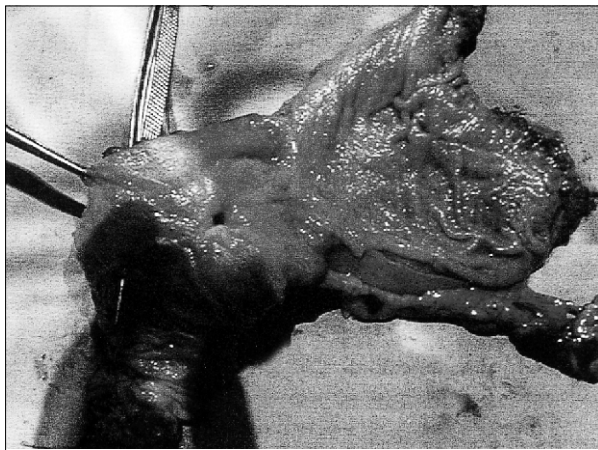
Болесница је оперисана 26. јула 2001. године кроз обострану субкосталну лапаротомију и урађена је класична цефалична дуоденопанкреатектомија по Виплеу (*Whipple*) са стандардном лимфаденектомијом. Постоперативни ток је био уредан. Пет месеци након операције болесница је била без тегоба и добила је 20 килограма у телесној маси.

## Патохистолошки преглед

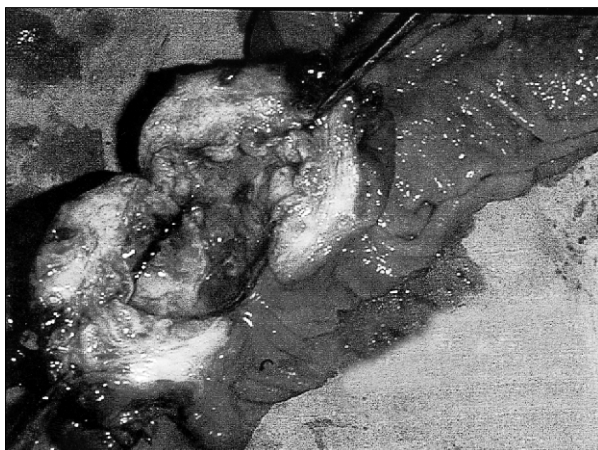
Анализиран је ресецирани дистални део желуца, дужине по великој кривини 105 *mm*, а по малој 85 *mm* са дуоденумом дужине 140 *mm* и главом панкреаса величине 40×30×30 *mm*. Ватерова папила је била



СЛИКА 1. Тумор у глави панкреаса на СТ у чијем се центру налазила шупљина испуњена гасом.  
FIGURE 1. The mass within the head of the pancreas on CT with the central cavity filled with gas.



СЛИКА 2. Отвор у дуоденуму који је водио у централну шупљину тумора.  
FIGURE 2. The opening in the duodenum leading into the central tumor cavity.



СЛИКА 3. Тумор на пресеку на коме се види централно постављена шупљина.  
FIGURE 3. The mass on cross section with the central tumor cavity.

уредна, а дуктус холедохус је био проходан. На 32 *mm* од пилоруса у Д2 сегменту дуоденума налазила се улцерација промера 5 *mm*, која је водила у цистично промењени централни део тумора главе панкреаса (Слика 2). Туморска маса је била сива, солидна, фино гранулирана са неправилно екскавираним центром, делом испразњеног хеморагичног садржаја. Посебно су достављене групе лимфних нодуса.

У дијагностици су коришћени: H&E мултипли серијски пресеци, IHH – имунохистохемијско испитивање хистогенезе тумора антихуманим моноклонским антителима: анти-CK, анти-алфа-1 антитрипсин, анти-NSE, ChrA, инсулин, глутагон, соматостатин, ПП, гастрин, серотонин, ВИП, бомбесин, гастрин (Dako), техника LSAB/AEC визуелизација.

Туморска маса је била солидноцистичне грађе услед централне псеудоцистичне хеморагичне промене, промера 63×65×50 *mm*, локализована у супериорном и постериорном делу главе панкреаса и екстрапанкреатично (Слика 3).

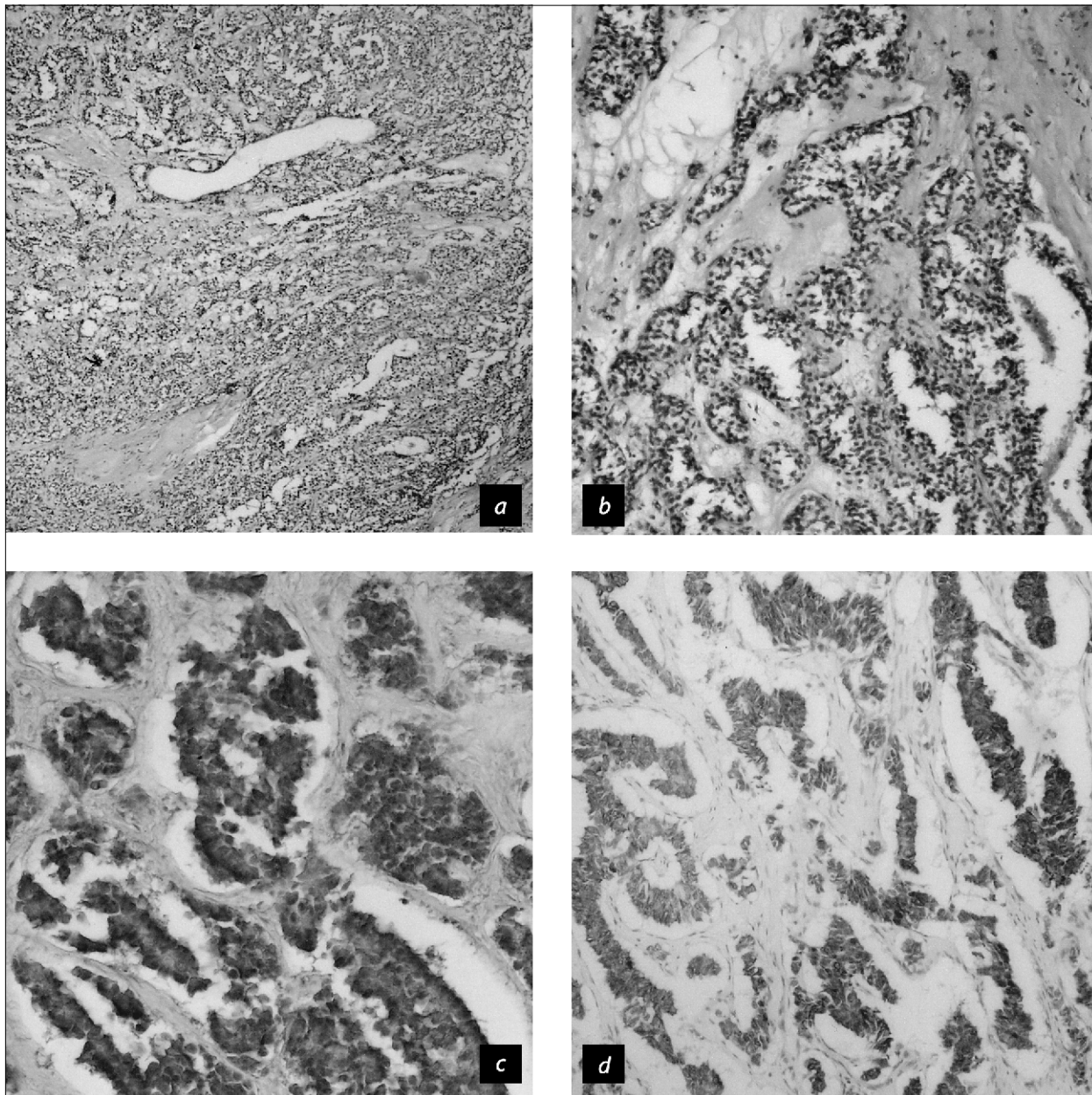
Хистолошки/цитолошки тип је указивао на доминантну алвеоларну, псеудоцистичну а само мањим делом на солидноинсуларну (*nest-like*) хистолошку организацију полигоналних, кубичних или нискоцилиндричних епителоидних ћелија, које су биле групно ограничене умерено фиброзним септама и показивале богату васкуларизацију. Био је карактеристично наглашен релативни целуларни и нуклеарни униформизам (Слика 4 а, б).

Цитолошки имунофенотип је показивао јаку генерализовану имунореактивност са антителима против хромогранина А, неурон специфичне енолазе и панкреасног полипептида за више од 95% ћелија. Соматостатин је био коекспримиран у више од 35 % ћелија, а ВИП у мање од 5% ћелија, док сви остали хормонски маркери у највећем броју туморских ћелија нису приказали видљиве имунолошке реакције (Слика 4 ц, д).

Целуларна анаплазија је била ниска (релативна нуклеарна униформност), а митотски индекс је био 0/10 HPF. Није било праве туморске некрозе, раст тумора је био експанзиван, окружен дебелом фиброзном капсулом која је била адхерентна уз зид дуоденума.

Васкуларна и локална инвазија нису уочене. Анализиране лимфне жлезде су биле негативне на метастазе, а степен хистолошког малигнитета био је 0. Стадијум туморске болести био је *pTNM: T 2 N 0 (0/10) Mx L 0 V 0*. Линије и планови ресекције су били без елемената тумора, PHDG: ПП-ома *pancreatic* (са фокалном соматостатинском коекспресијом).

2. К. А., историја болести 956/94, ученица, 19 година, оперисана први пут пре три године у другој установи када је урађена ексцизија „неуроендокриног” тумора главе панкреаса. Два месеца пре пријема у нашу установу, у истој установи урађена је реоперација на којој је узета биопсија тумора који је схваћен као иноперабилан. Након операције развила се спољна панкреасна фистула која није показивала знаке спонтане санације. То је био разлог што је упућена у нашу установу. На донетим снимцима СТ у



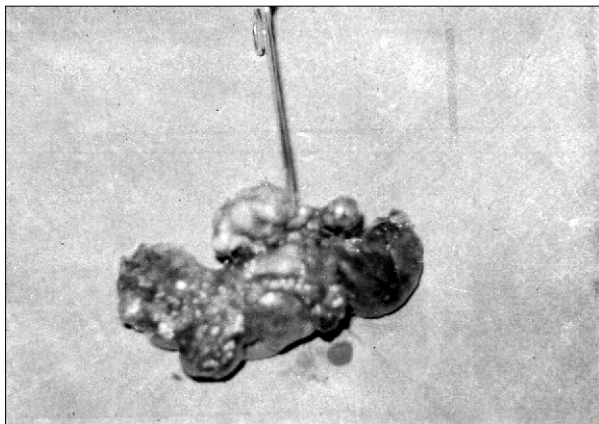
СЛИКА 4 (а, б, ц, д). Псеудоцистични епителни тумор панкреаса с едематозном, растреситом везивном стромом и фиброзном псеудокапсулом према компримованом панкреасном паренхиму (доле лево, Слика 4а, HE 64x) у очуваној периферној зони је показивао доминантно ацинарну или тубуло-алвеоларну карциноидну (тип C) хистолошку грађу (Слика 4б, HE 112x). Имунохистохемијски је показан ПП ендокрини профил у готово свим испитиваним ћелијама (Слика 4ц, HE 112x) са соматостатинском коекспресијом у 35% испитиваних ћелија (Слика 4д, HE 64x).

FIGURE 4 (a, b, c, d). Pseudocystic pancreatic epithelial tumour showed edematous loose connective tissue stroma and fibrous pseudocapsular border (down left, Figure 4a, HE 64x) with dominant acinar or tubulo-alveolar carcinoid histological pattern (type C) in well preserved peripheral zone (Figure 4b, HE 112x). Immunohistochemical examination revealed clear PP endocrine profile in almost all tumoural cells (Figure 4c, HE 112x) and additional somatostatin coexpression in 35% of examined cell population (Figure 4d, HE 64x).

остатку панкреаса био је видљив доста добро ограничен полинодозни тумор који је изгледао ресектабилан. Након уобичајене припреме болесница је поново оперисана. У глави и телу панкреаса нађен је један полинодозни тумор, а здраво панкреасно ткиво постојало је само у малом делу репа панкреаса (Слика 5). Ипак, било је могуће урадити тоталну дуоденопанкреатектомију са стандардном лимфаденектомијом. Постоперативни ток је био у основи добар, уз мању инфекцију оперативне ране и регулацију насталог дијабетеса.

#### Патохистолошки њрејег

Анализиран је у блоку ресекован део желуца дужине 65 mm, са дуоденумом и панкреасом. Служница и зид желуца били су без промена. У почетном дуоденуму непосредно испод пилоруса налазило се избочење служнице промера око 3×3 cm (притисак споља) непромењене површине. На доњем рубу те лоптасте избочине служнице, а на 35 mm испод пилоруса налазила се дубока улцерација полулучног облика промера 10×5 mm на задњем зиду, а на 15 mm изнад папиле.



СЛИКА 5. Ресецирани препарат с мултинодалним променама.  
FIGURE 5. Resected specimen with a multinodal mass.

Дно улцерације било је прекривено фибрином, хиперемичних рубова. Папила је била без промена. Остали део дуоденума такође је био без промена. На пресеку кроз лоптасту избочину слузнице дуоденума видео се лоптаст, полилобулиран јасно ограничен тумор, са псеудокапсулом у глави панкреаса који је инфилтровао дуоденум све до субмукозе. Површина полилобулираног тумора била је беличаста, највећи лобулус који је проминирао у лумен био је промера  $6 \times 4 \times 3$  cm, са осталим лобулусима, којих је било три, наслоњеним и везаним за централни, највећи, а који су били промера  $2 \times 2 \times 1,5$ ,  $4,5 \times 2 \times 2$  и  $3 \times 2 \times 2$  cm. На пресеку сви су били неправилне, нехомогене, лако-влакнасте структуре, чвршће конзистенције, беличasto-ружичастих неправилних и међусобно сливених поља. На главу панкреаса, у којој се налазио тумор, настављало се тело које је било јако едематозно, на пресеку без видљиве грађе панкреаса. Реп је био нешто чвршће конзистенције, на пресеку јасне лобуларне грађе. Ресековани део јејунума био је дужине 24 cm и делом мезентеријума у коме су се налазили увећани лимфни нодуси величине и до 15 mm; едематозне слузнице зида биле су без промена.

#### Хистолошки/цифолошки тип: Тип В (трабекуларни)

Доминантна трабекуларна и ретко солидна хистолошка организација полигоналних, кубичних или високоцилиндричних епителоидних ћелија, које су биле групно ограничене дебљим фиброзним септама, местимично са амилоидизованом стромом, и које су показивале богату васкуларизацију (Слика 6 а). Оскудна еозинофилна цитоплазма ћелија често је потискивала екскентрично постављена једра. Приметна је била ниска нуклеарна анаплазија, мада се фокално видео и целуларни и нуклеарни униформизам. Тумор је имао инфилтративни раст у околину и био обилно присутан у готово свим венулама и неким лимфатичима.

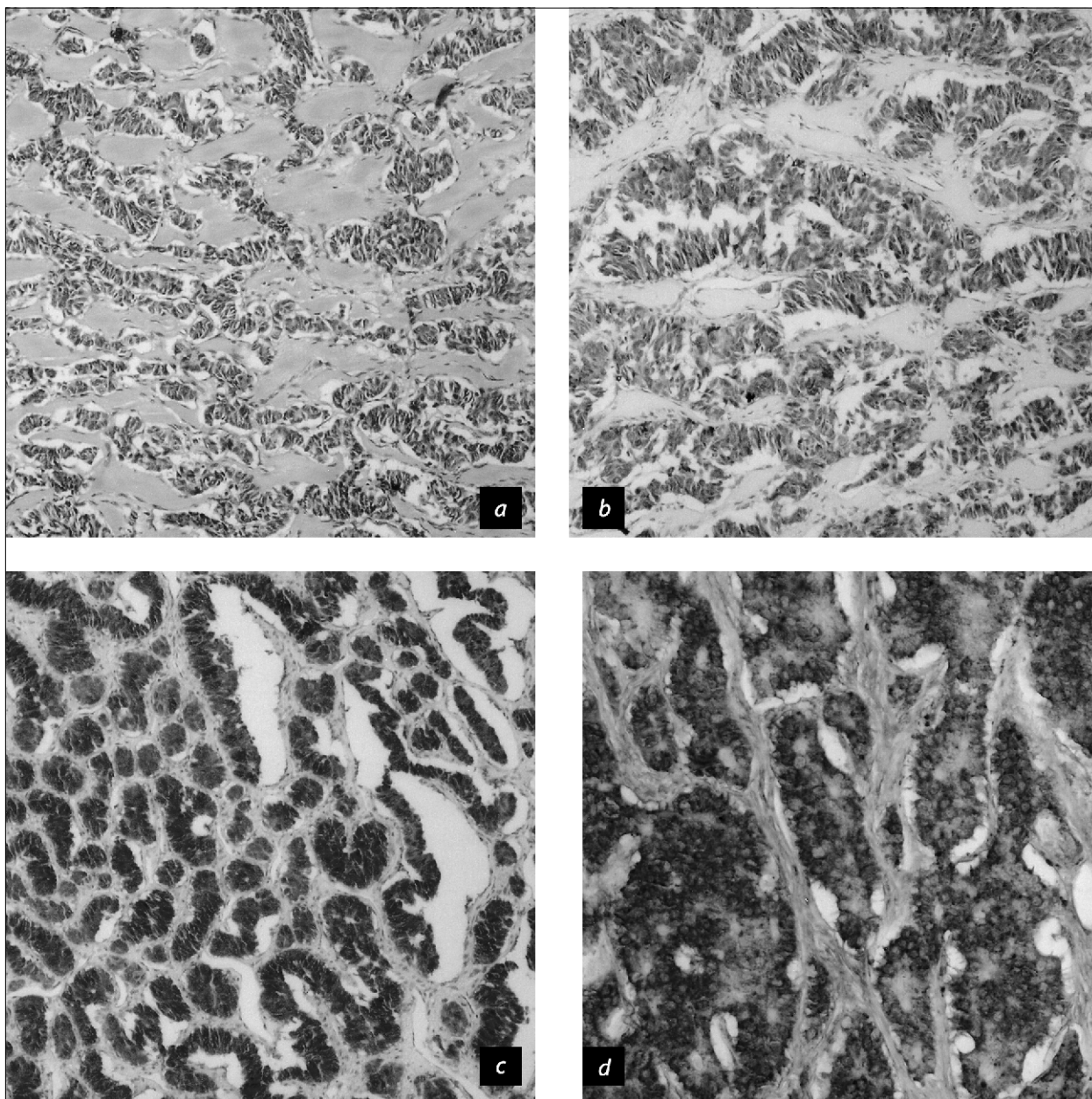
Цитолошки имунофенотип: Јако генерализована имунореактивност с антителима против хромографина А, неурон-специфичне енолазе и панкреасног

полипептида утврђена је за више од 95% ћелија (Слика 6б, ц, д). Глукагон је био експримиран у ретким фокусима (мање од 1% ћелија), а соматостатин сасвим ретко и појединачно, док сви остали хормонски маркери у највећем броју туморских ћелија нису приказали видљиве имунолошке реакције.

Целуларна анаплазија је била ниска, фокално наглашена, митотски индекс био је  $1/10$  HPF. Туморска некроза била је централна, мања од 50%. Строма је била фибро-склеротична и виђена је централна некротична псеудоцистична промена. Раст тумора је био инфилтративан у свим околним правцима. Локална инвазија захватала је зид дуоденума и перипанкреатично масно ткиво. Васкуларна инвазија је била позитивна: лимфатична (+), венуларна (+++). Лимфни нодуси нису садржавали елементе тумора (0/8). Степен хистолошког малигнитета није градиран. Стадијум туморске болести био је: рецидивантни тумор (pTNM: RT 3 N 0 (0/8) Mx L 1 V 1); PHDG: ПП-ома *malignum (infiltrativum) capitis pancreatis*.

#### ДИСКУСИЈА

ПП ћелије су ендокрине ћелије локализоване на периферији Лангерхансових острваца, али се појединачне ПП ћелије могу наћи и у егзокрином панкреасу [1, 2]. ПП ћелије су у човека локализоване претежно у глави панкреаса и процесус унцинатусу, док су панкреасне А ћелије, које луче глукагон и пептиде који настају из проглукагона, у највећој мери концентрисане у телу и репу панкреаса [1]. Хумани ПП (хПП) садржи 36 аминокиселина и има МТ од 4.240 Далтона. Осим ПП ћелија, ПП луче и ацинусне ћелије панкреаса. Секреција ПП расте с годинама, у дијабетичара, у хроничној бубрежној слабости и у неким апудомима [3–6]. ПП се ослобађа као одговор на узимање хране, при чему су протеини и масти најјачи стимулатори лучења [2]. Већ пет минута после јела ниво ПП расте у крви, што указује на неурогену стимулацију лучења ПП-а преко холинергичних нерава, који инервишу панкреас, а достигнути ниво се одржава у гастричној и интестиналној фази. ПП пролази хематоенцефалну баријеру и утиче на вагалну активност можданих једара. Цефалична вагална стимулација започиње већ при погледу на храну, мирису и окусу хране. Трункална ваготомија, инфузија атропина и дијабетичка неуропатија панкреасних нерава (тзв. дијабетична аутономна неуропатија) поништавају ову фазу секреције. Зна се да ПП инхибира панкреасну секрецију [7], доводи до спланхничке вазоконстрикције [8], има релаксирајући ефекат на жучну кесу, благо инхибира пентагастрином стимулисану секрецију желудачне киселине и има разне стимулаторне ефекте на гастроинтестинални тракт. Није јасно зашто висок ниво ПП код ПП-ома не доводи до специфичних симптома. Повећан ниво ПП може потицати од чистог ПП-ома, од мешовитих тумора који садрже ПП ћелије и од ПП ћелијске хиперплазије [9]. ПП може бити повећан чак и у одсуству



СЛИКА 6 (а, б, ц, д). Насупрот првом случају, микроскопски преглед другог презентованог тумора показао је готово искључиви трабекуларни карциноидни (тип В) хистолошки тип грађе (Слика 6а, HE 64x) с умереном имунореактивношћу ћелија на моноклонска антитела против неурон специфичне енолазе (Слика 6б, HE 64x) и јаком имунореактивношћу ћелија на моноклонска антитела против хромогранин А (Слика 6ц, HE 64x) као и анти-ПП у скоро комплетно испитиваној ћелијској популацији (Слика 6д, HE 112x).

FIGURE 6 (a, b, c, d). Contrary to case 1, microscopic examination of second presented tumour showed almost exclusive trabecular carcinoid (type B) histological pattern (Figure 6a, HE 64x) with moderate anti-neuron specific enolase (Figure 6b, HE 64x) and strong anti-chromogranin A (Figure 6c, HE 64x) as well as anti-PP antibody immunoreactivity in nearly complete examined cell population (Figure 6d, HE 112x).

ендокриних тумора, али се применом атропин-су-примирајућег теста може разликовати нормална секреција од секреције која потиче из тумора [10]. ПП се појачано лучи са годинама, у злоупотреби алкохола, узимању лекова (еритромицина и цисаприда), у дијабетесу, у инсулином изазваној хипогликемији итд. [11].

Одстрањење ПП врше бубрези и васкуларно корито. Код бубрежне слабости ниво ПП-а расте [12]. Тумори Лангерхансових острваца обично садрже више од једног типа ендокриних ћелија. ПП се најчешће лучи у випомима и глукагономима [6]. Пове-

ћани ниво ПП је и маркер низа других гастроинтестиналних тумора, као што су гастрином, инсулином, неки карциноиди који експримирају и ПП итд. [12, 13]. Више од 50% ендокриних тумора лучи ПП [14]. ПП је користан плазма маркер код радиографски евидентних тумора острваца панкреаса код болесника с мултиплом ендокрином неоплазијом типа I [15]. Чисти ПП-оми су врло ретки. Према мишљењу Белоуса (Bellows) и сарадника [11], до 1998. године описано је само 20 случајева чистих ПП-ома. ПП-оми се јављају у свим годиштима [16]. Уз ПП-оме може постојати и мултипла ендокрина неоплазија [16].

ПП-оми могу бити и бенигни и малигни. Малигни ПП-оми метастазирају у јетру и кости [17]. Као и нефункционални тумори ендокриног панкреаса, тако се и ПП-оми клинички презентирају као тумори, а не својим секреторним продуктима [18, 19]. Често се дешава да се и једни и други тумори презентирају симптомима и знацима метастатског тумора јетре, тј. кахексијом, абдоминалним болом и хепатомегалијом, па се тачна дијагноза поставља хистолошком, а пре свега имунохистохемијском анализом биопсичког материјала. Типични болесник с ПП-омом или нефункционалним тумором ендокриног панкреаса је стар од 40 до 60 година [18, 20].

Дијагноза ПП-ома се ретко кад поставља пре операције [20]. Пошто немају специфичну симптоматологију, ови тумори се преоперативно најчешће сматрају карциномима, па се хормонско испитивање често и не изврши. Око 20% ових тумора су чак асимптоматични, па су случајно налажени на операцији или обдукцији [20]. Без хистолошке и имунохистохемијске анализе, ови тумори се не могу разликовати од других малигнух тумора панкреаса. Болесника код кога је раније била постављена дијагноза метастатичног аденокарцинома панкреаса а који преживи више од пет година треба сматрати сумњивим на ПП-ом или нефункционални тумор панкреаса [21]. У време дијагнозе ПП-ом је обично већи од 5 cm и скоро увек малиган [18, 20, 22]. ПП-оми и нефункционални тумори се биолошки понашају слично и лече се на сличан начин [23, 24]. Дијагноза ПП-ома могућа је само имунохистохемијским испитивањима.

Хируршка ексцизија је најбољи начин лечења. И палијативне операције су оправдане ако постоје озбиљни симптоми, као што су, на пример, болови после јела услед опструкције панкреасног вода [25]. Одређивање ПП се може користити не само за постављање евентуалне преоперативне дијагнозе, већ и за праћење ефеката терапије, хируршке ресекције и хемиотерапије ПП-ома [21]. Поновни пораст нивоа ПП може указати на појаву метастаза. Стрептозоцин може довести до смањења ПП па чак и до нормализације вредности ПП [17].

## ЛИТЕРАТУРА

- Solcia E, Capella C, Buffa R. Endocrine cells of the digestive system. In: Johnson RL et al.(eds). Physiology of the gastrointestinal tract. Raven Press, NY 1987:111.
- Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: a hormone under vagal control. Gastroenterology 1983;85:1411.
- Adrian TE, Besterman HS, Cooke TC, Bloom SR, Barnes AJ, Russell RCG. Mechanism of pancreatic polypeptide release in man. Lancet 1977;1:161-163.
- Berger D, Crowther RC, Floyd JC Jr, Pek S, Fajans SS. Effects of age on fasting levels of pancreatic hormone in man. J Clin Endocrinol Metab 1978;47:1183-1189.
- Zamers CB, Diemel CM, Van Leer E, Van Lensen R, Peetoom JJ. Mechanism of elevated serum pancreatic polypeptide concentration in chronic renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1982;55: 922-925.
- Bloom SR, Palak JM, Welbourn RB. Pancreatic apudoma. World J Surg 1975;3:587-595.
- Chey WY. Hormonal control of pancreatic exocrine secretion. In: Go V et al.(eds). The pancreas. Raven Press, New York 1993:403.
- Janson RE, Efendic S. Pancreatic polypeptide and splanchnic blood flow in anesthetized rats. Peptides 1995;16:1253-1256.
- Schwartz TW. Pancreatic polypeptide(PP) and endocrine tumours of the pancreas. Scand J Gastroenterol Suppl 1979;53:93-100.
- Adrian TE, Uttenthal LO, Williams SJ, Bloom SR. Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. N Engl J Med 1986 Jul 31;315(5):287-291.
- Bellows C, Haque S, Jaffe B. Pancreatic polypeptide islet cell tumor: case report and review of the literature. J Gastrointest Surg 1998 Nov-Dec;2(6):526-532.
- Brand SJ, Schmidt WE. Gastrointestinal hormones. In: Yamada T et al (eds). Textbook of gastroenterology. Second ed. JB Lippincott comp., Philadelphia 1995:25-71.
- Tomita T, Kimmel JR, Friesen SR, Doull V, Pollock HG. Pancreatic polypeptide in islet cell tumors. Morphologic and functional correlations. Cancer 1985 Oct 1;56(7):1649-1657.
- Polak JM, Bloom SR, Adrian TE, Heitz P, Bryant MG, Pearse AG. Pancreatic polypeptide in insulinomas, gastrinomas, vipomas, and glucagonomas. Lancet 1976 Feb 14;1(7955):328-330.
- Mutch MG, Frisella MM, De Benedetti MK, Doherty GM, Norton JA, Wells SA Jr, Lairmore TC. Pancreatic polypeptide is a useful plasma marker for radiographically evident pancreatic islet cell tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type I. Surgery 1997;122:1012-1019.
- Strodel WE, Vinik AI, Lloyd RV, Glaser B, Eckhauser FE, Fiddian-Green RG, Turcotte JG, Thompson NW. Pancreatic polypeptide-producing tumors. Silent lesions of the pancreas? Arch Surg 1984 May;119(5):508-514.
- Tomita T, Friesen SR, Kimmel JR. Pancreatic polypeptide-secreting islet cell tumor. A follow-up report. Cancer 1986 Jan 1;57(1): 129-133.
- Vinik AI, Strodel WE, Eckhauser FE et al. Somatostatinomas, Pp-omas and neurotensinomas. Semin Oncol 1987;14:263-287.
- Broughan TA, Leslie JD, Soto JM, Herman RE. Pancreatic islet cell tumors. Surgery 1986;99:671-675.
- Kent RB, Van Heerden JA, Weiland LH. Nonfunctioning islet cell tumors. Ann Surg 1981;193:185-189.
- Mulholland MW, Moosa AR, Ziddle RA. Pancreas: Anatomy and structural anomalies. In: Yamada T et al(eds): Textbook of gastroenterology. Second ed. JB Lippincott comp., Philadelphia 1995: 2059.
- Koppel G, Heitz PU. Pancreatic endocrine tumors. Pathol Res Pract 1988;183:155-159.
- Bardram L, Agner T, Hagen C. Level of alpha subunits of gonadotropin can be increased in patients with malignant tumors and apparently benign disease. Acta Endocrinol (Copenh) 1988;118:135.
- Von Katesh S, Ordonez NG, Ajani J et al. Islet cell carcinoma of the pancreas: a study of 98 patients. Cancer 1990;65:354-360.
- Pullan RD, Scriven MW, O Dowd J, Edwards AT, Lewis MH. Malignant pancreatic polypeptide secreting tumour of islet cells: a case for aggressive surgical palliation. HPB Surgery 1993;6:301-307.

## TWO PP-OMAS OF THE HEAD OF THE PANCREAS ONE OF WHICH WITH CENTRAL NECROSIS FISTULATED INTO THE DUODENUM

Radoje ČOLOVIĆ<sup>1</sup>, Nikica GRUBOR<sup>1</sup>, Marjan MICEV<sup>2</sup>, Nataša ČOLOVIĆ<sup>3</sup>,  
Vera TODOROVIĆ<sup>2</sup>, Milena ĆOSIĆ-MICEV<sup>1</sup>

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

2. Institute for Medical Research, University Clinical Center, Medical Faculty, Belgrade

3. Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

PP omas are rare, usually malignant tumours of the PP cells of the Langerhan's islets which secrete pancreatic polypeptide. The authors present two women operated for PP-omas of the pancreas. The first was 55 year-old woman in whom we did a cephalic duodenopancreatectomy (Whipple's procedure) for the tumor of the head of the pancreas with central cavity containing gas due to communication with the duodenum. Immunohistochemistry showed a PP oma with strong generalised immunoreactivity with antibodies against Chromogranin A, neuron specific enolase and PP with more than 95% of tumor cells and coexpression of somatostatin in 35% and VIP in less than 5% of tumor cells. Following uneventful recovery the patient stayed symptom free so far and put 20 kilograms in weight. The second patient was 19 year-old girl with a multinodal tumor of almost the entire pancreas in whom a local excision of the nodal mass of the head of the pancreas had been carried out in the other hospital, three years ago and relaparotomy and tumor biopsy a month before admission to our institution. In her we did a total duodenopancreatectomy

and standard lymphadenectomy for a multinodal mass occupying almost the entire pancreas. Immunohistochemistry showed a strong generalised immunoreactivity with antibodies against Chromogranin A, Neuron specific enolase and PP for more than 95% of tumor cells. Glucagon was expressed in few foci (in less than 1% of cells), somatostatin was expressed very rarely in single cells while the rest of tumor markers did not show a visible immunologic reactions in the majority of tumor cells. Three years after surgery she died due to multiple liver secondaries.

*Key words:* PP-oma, duodenum, fistula, duodenopancreatectomy.

Radoje ČOLOVIĆ  
Institut za bolesti digestivnog sistema  
Klinički centar Srbije  
Koste Todorovića 6, 11000 Beograd  
Tel: 011 361 07 15, lokal 133

## ОГЛЕДНЕ ЖИВОТИЊЕ У ИЗУЧАВАЊУ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Звездана Ж. КОЈИЋ

Институт за физиологију, Медицински факултет, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** У изучавању атеросклерозе, као и у осталим научним проблемима најзначајније је прилагодити избор огледне животиње потребама експеримента. При избору огледне животиње за изучавање атеросклерозе постоји велики избор могућности. На пример, поремећаји који су у вези са генетски условљеним хиперлипотеинемизма прате се на Ватанаба (*Watanaba*) кунићима или на специјалним трансгенским сојевима мишева (*ApoE knockout* мишеви, *ApoE/LDL knockout* мишеви и дупли *ApoB100/CETP knockout* мишеви). Интеракције поремећаја згрушавања крви и атеросклерозе могу да се изучавају на трансгенским мишевима са повишеним вредностима фибриногена или на соју минијатурних свиња са Фон Вилебрандовом (*Von Willebrand*) болешћу. Уколико је од интереса утврђивање утицаја хипореактивности и хиперреактивности на атерогени стимулус, користе се *LAR* трансгенски или *HAR* трансгенски сојеви кунића или голубови. Трансгенски сојеви кунића користе се за испитивање активности „*scavenger*” система на макрофагима (*FMHR*), као и за утврђивање механизма атеропротекције (*TgA-I* кунићи). Интеракције атерогенезе и хипертензије могу да се изучавају на кунићима и мајмунима. *JCR-LA* ср пацови, као и мајмуни соја *Macaca nigra* и *Psammomys obesus* су веома корисни модели у студијама које се баве интеракцијама атеросклерозе и дијабетеса. Међутим, најзначајнији продор у изучавању специфичних аспеката хиперхолестеролемије и атеросклерозе остварен је коришћењем кунића као огледних животиња. Због једноставности у раду, као и због читавог низа других предности, они представљају modele избора при изучавању атеросклерозе.

*Кључне речи:* атеросклероза, огледне животиње, трансгенски модели.

### УВОД

Први писани документ о коришћењу огледних животиња у изучавању атеросклерозе објављен је још 1908. године. Тада је Игњатовски (*Ignatowsky*) у данашњем Сент Петербургу приказао своја истраживања о утицају исхране на организам кунића [1]. Отада се, ради стицања научних сазнања о комплексном проблему атеросклерозе, огледне животиње широко користе.

Идеални модел огледне животиње за изучавање атеросклерозе, по Веселиновићу (*Vesselinovitch*) [2] и Кричевском (*Kritchevsky*) [3], треба да испуњава следеће услове: да је лако доступан и да није скуп, да је лак за одржавање и манипулисање, да је подесне величине, да је доступан као генетски чиста врста, да се лако размножава у одгајалишту, да релативно лако и за кратко време развија лезије током нутритивног манипулисања, да му је ниска инциденција спонтаног настале болести (атеросклерозе) и да има сличност са хуманом анатомијом, физиологијом и биохемијом. За идеални животињски модел Робертс (*Roberts*) и Страус (*Straus*) [4] посебно наглашавају важност сличности атеросклерозе код огледне животиње са хуманом атеросклерозом у погледу метаболизма липопотеина серума (да не оптерећује ретикулоендотелни систем), патогенезе лезије (нпр. хиперхолестеролемије и хипертензије), топографије лезије (да ретко погађа мале артерије) и састава лезија и клиничких компликација (улцерације, хеморагије и формирање муралних тромба који су праћени инфарктом миокарда или тромбозама) (Табела 1).

Експерименти на животињама код којих је изазивања атеросклероза показују да постоје велике разлике у

осетљивости према атеросклерози од једне врсте до друге [3–5]. Кунић, свиња и мајмун представљају врсте код којих атеросклероза може да се изазове уношењем холестерола са храном [6–9]. Пацов, пас и мачка су у том погледу резистентнији [10]. Резултати код ових животиња нису задовољавајући ни када се исхрана богата холестеролом комбинује са тироидектомијом или са давањем препарата тироурацила [10].

Потрага за идеалном животињском врстом упућивала је истраживаче да исхрану богату мастима комбинују са повредом ендотела (физичка, хемијска, имунолошка, радиолошка повреда или различите комбинације ових повреда) [11, 12]. Међутим, ретко је било могуће да се пронађе један модел огледне животиње који би био адекватан за све врсте и аспекте истраживања. Постоје увек неке карактеристике болести животиња које се разликују од оних које настају током болести људи. Зато је неопходно да се начини компромис и изабере онај анимални модел који ће најбоље одразити природу проблема који се изучава. То је највише успело употребом кунића.

### Кунићи

Када се кунићи хране регуларном храном са додатком 2% уљаног раствора холестерола (сондом, *per os*), за 8–12 недеља ниво укупног холестерола у плазми расте од 1,30–1,95 *mmol/l* до 25 *mmol/l* [13, 14]. Ћелије ретикулоендотелног система, посебно јетре, постају масивно испуњене холестеролом. Бубрези и други унутрашњи органи такође су тешко погођени. Ове лезије подсећају на болест депоновања липида (*fat toxicosis*). Уколико се дозволи даље напредовање оваквог стања, велики проценат ових животиња угинуће од тегоба

ТАБЕЛА 1. Преглед експерименталних модела за изучавање атеросклерозе.

TABLE 1. Animal models of atherosclerosis: a review.

|      |                                                                                    |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|
| I    | Генетски условљене хиперлипопротеинемije                                           |
|      | 1. Трансгенски мишеви: <i>knockout ApoE</i> , <i>ApoE/LDL</i> , <i>ApoE/CETP</i> . |
|      | 2. Кунићи ( <i>W<sup>W</sup>HR</i> , <i>NZW</i> ).                                 |
| II   | Интеракције поремећаја згрушавања крви и атеросклерозе                             |
|      | 1. Трансгенски мишеви са фибриногеном                                              |
|      | 2. Минијатурни сојеви свиња са Фон Вилебрандовом болешћу                           |
| III  | Утицај хипореактивности и хиперреактивности на атерогени стимулус                  |
|      | 1. <i>LAR</i> трансгенски и <i>HAR</i> трансгенски кунићи и мишеви                 |
|      | 2. Голубови                                                                        |
| IV   | Испитивање активности „scavenger” система на макрофагима                           |
|      | 1. Фроксфилд трансгенски кунићи                                                    |
|      | 2. <i>ApoA3-Leiden</i> трансгенски мишеви                                          |
| V    | Атеропротекција                                                                    |
|      | 1. <i>Tg-ApoA-I</i> кунићи                                                         |
| VI   | Интеракција хипертензије и атерогенезе                                             |
|      | 1. Кунићи                                                                          |
|      | 2. Мајмуни                                                                         |
| VII  | Интеракција дијабетеса и атерогенезе                                               |
|      | 1. <i>GLUT4</i> инсулин-зависни транспортер-трансгенски мишеви                     |
|      | 2. Мајмуни <i>Macaca nigra</i>                                                     |
| VIII | Интеракција хипертриглицеридемије и атеросклерозе                                  |
|      | 1. <i>ApoA-I Milano</i> трансгенски мишеви                                         |
| IX   | Метаболичко-кардиоваскуларни синдром X                                             |
|      | 1. <i>JCR-LA</i> ср пацови                                                         |
|      | 2. <i>Psammomus obesus</i> пацови                                                  |

изазваних променом стања јетре и/или бубрега. Кунићи накупљају холестерол у интими великих, спроводних артерија. Лезије преобладају у луку аорте, у торакалном делу аорте и на местима остиа интеркосталних артерија [15]. Количина холестерола, а такође и количина и врста масти укључених у дијету, имају непосредан утицај на тежину и састав лезија [16]. Исхрана богата различитим мастима, са холестеролом или без њега, доводи до формирања разних типова лезија, зависно од типа коришћених масти [9, 16]. Експериментална атеросклероза кунића изазвана двоцентном хиперхолестеролском дијетом доводи до развоја лезија које су преобладајуће колагеног типа. Највећа локализација липида налази се унутар пенастих ћелија. Међутим, када се продужи трајање хиперхолестеролемије, липиди почињу да се накупљају и екстрацелуларно [9, 10, 16]. У плазми ових кунића долази до смањења концентрације *HDL* холестерола без аполипопротеина *E*, пораста концентрације *HDL* холестерола са аполипопротеином *E*, пораста концентрације *LDL* холестерола и пораста концентрације  $\beta$ -*VLDL* [13]. Будући да кунићи развијају лезије са истом локализацијом која се виђа код људи и да се лезије формирају у релативно кратком периоду и са истим последицама развоја које се виде код људи (уз то су кунићи лако доступни, јефтини и лаки за манипулисање), то су кунићи најшире коришћене огледне животиње за изучавање атеросклерозе [3–5, 10].

Најсензитивнији сојеви кунића за развој атеросклерозе јесу новозеландски бели кунићи и Ватанаба кунићи са наследном хиперлипидемијом [10]. Они поседују дефект у гену (генима) за *LDL* рецепторе, тако да се код њих хиперхолестеролемија и атеросклероза веома лако и брзо развијају. Управо због тога они представљају идеалне моделе за изучавање генетски условљених хиперхолестеролемија и убрзане атеросклерозе [17].

Међутим, осим ових природних модела, у лабораторијама су узгајани и трансгенски сојеви кунића, и то две различите групе: *LAR* (*low atherosclerotic response*) и *HAR* (*high atherosclerotic response*), према њиховом одговору на хиперхолестеролемију изазвану дијетом. Фроксфилд (*Froxfield*) кунићи са мешовитом хиперлипидемијом једни су од таквих трансгенских модела, који се од 1995. године широко користе, између осталог, и за испитивање активности „scavenger” система на макрофагима. С друге стране, трансгенски сојеви кунића са дефектом *apoA-I* тешко развијају лезије чак и када се хране холестеролом. Сматра се да је атеропротекција код њих остварена повећаним реверзним транспортом холестерола [18].

Кунић, због бројних предности које има, представља најшире прихваћену огледну животињу за изучавање атеросклерозе. Бројни истраживачи у нашој средини такође су при изучавању атеросклерозе користили куниће као огледне животиње. Ђорђевић Г. је 1974. године у условима експерименталне атеросклерозе испитивала ткивно дисање [19]. Експериментална атеросклероза изазивана је четвороцентном холестеролском дијетом. Потрошња кисеоника, одређена методом по Варбургу (*Warburg*), била је највише смањена у ткиву јетре, а најмање у ткиву бубрега кунића. Аутор наводи значајне патохистолошке промене: венски крвни судови били су проширеног лумена и задебљалих зидова, ткиво јетре је било масно дегенерисано, понекад у толикој мери да је цртеж хепатоцита био потпуно избрисан, Кирманови простори били су увећани услед урастања везивног ткива у њих. Велковски С. и Старчевић В. [20], коришћењем кунића као огледне животиње, испитивали су ефекте атерогене дијете на липидни статус, на структуру зида абдоминалне аорте и на агрегабилност тромбоцита кунића. Одрасли мужјаци Чинчила (*Chinchilla*) кунића били су подвргнути атерогеној дијети која се састојала од двоцентног раствора кристалног холестерола у јестивом уљу, у току осам недеља. По завршетку третмана хистолошка анализа је показала атерогене промене у зиду абдоминалне аорте експерименталних животиња. Концентрације укупног и *LDL* холестерола у плазми, као и однос *LDL/HDL* били су статистички значајно високо повећани. Агрегабилност тромбоцита била је такође значајно повећана без обзира на то да ли је агрегант *ADP* коришћен у концентрацији 5 или 10  $\mu\text{mol/L}$ . Феномен дезагрегације био је уобичајен за контролне животиње, али није регистрован код експерименталних животиња. Којић З. [14] уочила је да третман двоцентном атерогеном ди-

јетом у току 12 недеља доводи до значајног смањења брзине потрошње кисеоника изолованих митохондрија срца кунића, уз истовремено смањење концентрације прекаликреина у плазми и пораст концентрације нитрита у плазми. Такође, активности супероксид-дисмутазе, глутатион пероксидазе и укупног антиоксидативног капацитета плазме биле су смањене на крају атерогеног третмана у односу на контролну групу кунића, као и у односу на вредност на почетку третмана.

#### Трансгенски мишеви

*ApoE knockout* мишеви настали су брисањем (губитком) *apoE* гена у *C57BL6* мишевима. Они развијају тешке хиперхолестеролемије (ниво укупног холестерола је десет и више пута виши него код контролних животиња) и атеросклеротичне лезије. Користе се за испитивање утицаја лекова на ниво липида и на антиатеросклеротичне ефекте. *ApoE-Leiden* трансгенски мишеви имају дефект у гену за „scavenger” рецептор на макрофагима, тако да лако развијају хиперхолестеролемију када су на хиперхолестеролемијској дијети. Постоје и следећи трансгенски мишеви за изучавање ефеката хиперхолестеролемије: мишеви са недостатком *apoE/LDL* рецептора и дупли *apoB100/CETP* мишеви. Ефекти хипертриглицеридемије изучавају се на *apoA-I Milano* трансгенским мишевима [21]. За проучавање значаја имуног одговора у атерогенези користе се мишеви *C57BL6* имунизовани са *Mycobacterium tuberculosis*. Такође, узгојени су и трансгенски модели са повишеним вредностима фибриногена, а постоје и модели за испитивање функције *GLUT 4* инсулин-зависног транспортера за глукозу.

#### Пацови

Установљено је и опште прихваћено да су пацови резистентни на атеросклерозу. Лезије које се спонтано дешавају код пацова нису сличне онима које се виде код људи [10]. Међутим, инсулинску резистенцију могуће је проучавати на пацовима *Psammotus obesus* и *JCR-LA* *sp.* који развијају гојазност, дијабетес и атеросклеротичне плакове (метаболичко-кардиоваскуларни синдром X).

#### Птице

Код птица долази до спонтане и дијетом изазване атеросклерозе. Највећи део истраживања о атеросклерози спроведен је на пилићима, голубовима и јапанским препелицама. Птице које су биле на дијети богатој холестеролом у почетку акумулишу пенасте ћелије у интими великих артерија (торакална аорта, коронарне артерије а касније и абдоминална аорта). Доцније долази до развоја фиброзног ткива. У тешким лезијама настају калцификације, улцерације, хеморагије и мурални тромби. По томе су ове атеросклеротичне лезије код птица сличне лезијама код

кунића и људи. Код свих проучаваних птица регресија ових лезија дешава се када се прекине са хиперхолестеролском дијетом [22]. Међутим, Пател (*Patel*) и сарадници [23] спровели су интересантан експеримент на петловима. Формирали су три групе петлова: прва група је храњена стандардно, друга група је била на хиперхолестеролској дијети, а трећа група је добијала хиперхолестеролску дијету и валијум (0,2 mg/kg). Обе групе које су биле на хиперхолестеролској дијети развиле су хиперхолестеролемију (највиши ниво укупног холестерола био је 15,5 mmol/l), а у шестој недељи и хипертриглицеридемију. Птице које су биле само на хиперхолестеролској дијети развиле су атеросклеротичне лезије, док птице које су третиране хиперхолестеролемијском дијетом и валијумом нису имале атеросклеротичне лезије. Ово запажање сугерише да су и неки други фактори, независно од хиперхолестеролемије, одговорни за формирање и депонување плака код птица. Најосетљивији сој птица за развој атеросклерозе је *White Carneau* сој, а најрезистентнији сој је *Show Tracer*.

#### Пси

Код паса је показано да им се спонтано развијају различите хроничне лезије артерија. За њих преваљенција и тежина расту са старењем. Ова врста изгледа да је резистентна на стварање липидских депозита, сем у случају тешке хиперхолестеролемије. Да би се она изазвала, обично је потребно да се изврши тиреоидектомија животиње. У таквим условима пси, храњени хиперхолестеролемијском дијетом, развијају тешке дијареје и хроничне ентеритисе. Лезије, и када настану, немају сличности са онима које се виђају код људи (уместо у интими, лезије су локализоване у медији, и то највећим делом у абдоминалној аорти, као и у коронарним и церебралним артеријама) [10].

#### Свиње

Свиња је омнивора (сваштојед). Нормална исхрана свиња слична је човековој. Њихов кардиоваскуларни систем је у погледу величине и коронарне дистрибуције такође веома сличан човековом. Пошто су атеросклеротичне лезије које се код њих развијају веома сличне онима које се виде код људи, овај модел експериментално изазване атеросклерозе постао је веома популаран [6, 7]. Главни отежавајући проблем је висока цена и веома тешко одржавање ових животиња у лабораторијским условима [10]. Овај проблем нешто је умањен употребом минијатуризованих сојева свиња (при томе оне имају и поремећаје коагулације, тј. Фон Вилебрандов синдром), које зато представљају модел избора при проучавању интеракције коагулације и атеросклерозе [24], али су чак и са њима тешкоће у раду велике. Специјалне вештине морају да се науче и савладају да би се свиња користила као огледна животиња [25].

## Примајши – мајмуни

Мајмуни су такође омниворе. Због њихових блиских филогенетских односа са људима, сличности у метаболизму и нивоима липида, осетљивости на дијетом изазвану хиперхолестеролемију [26] и због особина самих лезија, прихваћено је да су они веома значајне огледне животиње за изучавање атеросклерозе [27]. Резус (*Rhesus*) мајмуни најчешће се користе за испитивање ефеката лекова на дијетом изазвану хиперхолестеролемију [28–32]. Циномоглус (*Cynomolgus*) мајмуни користе се за испитивање односа имуног одговора и атерогенезе, као и за проучавање утицаја пола на атерогенезу [33–35]. Међутим, при употреби ових огледних животиња у литератури се указује и на један ограничавајући фактор: уводни период за почетак болести код примата веома је кратак, док код човека, када се болест спонтано развија, почетак болести пролонгиран је и не наступа тако брзо [10]. Из тих разлога, као и због њихове скупоће и тешког набављања и одржавања, мајмуни се данас мало користе као огледне животиње за изучавање атеросклерозе.

Због сложених и бројних механизма који су укључени у настанак и развој атеросклерозе, тешко је сагледати и разумети све аспекте ове болести. Правилан избор огледне животиње при проучавању различитих аспеката атеросклерозе може да пружи драгоцену помоћ у даљим истраживањима ове појаве.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ignatowsky A. Influence of animal food on the organism of rabbits. Invest Imper Voenomed Acad St. Petersburg 1908;16:154-73.
- Vesselinovitch D. Animal models in the study of atherosclerosis. Arch Pathol Lab Med 1988;112:1011-7.
- Kritchevsky D. Laboratory models for atherosclerosis. Adv Drug Res 1994;19:41-53.
- Roberts J, Straus S. Comparative atherosclerosis: the morphology of spontaneous and induced atherosclerotic lesions in animals and its relation to human disease. Harper and Row, New York 1995.
- Wissler R, Vesselinovitch D. The development and use of animal models in atherosclerotic research. In: Gallo L. (ed.) Cardiovascular Disease 1986. Plenum Press, New York 1987;337-57.
- Mersmann J. Lipid metabolism in swine. In: Swine in Cardiovascular Research. Vol. I, Stanton C and Mersmann J. (eds.) 1990; CRC Press, Boca Rator.
- Lee T, Kim N, Thomas A. Atherosclerosis in Swine. Chp 2 in: Swine in Cardiovascular Research. Vol. II, Stanton C and Mersmann J. (eds.) 1990; CRC Press, Boca Rator.
- Szitary P, Hanzlova J, Poledne R. Influence of intrauterine under nutrition on the development of hypercholesterolemia in an animal model. Physiol Res 2000; 49(6):721-4.
- Imaizumi K, Adan Y, Shibata K. Role of dietary lipids in atherosclerosis in experimental animals. Biofactors 2000;13(1-4): 25-8.
- Gross DR. Animal models in cardiovascular research. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London 1994;463-74.
- Schwartz S. A protective player in the vascular response to injury. Nat Med. 2001;7(6):656-7.
- Zubkova S, Varakina N, Mikhailik L, Bobkova A, Maksimov E. The combined action of infrared radiation and permanent and alternating magnetic fields in experimental atherosclerosis. Vopr-Kurortol-Fizioter-Lech-Fiz-Kult 1998;4:31-6.
- Mahley W. Atherogenic hyperlipoproteinaemia. The cellular and molecular biology of plasma lipoproteins altered by dietary fat and cholesterol. Med Clin North Am 1992;66:375-402.
- Kojić Z. Kaptopril i eksperimentalna ateroskleroza. Zadužbina Andrejević, Beograd, 2002;95 str, ISBN 86-7244-268-7.
- Helft G, Fuster V, Fayad Z, Zaman A, Cordi R, Fallon J, Badimon J. Progression and regression of atherosclerotic lesions: monitoring with serial noninvasive magnetic resonance imaging. Circulation 2002;105(8):993-8.
- Kritchevsky D et al. Experimental atherosclerosis in rabbits fed cholesterol-free diets: Comparison of peanut, corn, butter and coconut oils. Exp Mol Pathol 1996;24:375-91.
- Havel R. Concentration and composition of lipoproteins in blood plasma of the WHHR: An animal model of human familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1992;34:467-74.
- Brewer BH. Transgenic and animal models: Application to the analysis of lipoprotein metabolism, gene therapy and atherosclerosis. Plenary lecture at 66th Congress of the European atherosclerosis Society, Florence (Italy) July 14-17. 1996, Abstract book p1.
- Dorđević-Bošnjaković G. Tkivno disanje u uslovima eksperimentalne ateroskleroze. Magistarski rad. Medicinski fakultet Beograd, 1974.
- Velkovski S, Mazić S, Nešić D, Igrački I, Milošević V, Starčević V. Increased platelet aggregability following an atherogenic diet in rabbits. Acta Veterinaria (Beograd) 2002; 52(1):11-18.
- Bernini F, Calabresi L, Scurati N, Canavesi M, Franceschini G. ApoA-I Milano enhances efflux of cellular cholesterol to reconstituted HDL disc. 66th Congress of the European atherosclerosis Society, Florence (Italy) July 14-17.1996, Abstract book p41.
- Malinow R. Experimental models for atherosclerosis regression. Atherosclerosis 1993;47:105-18.
- Patel J et al. Effect of valium (Diazepam) on experimental atherosclerosis in roosters. Artery 1982;10:237-49.
- Griggs R et al. Susceptibility to atherosclerosis in aortas and coronary arteries with von Willebrand s disease. Am J Pathol 1991;102:137-45.
- Andre P, Bal dit Ollier C, Bonneau M, Pignaud G, Hainaud P. Which experimental model to choose to study arterial thrombosis and evaluate potentially useful therapeutics? Haemostasis 1996; Suppl 4:55-69.
- Vesselinovitch D. et al. The effect of various diets on atherogenesis in rhesus monkeys. Atherosclerosis 1990;28:198-207.
- Blaton V, Peeters H. The nonhuman primates as a model for studying human atherosclerosis: Studies on the chimpanzee, the baboon and the rhesus macacus. In: Atherosclerosis Drug Discovery, Day C.E. (Ed.) 1990; Plenum Press, New York, 33-64.
- Sharma N. Effect of antioxidant vitamin E as a protective factor in experimental atherosclerosis in rhesus monkeys. Ann Nut Met 1999;43(3):181-90.
- Karas R. Animal models of the cardiovascular effects of exogenous hormones. Am J Cardiol 2002; 90(1A):22F-25F.
- Kaplan R, Manuck B, Antony M, Clarkson T. Premenopausal social status and hormone exposure predict postmenopausal atherosclerosis in female monkeys. Obstet Gynecol 2002;99(3):381-8.
- Hathaway C, Heistad D, Piegers D, Miller F. Regression of atherosclerosis in monkeys reduces vascular super oxide levels. Circ Res 2002; 90(3):277-83.
- Williams J, Hall J, Antony M, Register T, Reis S. A comparison of tibolone and hormone replacement therapy on coronary artery and myocardial function in ovariectomized atherosclerotic monkeys. Menopause 2002;9(1):41-51.
- Edwards J, Rudell L, Terry J, Kemnitz J, Weindrich R, Zccaro D, Cefalu W. Caloric restriction lowers plasma lipoprotein (a) in male but not in female rhesus monkeys. Exp Gerontol 2001;36(8): 1413-8.
- Burkly L. CD 40 pathway blockade as an approach to immunotherapy. Adv Exp Med Biol 2001;489:135-52.
- Pennathur S, Wagner J, Leeuwenburgh C, Litwak K, Heinecke J. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. J Clin Invest 2001;107(7):853-60.

## ANIMAL MODELS OF ATHEROSCLEROSIS: A REVIEW

Zvezdana Ž. KOJIĆ

Department of Physiology, School of Medicine, Belgrade

When selecting an animal species for atherosclerosis research, the most important issue is matching the model to the experiment. In choosing the atherosclerosis model there is a wide variety of choices. Genetic hyperlipidemic disorders are best studied in Watanabe rabbits and in transgenic (knockout or overexpressed) mice. Interaction between clotting disorders and atherosclerosis can be evaluated in von Willebrand's disease swine. If hypo- or hyper-responsiveness to atherogenic stimuli is to be investigated, one should consider the pigeons. Interactions between atherosclerosis and hypertension can be studied in rabbits and monkeys. *Macaca nigra* has proven to be very valuable in studies concerning the interactions between athero-

sclerosis and diabetes. Using suitable manipulation and other advantages, rabbits will yield significant insight into specific aspects of hypercholesterolemic effects and atherosclerosis.

*Key words:* atherosclerosis, experimental animal, transgenic model.

Zvezdana Ž. KOJIĆ  
Institut za fiziologiju Medicinskog fakulteta  
Višegradska 26/II, 11000 Beograd  
Tel: 011 36 11 325; faks: 011 36 11 185  
E-mail: zvezdana@yubc.net

---

\* Рукопис је достављен Уредништву 17. 9. 2002. године.

## ЕПОПРОСТЕНОЛ У ТЕРАПИЈИ ПОРТНОПЛУЋНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

Ђорђе ЂУЛАФИЋ<sup>1</sup>, Виолета ЂУЛАФИЋ-ВОЈИНОВИЋ<sup>2</sup>, Рада ЈЕШИЋ<sup>1</sup>

1. Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд;

2. Завод за здравствену заштиту запослених Железничко-транспортног предузећа, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** Примарну или нехемодинамску плућну хипертензију карактерише повишен плућни артеријски притисак већи од 25 mmHg и нормалан плућни капиларни притисак мањи од 15 mmHg. Примарна плућна хипертензија ретка је компликација портне хипертензије, која значајно повећава оперативни морбидитет и морталитет а није реверзибилна после трансплантације јетре. Клиничке манифестације плућне хипертензије по правилу су маскиране компликацијама портне хипертензије. Симптоми хроничног плућног срца, као што су периферни едеми и асцитес, обично се приписују инсуфицијенцији јетре и/или портној хипертензији. Клинички значај портноплућне хипертензије произилази из чињенице да је код тих пацијената непосредни узрок смрти најчешће инсуфицијенција десног срца. Већина аутора се слаже да је катетеризација десног срца најваљиднија за дијагнозу портноплућне хипертензије. Доплер (*Doppler*) ехокардиографија представља сасвим валидну неинвазивну дијагностичку методу, нарочито за пацијенте са екстензивним спонтаним и хируршким портносистемским колатералама, који припадају високоризичној групи. Епопростенол (простациклин) примењен у континуираној инфузији смањује агрегациону способност тромбоцита и доводи до снажне плућне и системске вазодилатације. Потврђен је добар хемодинамски učinak ове супстанце код пацијената са примарном плућном хипертензијом. У неколико саопштења се наводи да је дуготрајна, континуирана примена епопростенола у дози од 10 до 28 ng/kg/min значајно смањивала плућни васкуларни притисак и плућну васкуларну резистенцију. Портноплућна хипертензија представљала је апсолутну контраиндикацију за трансплантацију јетре. Велики клинички значај епопростенола огледа се у чињеници да се са побољшањем плућне хемодинамике ствара предуслов за извођење трансплантације јетре код пацијената са портноплућном хипертензијом.

*Кључне речи:* портноплућна хипертензија, епопростенол.

### УВОД

Промене на плућним крвним судовима пацијената са хроничним обољењем јетре и портном хипертензијом могу довести до различитих клиничких ентитета, хепатопулмоналног синдрома или портноплућне хипертензије. Патофизиолошки профил плућних васкуларних промена детерминисан је дисбалансом између вазоконстрикторних и вазодилаторних супстанци. Уколико у хепатичкој инсуфицијенцији доминирају вазодилатори, постоји могућност за развој хепатопулмоналног синдрома. Међутим, уколико су доминантни вазоконстриктори, ствара се услов за васкуларну пролиферацију са последичном портноплућном хипертензијом [1].

Примарну или нехемодинамску плућну хипертензију карактерише повишен плућни артеријски притисак већи од 25 mmHg и нормалан плућни капиларни притисак мањи од 15 mmHg.

Примарна плућна хипертензија ретка је компликација портне хипертензије, која није реверзибилна после трансплантације јетре. Значајно повећава оперативни морбидитет и морталитет, због чега представља контраиндикацију за трансплантацију. Мада се о овој удружености и даље расправља, данас већина аутора сматра да портна хипертензија, без обзира на узрок, може довести до плућне хипертензије [2, 3].

### Преваленција

Први опис портноплућне хипертензије датира из 1951. године, кад су Манц (*Mantz*) и Крејц (*Craige*) доказали плућну хипертензију код пацијента с тром-

бозом портне вене и спонтаним портносистемским шантовима [4]. О развоју ове компликације реферишу и други аутори, али саопштења појединачних случајева нису била довољна да одговоре на питање да ли је удруженост портне хипертензије са плућном хипертензијом узрочно-последична или коинцидентна.

Лебрек (*Lebrek*) и сарадници [5] 1979. године објављују резултате прве велике клиничке студије којом је обухваћено 2.000 пацијената с портном хипертензијом. Плућна хипертензија доказана је код пет оболелих, што чини преваленцију од 0,25%. Аутори сматрају да је преваленција већа због тога што се плућна хипертензија понекад не препозна, а неки пацијенти са цирозом јетре временом развијају плућну хипертензију.

Ритнер (*Rüttner*) и сарадници [6] 1980. године саопштавају резултате аутопсијске студије спроведене у периоду од 1970. до 1977. године. Од 11.998 преминулих болесника аутопсијом је доказано да је цирозу јетре имало 765 (6,3%). Два обдуцирана случаја имала су цирозу удружену с плексогеном плућном артериопатијом, што чини преваленцију од 0,26%.

Велику петнаестогодишњу клиничку студију са 2.459 пацијената код којих је биопсијом доказана цироза јетре објавили су Мекдонел (*McDonnell*) и сарадници [7] 1983. године. Истовремена појава цирозе и плућне хипертензије дијагностикована је код 15 пацијената, што чини преваленцију од 0,61%. Исти аутори наводе и резултате аутопсијске студије из периода 1944-1981. године. Обдукцијом 1.241 особе умрле од цирозе јетре плућна хипертензија уочена је код девет, што чини преваленцију од 0,73%.

### Патогенеза

Патогенеза плућне хипертензије као компликације портне хипертензије није довољно позната. Сматра се да шантирање портне венске крви у доњу или горњу шупљу вену игра важну улогу у развоју плућне хипертензије. Хируршки портносистемски шантови који резултирају потпуном деривацијом портне венске крви у доњу шупљу вену значајно повећавају ризик настанка плућне хипертензије. Хипотеза је нашла потврду у радовима Лебрека и сарадника 1979. године и Локарта (*Lockhart*) 1985. године, који су доказали знатно већу учесталост плућне хипертензије код пацијената са хируршким портносистемским шантом. Данас је опште прихваћено мишљење да пацијенти са овим анастомозама припадају високоризичној групи за развој плућне хипертензије [5, 8].

Неки аутори наводе да су рекурентне микроемболизације плућних артерија главни патогенезни механизам у развоју плућне хипертензије [4, 9]. Микроемболуси из портног венског слива проласком кроз портноплућне анастомозе оштећују плућне васкуларне структуре и доводе до плућне хипертензије. Теорија не може објаснити велики број случајева где тромби нису пронађени ни у портној, ни у системској венској циркулацији. Изнад места плексогене лезије може се развити тромбоза артерије, која у појединим случајевима ствара дилему да ли се ради о секундарној тромбози или о примарном тромбоемболизму [10].

Вагенворт (*Wagenwoort*) сматра да вазоконстрикција малих плућних артерија представља иницијални узрок плућне хипертензије у цирози јетре и/или портној хипертензији. Вазоконстрикторне и токсичне супстанце из спланхничке регије избегавају хепатички клиренс и пролазе кроз портносистемске колатерале. Ове супстанце оштећују ендотел малих плућних артерија, узрокују пораст плућног васкуларног отпора и погодују развоју тромбозе *in situ* [6, 11].

У експерименталним радовима установљено је да екстракти који садрже пироллизидинске алкалоиде могу узроковати плућне васкуларне лезије. Описи ја-трогене плућне хипертензије, настале после примене оралног хипогликемика бигванид фенформина (*bi-*

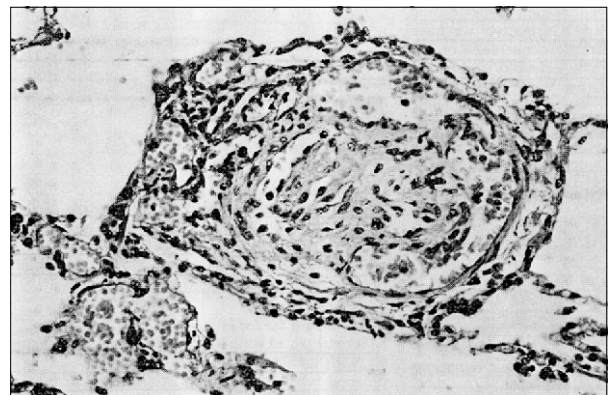
*gvanid phenformin*), супресора апетита аминорекса (*aminorex*; 2-amino-5-phenyloxazolin) и фенилфурами-на (*fenilfuramin*) такође потврђују ову хипотезу [12].

Развој плућне хипертензије у портној хипертензији није увек условљен постојањем цирозе јетре. Плућна хипертензија дијагностикована је и код пацијената који су имали урођену или стечену опструкцију портне вене уз нормалан хистолошки налаз јетре [13] (Табела 1).

### Патоанатомске промене

Патоанатомске промене плућних артерија и артериола у примарној плућној хипертензији испољавају се у виду плексогене плућне артериопатије [10].

Иницијалну лезију представља пролиферација ендотелних ћелија плућних артерија због чега настаје сужење лумена и концентрична фиброза интима. Унутар суженог лумена формирају се многобројни анастомотични канали. Настала структура изгледом подсећа на гломерул (*glomerulus-like structure*) и често се назива гломоид. Промене у интими праћене су хипертрофијом медије и ћелијском инфилтрацијом артеријског зида. На крају се развија некротизујући артеритис са фибриноидном некрозом медије. Плексогена плућна артериопатија карактеристична је за примарну плућну хипертензију, али се налази и у неким стањима плућне хипертензије познатог узрока (урођене срчане мане са лево-десним шантом, рекурентне плућне емболије и шистозомијаза плућа) [10, 11] (Слика 1).



СЛИКА 1. Мала плућна артерија са плексиформном лезијом.

### Клиничке манифестације

Обољење јетре и/или портна хипертензија обично претходе симптомима плућне хипертензије. Клиничке манифестације плућне хипертензије по правили маскиране су компликацијама портне хипертензије. Симптоми хроничног плућног срца, као што су периферни едеми и асцитес, обично се приписују инсуфицијенцији јетре и/или портној хипертензији. Велики клинички значај портноплућне хипертензије произилази из чињенице да је код тих пацијената непосредни узрок смрти најчешће инсуфицијенција десног срца [5, 8].

ТАБЕЛА 1. Удруженост плућне хипертензије са цирозом јетре и/или портном хипертензијом – анализа 34 случаја.

| ЦИРОЗА ЈЕТРЕ                       |    |
|------------------------------------|----|
| непознате етиологије               | 11 |
| алкохолна                          | 6  |
| постхепатитисна                    | 3  |
| аутоимуна                          | 2  |
| хемосидероза                       | 2  |
| примарна билијарна цироза          | 1  |
| посттрансфузиона                   | 1  |
| екстрахепатична билијарна атрезија | 1  |
| саркоидоза                         | 1  |
| УКУПНО                             | 28 |
| ОПСТРУКЦИЈА ПОРТНЕ ВЕНЕ            |    |
| конгенитална                       | 5  |
| стечена                            | 1  |
| УКУПНО                             | 6  |

Управо због оваквих сазнања намеће се потреба за раном дијагностиком плућне хипертензије. Већина аутора се слаже да је катетеризација десног срца најваљиднија за дијагнозу портноплућне хипертензије. Сасвим поуздани хемодинамски параметри подразумевају да је средњи притисак у артерији пулмоналис већи од 25 mmHg а плућни капиларни притисак мањи од 15 mmHg [14, 15]. Међутим, овај инвазивни поступак не може се спровести код свих пацијената, отуда је велика заинтересованост за примену Доплер ехокардиографије. Пацијентима са екстензивним спонтаним и хируршким портносистемским колатералама, који припадају високоризичној групи, индикована је Доплер ехокардиографија као метода избора [16].

У студији Алуете (*Auletta*) и сарадника [17] из 2000. године испитивана су 83 пацијента са цирозом јетре и портном хипертензијом класификованих по Чајлд-Пу (*Child-Pugh*) скору. Мерењем трикуспидалне регургитације, трансторакалном ехокардиографијом процењиван је плућни артеријски систолни притисак. Плућна хипертензија потврђена је у високој преваленцији од 20%. Пацијенти са израженијом портном хипертензијом и Чајлд (*Child*) C стадијумом цирозе јетре имали су већу учесталост плућне хипертензије у односу на пацијенте са инципијентном портном хипертензијом и Чајлд А стадијумом болести.

Валеријано (*Valeriano*) и сарадници [18] испитивали су 2000. године срчану функцију код пацијената са обољењем јетре методом дводимензионе Доплер ехокардиографије. Студијом је обухваћено 20 пацијената са цирозом јетре без асцитеса, 20 пацијената са цирозом јетре и асцитесом и 10 здравих испитаника. У односу на контролну групу, пацијенти са цирозом јетре имали су знатно веће дијаметре леве преткоморе, десне преткоморе и десне срчане коморе. Пацијенти са асцитесом имали су благо повећан плућни артеријски систолни притисак ( $20 \pm 2,8$  mmHg), наспрот пацијентима без асцитеса ( $16 \pm 2,8$  mmHg) и контролној групи ( $15 \pm 4,5$  mmHg). Аутори истичу да су дијастолна дисфункција и плућна хипертензија компликације које треба очекивати нарочито код пацијената са цирозом јетре и асцитесом.

Епопростенол (простациклин) примењен у континуираној инфузији смањује агрегациону способност тромбоцита и доводи до снажне плућне и системске вазодилатације. Потврђен је добар хемодинамски учинак ове супстанце код пацијената са примарном плућном хипертензијом [19].

Кјуо (*Kuo*) и сарадници [20] описују четири пацијента са портноплућном хипертензијом код којих је епопростенол довео до значајног хемодинамског побољшања. Лек је примењиван од седам до 19 месеци путем континуиране инфузије, у дози од 10 до 28 ng/kg/min.

Плоткин (*Plotkin*) и сарадници [21] описују пацијенткињу стару 47 година, са узнапредовалом цирозом јетре и портноплућном хипертензијом, код које је након лечења са епопростенолом извршена ус-

пешна трансплантација јетре. Континуирана инфузиона примена епопростенола у периоду од четири месеца довела је до смањења средњег притиска у артерији пулмоналис са 47 mmHg на 26 mmHg и пораста минутног волумена срца са 4,6 l/min на 6,6 l/min. Након побољшања хемодинамских параметара извршена је трансплантација јетре.

У студији Кровке (*Krowka*) и сарадника [22] катетеризацијом десног срца мерени су акутни плућни хемодинамски ефекти током интравенске примене епопростенола код 15 пацијената са портноплућном хипертензијом (притисак у плућној артерији 35 mmHg). Регистровано је значајно смањење плућне васкуларне резистенције ( $-34 \pm 18\%$ ) и плућног артеријског притиска ( $-16 \pm 10\%$ ) уз пораст минутног волумена срца ( $21 \pm 18\%$ ). Континуирана терапија епопростенолом настављена је код 10 пацијената и довела је до доброг хемодинамског одговора са великим снижењем плућне васкуларне резистенције ( $-47\% \pm 12\%$ ). Успешна трансплантација јетре спроведена је код једног пацијента из ове студије.

Недовољно је познато колико дуготрајна примена епопростенола утиче на функцију јетре, притисак у портној вени и конценрацију тромбоцита. Претпоставља се да епопростенол повећава портни притисак. Системска вазодилатација повећава минутни волумен срца и спланхнични проток, што доводи до портне венске конгестије и пораста притиска у систему вене порте [22].

Портноплућна хипертензија представљала је апсолутну контраиндикацију за трансплантацију јетре. Велики клинички значај епопростенола огледа се у чињеници да се са побољшањем плућне хемодинамике ствара предуслов за извођење трансплантације јетре код пацијената са портноплућном хипертензијом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Schraufnagel D, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 1-15.
- Cheng EY, Woehlck HJ. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 389-92.
- Prager MC, Caudwell CA, Ascher NL, Roberts JP, Wolfe CL. Pulmonary hypertension associated with liver disease is not reversible after liver transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 375-8.
- Mantz FA, Craige F. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. *Archives of Pathology* 1951; 52: 91-7.
- Lebrech D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 849-56.
- Rüttner JR, Bärtschi JP, Niedermann R, Schneider J. Plexogenic pulmonary arteriopathy and liver cirrhosis. *Thorax* 1980; 35: 133-6.
- McDonnell PJ, Patryce AT, Grover MH. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: Are they related? *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 437-41.
- Lockhart A. Pulmonary arterial hypertension in portal hypertension. *Clinics in Gastroenterology* 1985; 14: 123-8.

9. Sallam M, Watson WC. Pulmonary hypertension due to micro-thromboembolism from splenic and portal veins after portocaval anastomosis. *Br Heart J* 1970; 32: 269-71.
10. Edwards WD, Edwards JE. Clinical primary pulmonary hypertension. Three pathologic types. *Circulation* 1977; 56: 884-8.
11. Wagenwoort CA, Wagenwoort N. Primary pulmonary hypertension. A pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163-84.
12. Douglas JG, Munro JF, Kitchin AH, Muir AL, Proudfoot AT. Pulmonary hypertension and fenilfuramine. *Br Med J* 1981; 283: 881-3.
13. Silver MM, Bohn D, Shawn DH, Shuckett B, Eich G, Rabinovitch M. Association of pulmonary hypertension with congenital portal hypertension in a child. *J Pediatrics* 1992; 120: 321-6.
14. Herve P, Lebre C, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1153-1166.
15. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-33.
16. Ryan T, Petrović O, Dillon J, Feigenbaum H, Conley MJ, Armstrong WF. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 918-24.
17. Auletta M, Oliviero U, asiuolo L, Scherillo G, Antonello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3200-3205.
18. Valeriano V, Funaro S, Lionetti R, Riggio O, Pulcinelli G, Fiore P, Masini A, De Castro S, Merli M. Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3026-3028.
19. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 272-277.
20. Kuo PC, Plotkin JS, Rubin LJ. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 980-986.
21. Plotkin JS, Kuo PC, Rubin LJ, Gaine S, Howell CD, Laurin J, Njoku MJ. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation* 1998; 65: 457-459.
22. Krowka MJ, Frantz RP, Mc Goon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641-648.

## EPOPROSTENOL IN PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION THERAPY

Đorđe ĆULAFIĆ<sup>1</sup>, Violeta ĆULAFIĆ-VOJINOVIĆ<sup>2</sup>, Rada JEŠIĆ<sup>1</sup>

1. Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Railway Health Care Institute, Belgrade

Primary or non-hemodynamic pulmonary hypertension is characterized by the increased pulmonary arterial pressure, higher than 3.32 kPa, and normal pulmonary capillary pressure less than 1.99 kPa. Primary pulmonary hypertension is a rare complication of portal hypertension, which significantly increases surgical morbidity and mortality, and it is not reversible after liver transplantation. As a rule, clinical manifestations of pulmonary hypertension are disguised by complications of portal hypertension. The symptoms of chronic pulmonary heart, such as peripheral edema and ascites, are usually ascribed to liver insufficiency and/or portal hypertension. Clinical significance of portopulmonary hypertension follows from the fact that the failure of the right heart is most commonly the direct cause of death in these patients. The majority of authors concurs that the right heart catheterization is the most valid method for diagnosis of portopulmonary hypertension. Doppler echocardiography represents quite valuable non-invasive diagnostic method, especially in patients with extensive spontaneous and surgical porto-systemic collaterals, rendering the high risk group of cases. Epoprostenol (prostacyclin), administered via continuous infusion, diminishes the platelet aggregation and causes

the intense pulmonary and systemic vasodilatation. Good hemodynamic effect of this substance was verified in patients with primary pulmonary hypertension. Several articles have reported that long-term, continual epoprostenol administration in dose of 10 to 28 ng/kg/min. has significantly reduced pulmonary vascular pressure and pulmonary vascular resistance. Portopulmonary hypertension represented the absolute contraindication for liver transplantation. Huge clinical significance of epoprostenol reflects in the fact that, along with the improvement of pulmonary hemodynamics, it provides the prerequisite for liver transplantation in patients with portopulmonary hypertension.

*Key words:* portopulmonary hypertension, epoprostenol.

Đorđe ĆULAFIĆ  
Mirijeovski venac 49, 11160 Beograd  
Tel: 011 342 8020  
E-mail: dculafic@eunet.yu

\* Рукопис је достављен Уредништву 7. 11. 2002. године.

## АУТОИМУНИ ПРОЦЕСИ У БОЛЕСТИМА ШТИТАСТЕ ЖЛЕЗДЕ

Милица НЕШОВИЋ<sup>1</sup>, Нада КОСТИЋ<sup>2</sup>, Маја М. МИЛОШЕВИЋ<sup>2</sup>, Светлана ЈЕЛИЋ<sup>2</sup>

1. Клиника „Милош”, Београд; 2. КБЦ „Др Драгиша Мишовић”, Београд

**КРАТАК САДРЖАЈ:** У ревијалном приказу су изнета досадашња знања везана за аутоимуне догађаје у болестима штитасте жлезде. Приказани су главни антигени, аутоантитела, укључивање хуморалног и целуларног имунитета у најчешћим болестима штитасте жлезде. Упркос многим сазнањима која се свакодневно проширују, још је непознат тачан редослед догађаја и улога спољних чинилаца у генски предиспонираних особа. Идентификација аутоантитела пружа директне доказе о аутоимуном процесу јер су они присутни у највећем броју болесника са Грејвсовом (*Graves*) хипертиреозом и Хашимотовим (*Hashimoto*) тиреоидитисом. Имуноглобулини које стварају плазма ћелије удружени са цитокинима из *CD4 T* лимфоцита ангажују ћелијску аутоимуноу реакцију у овим болестима. Познавање свих догађаја у аутоимуном процесу приближава нас спознаји због чега се ове болести учестало јављају, имају хроничан и рецидиван ток, чешће су код жена и унутар неких породица и истовремено нам омогућавају бољу дијагностику и лечење ових болесника.

*Кључне речи:* аутоимунитет, антиген, аутоантитела.

### УВОД

Једно од најучесталијих стања или болести у ендокринологији су морфолошке или функционе промене штитасте жлезде. Имунолошки поремећаји се бележе како у бенигним обољењима, тако и у малигним туморима тиреоидеје [1]. Ови догађаји могу бити примарни – када се укључују у етиопатогенезу болести штитасте жлезде – или секундарни – епифеномени. Да би се задовољили критеријуми за класификацију аутоимуних болести и укључила одређена обољења тиреоидеје, потребно је присуство аутоантитела и лимфоцита који реагују са сопственим ткивним структурама, лимфоцитна инфилтрација циљног органа, карактеризација нормалних сопствених детерминанти против којих је усмерен аутоимуни процес, могућност да се ови феномени произведу код експерименталних животиња и да се могу лечити имунотерапијом [2]. Тиреоидне болести у чијој основи је измењена имунорегулација имају неке специфичности. Пре свега, често су удружене са другим аутоимуним органспецифичним болестима код исте особе или унутар породице, постоји *HLA* асоцијација, хистолошки налази лимфоцитне инфилтрације тиреоидне жлезде, активације имуног система (*HLA-DR*, *T* лимфоцити) са стварањем аутоантитела и измењеним целуларним имунитетом. Имунолошко укључивање је секундарна појава у обичној и полинодозној струми, Риделовом (*Riedel*) и Де Квервејновом (*De Quervain*) тиреоидитису, као и у ендемским струмама [3]. Међутим, да би се задовољили наведени критеријуми, само одређене болести се могу сматрати аутоимуним обољењима тиреоидеје (Табела 1). Етиопатогенеза аутоимуних болести тиреоидеје (АБТ) је мултифакторијална и још недовољно позната. Уопштено речено, у питању је поремећај имунолошке хомеостазе изазване спољним инзултом (инфекција, исхрана, траума, пушење, лекови, стрес) у особа са генетском предиспозицијом [4]. Генетска пријемчивост се односи на групу гена који припадају *Ir* гену *H2* комплекса, као што

су *HLA*, *Gm*, *T* ћелијски рецептор, комплемент и други генотипови. Вилкин (*Wilkin*) је 1990. године изнео хипотезу да имунолошка реакција резултира у клиничкој манифестацији болести, а представља физиолошки дефанзиван одговор на примарну лезију у тиреоидеји у којој се прекомерно ослобађају антигени код особа које се могу сматрати врло израженим „респондерима” (одређени генотипом), аналогно реакцији организма на страни антиген. Према његовом мишљењу, ове болести се онда не могу сматрати последицом патолошке имунорегулације и нису аутоимуне у својој генези [5]. Иницијални догађај је непознат и контроверзан према многим мишљењима. Претпоставка да је дефектан *T* супресор лимфоцита није доказана јер по излечењу се не налазе измењене *CD8+* *T* ћелије. Даље, *HLA-DR* експресија на тиреоцитима је присутна само у жлезди где постоји акумулација лимфоцита, а и код човека је тешко доказати експресију *MHC* (главни хистокомпатибилни комплекс). Показано је такође да у Енглеској, на пример, постоји пропорционалност инциденције Грејвсове болести са уносом јода приликом исхране (јодни садржај у млеку). Повећани унос јода (преко количине јодираних соли) утиче на појаву антигеничности јодираних тешких партикула тиреоглобулина (*TG*), што се може и експериментално доказати код животиња, где велике дозе јода саме по себи индукују експресију *HLA* класе *II* [6]. У сваком случају, утицај спољне средине је несумњив и на то указује велика разноврсност

ТАБЕЛА 1. Аутоимуне болести штитасте жлезде.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| Грејвсова ( <i>Graves</i> ) болест                                          |
| Аутоимуни тиреоидитис – Хашимотов ( <i>Hashimoto</i> ) хронични тиреоидитис |
| Атрофични (примарни) микседем                                               |
| Постпартални тиреоидитис                                                    |
| Фиброзни тиреоидитис                                                        |
| Јувенилни тиреоидитис                                                       |
| Фокални тиреоидитис                                                         |
| Безболни тиреоидитис                                                        |

у појављивању болести код различитих особа. Свака особа има базни ниво аутореактивности која се односи на мали број *T* и *B* лимфоцита способних да реагују на сопствене антигене, као и мале концентрације циркулишућих најчешћих аутоантигена и генетски одређених лимфоцита за стварање аутоантитела. Код већине особа се у серуму могу наћи извесне количине полиреактивних антитела које су створиле *CD5 B* ћелије [7]. Ови процеси не представљају патолошку реакцију у нормалним условима. Међутим, код особа са предиспозицијом извесни спољни или унутрашњи чиниоци који још нису откривени покрећу пренаглашени и патолошки аутоимуни процес који доводи до обољења тиреоидеје. Почетак би могао да буде оштећење тиреоидне фоликуларне ћелије, чиме настаје излагање ћелијске површине која представља нормалан или измењен тиреоидни антиген и истовремено експресије класе *II MHC* молекула у нормалних *HLA-DR* негативних особа. Тачна дефиниција генетске предиспозиције још не постоји, тако да је могуће да и негенетски фактори одређују већу склоност ка оболевању од АБТ. Излагањем *HLA-DR* и других молекула (*DP* и *DQ*) класе *II*, тироцит постаје антиген-презентујућа ћелија (*APC*) која ангажује *T* хелпер/индуктор лимфоцита (*Th*) [8]. Други *Th* лимфоцити, макрофаге и дендритичне ћелије око оштећеног тироцита постају такође антиген-презентујуће ћелије [8, 9]. Антигенска презентација резултира у активацији *Th* ћелија, које преко ослобађања лимфокина (интерлеукин 2 – *IL* 2, интерлеукин 1 – *IL* 1, интерферон гама – *IFN* гама, туморски некротизирајући фактор – *TNF* алфа) активирају *T* ћелијске механизме и стимулишу *B* лимфоците за стварање тиреоидних аутоантитела преко клоналне експанзије. Постоји могућност, иако још непотврђена, да је број и функција *Ts* лимфоцита измењена. Међутим, број може бити смањен услед везивања имуних комплекса и повлачења ових лимфоцита из циркулације, а смањена функција секундарна услед наглашеног дискордантног имуног одговора. У присуству лимфокина настаје стимулација активације *T* ћелија и локална *B* ћелијска диференцијација, што показује да се сви имунолошки феномени дешавају локално, у самој жлезди [9, 10]. Исто тако, цитокини могу да наставе оштећење тироцита и експримирају међућелијске адхезивне молекуле (*ICAM* 1), чиме се у аутоимуни циклус укључује комплетан целуларни имунитет. Мононуклеарне ћелије инфилтришу жлезду и праве псеудолимфоцитне герминалне центре, у којима се налазе сензитивисани лимфоцити. Почевши од иницијалног догађаја, долази до успостављања циклуса низа процеса у тиреоидној жлезди, који обухватају тироците, *T* и *B* ћелије, цитокине, лимфокине и аутоантитела [10]. Овај циклус може сам себе да перпетуира без потребе за сталним водичем (иницијалним догађајем) или се успоставља унакрсна реактивност епитопа насталих неспецифичном стимулацијом *T* ћелија. Резултат ових промена је тироцитолитиза, која настаје директно преко *T* лимфоцита (*CD4+*) или дејством

аутоантитела, или преко ћелијског имунитета цитотоксичношћу, односно активацијом комплемента.

### Тиреоидни антитела

До данас је изоловано јакно много тиреоидних антигена, али су само три главна за стварање аутоантитела и ћелијски имуни напад у АБТ, а то су: *TCX* рецептор (*TCX-R*), тиреоидна пероксидаза (*ТПО*) и тироглобулин (*ТГ*).

*TCX* рецептор (*TCX-R*) је примарни антиген у Грејвсовој болести и атрофичном тиреоидитису. Налази се на базалној површини тиреоидних фоликуларних ћелија. Аутоантитела се везују за овај рецептор, и то стимулишућа (*TSAb*) у Грејвсу, а блокирајућа (*TSII*) у атрофичном тиреоидитису, доводећи до хипертиреозе, односно хипотиреозе код болесника. Блокирајућа аутоантитела могу да онемогуће везивање питуитарног *TCX* за рецептор или да после везивања спрече стварање и акумулацију *cAMP* у тироцити. Аутоантитела, остварујући агонистичку или антагонистичку акцију у процесу везивања за *TCX-R*, изгледа да то постижу преко главних епитопа који су различити делови самог *TCX-R*. Тачна локализација епитопа и начин везивања *TCX* хипофизе или аутоантитела су и даље непознати. Постојање субјединица рецептора указује на могућност различитих веза које би имале за последицу различит метаболички промет, биоактивност и деградацију [11]. Постоји могућност да то одређује карбохидратни део ових субјединица. Могућа је и молекуларна мимикрија због постојања везујућих места која су врло слична *TCX-R* на мембранама неких патогена и аутоантитела на неке бактерије (посебно цревне). Тако би долазило до унакрсне реакције везивања антибактеријских антитела за *TCX-R*. Даље перспективе у изучавању *TCX* рецептора требало би да одговоре на садашње дилеме у погледу везивања рецептора са хормоном и стварања рецептор-аутоантителских комплекса. У том правцу већ неки подаци о постојању заједничких аминокиселинских редоследа у *T* лимфоцитним епитопима, *TCX-R* и измењеном *TCX-R* у орбиталним мишићима ће можда решити и везу између болести тиреоидеје, орбитопатије и претибијалног едема.

### Тиреоидна пероксидаза – ТПО

*ТПО* је кључни ензим који катализује јодинацију и реакције спајања у синтези тиреоидних хормона. Везан је за мембрану, има га апијално, где се налазе микровилуси за ослобађање тиреоидних хормона егзоцитозом, као и у цитоплазми тироцита. Највише га има у цитоплазми и зато је изолован од имунопрепознавања, те не може да покрене имуни одговор, али оштећење тироцита га излаже лимфоцитима [11]. Испитивања су показала да се аутоепитопе *ТПО* налазе на његовим аминокиселинским и карбокситерминалним деловима, као и у центру молекуле, што може бити разлог за хетерогеност аутоантитела за *ТПО*.

### Тиреоїлобулин – ТГ

ТГ има два главна и један мањи епитоп на молекули. Он је, у ствари, хаптен за тиреоидне hormone, са којима заједно чини аутоантиген, доводећи до синтезе антитела на тиреоксин. Уопштено се верује да је у АБТ антиген нормалан, али да постоје заједнички епитопи за ТГ и ТПО. Антитела за ТГ могу унакрсно да реагују са ацетилхолинестеразом (AChE) у мишићима орбита у Грејвсовој офталмопатiji. ТГ антитела су нађена у 64% болесника са Грејвсовом хипертиреозом и у 36% болесника са Хашимотовим тиреоидитисом [10, 11].

Испитивање структуре ових антигена није показало битне промене у односу на здраве особе, тако да је њихово антигено укључивање само део аутоимунног процеса који почиње изван ових аутоантигена и наставља се без њиховог директног утицаја променом структуре или функције.

### Антигена презентација

Препознавање антигена као сопствено или страно тело зависи од приказивања антигена *T* и *B* ћелијским рецепторима. Ћелијски тип који може да се антигено прикаже *T* лимфоцитима мора да експримира *HLA* класу *II* антигена, било нормално, било патолошки. Гени кодирани за *MHC* молекуле су одговорни за презентацију антигена. Наиме, *MHC* молекули са антигенима стварају различите комплексе који реагују са *T* ћелијским рецепторима. Тако *Th* (*CD4+*) лимфоцитни *T* рецептор ступа у реакцију са *HLA* класом *II* молекулским комплексима са антигеном, док *T* супресор (*CD8+*) ступа са класом *I* *HLA* молекула у комплексу са антигеном [12]. Неправилна експресија класе *II* антигена на тиреоцитима ставља на располагање ткивно везане сопствене антигене као што су ТГ, ТПО и ТСХ-Р, чиме започиње аутоимунна реакција. Експресија класе *II* антигена је секундарни феномен настао стимулацијом *IFN* гама кога су ослободили *T* лимфоцити који инфилтришу жлезду, па би се пре могло говорити о амплификацији него о започињању аутоимуности.

### Аутоантитела

Тиреоидна аутоантитела имају врло важну улогу у патогенези АБТ. Као и у случају антигена, ћелијских рецептора и ХЛА молекула, гени имају кључну улогу. Најважнија су три антитела, и то она на главне антигене: ТСХ-Р, ТПО и ТГ.

ТСХ рецепторска антитела јесу група аутоантигела способна да ступе у реакцију са ТСХ-Р, дајући веома различите одговоре. Врло су хетерогена и припадају *IgG1* супкласи, што указује на ограничен број клона *B* лимфоцита способних да их синтетишу. У Грејвсовој болести се сматра да је примарно оштећење *B* лимфоцита и то на нивоу имуноглобулинског гена. Ова антитела су олигоклонска или чак моноклонског порекла. У патогенези Грејвсове болести је присуство

антитела са извесним укључивањем *T* лимфоцитне активације преко препознавања извесних епитопа на самом ТСХ-Р. Аутоантитела која се везују за ТСХ-Р су стимулишућа, агонистичка, и доводе до испољавања хипертиреозидизма [10, 12]. Ова аутоантитела могу да прођу плаценту и доведу до пролазне хипертиреозе неонатуса. Поред ових аутоантигела, везивањем за ТСХ-Р може да се испољи њихова антагонистичка акција тако што ће блокирати стимулацију *cAMP* од стране питуитарног ТСХ. Ова блокирајућа ТСХ-Р антитела су присутна у 60% болесника са атрофичним тиреоидитисом. Као и стимулишућа, и ова антитела прелазе плаценту и могу код детета изазвати пролазну хипотиреозу. Лечењем Грејвсове болести, титар антитела опада, а са појавом рецидива поново расте, указујући на то да је Грејвсова хипертиреоза аутоимунна болест и последица хиперпродукције аутоантигела. Поред ових стимулишућих (*TSAb*) и блокирајућих ТСХ-Р (*TBII*) антитела, која директно утичу на функцију штитасте жлезде, постоје и аутоантитела која стимулишу или блокирају раст ћелија ове жлезде. Међутим, не искључује се ни могућност да иста антитела која мењају функцију тиреоидеје утичу и на ћелијски раст само на други начин, неком другом везом за ТСХ-Р [13].

### Аутоантитела за тиреоидну пероксидазу

Ова аутоантитела се налазе у 90% болесника са Грејвсовом болешћу и лимфоцитним тиреоидитисом (Хашимотовим). У аутоимуном хипотиреоидизму заједно са анти ТГ су преобладајућа антитела. ТПО антитела су поликлонална и хетерогена. Унакрсно реагују са другим пероксидазама (мијелопероксидазом и лактопероксидазом), чиме се објашњава задржавање повишених нивоа ових антитела и после тоталне тиреоидектомије. Анти ТПО су углавном *IgG* класа са четири супкласе, међу којима је биолошки најактивнија *IgG2*. Ова аутоантитела не показују било какав ефекат на феталну тиреоидеју иако пролазе плацентну баријеру. Није нађена било каква корелација степена болести и концентрације ових антитела [11–13].

### Тиреоїлобулинска аутоантитела

Код болесника са лимфоцитним тиреоидитисом позитивна су у 60% случајева, а у Грејвсовој болести у само 30%. Анти ТГ су поликлонска и углавном припадају класи *IgG* са четири супкласе (доминантна је супкласа *IgG4*). Тиреоглобулин прелази у циркулацију и може се наћи код здравих особа, као и антитела на ТГ која нису патолошка. ТСХ регулише експресију ТПО на ћелијској површини и повећање нивоа ТГ, и то преко транскрипције мРНК за ова два протеина на нивоу промоторног гена. Ови физиолошки ефекти се мењају под утицајем стимулишућих и блокирајућих ТСХ-Р антитела [14].

У транзитним тиреоидитисима (вирусним) налазе се антитела на тиреоидни колоид. У болестима

тиреоидеје аутоимуне патогенезе могу се наћи многобројна друга аутоантитела, антипаријетална, антиадренална, анти ДНК антитела и сл.

#### Целуларни имуниџетџ у ауџоимуџним болестџима џиреоидеје

Најчешће аутоимуне болести тиреоидеје које су органспецифичне су Грејвсова хипертиреоза и Хашимотов тиреоидитис, које имунохистохемијски показују неоваскуларизацију и изражену инфилтрацију моџоноклеарним ћелијама распоређеним у облику лимфоидних фоликула. Миграцијом из циркулације моџоноклеарне ћелије долазе у тиреоидно ткиво, где остају и реагују са тиреоцитима и екстраћелијским матриксом. Ове рекације су последица експресије *HLA* класе *II* антигена на тиреоцитима и учешћа више медијатора, као што су *T* ћелијски рецептори (*TCR*), *HLA* антигени, адхезивне молекуле и цитокини [15].

Адхезивне молекуле немају само улогу физичког повезивања ћелија, већ учествују у сигналној трансдукцији и процесима активације и пролиферације ћелија. До данас су познате четири суперфамилије адхезивних молекула (Табела 2).

ТАБЕЛА 2. Адхезивни молекули.

|                          |                                             |
|--------------------------|---------------------------------------------|
| I Фамилија интегрина:    | бета 1 интегрин: <i>VLA 1-6</i>             |
|                          | бета 2 интегрин: <i>LFA 1</i>               |
|                          | бета 3 интегрин                             |
| II Имуноглобулин         | <i>ICAM 1, 2, 3; VCAM 1, N-CAM</i>          |
|                          | Фамилија супергена <i>LFA 2, 3</i>          |
| III Фамилија селектина   | <i>L</i> -селектин ( <i>LECAM 1, 2, 3</i> ) |
| IV <i>CD 44</i> фамилија | <i>CD 44</i>                                |

Интеракција *T* ћелија са еџдотелним ћелијама је главна карика у нормалној миграцији лимфоцита и мобилизацији *T* ћелија на место инфламације или ткивног оштећења. Неколико процеса регулише ове реакције, у којима учествују интегрини и цитокини (*IL 1* алфа и бета, *IFN* алфа и гама и *IL 4*). Многи адхезивни молекули у реакцији лимфоцит-еџдотелијум се одвијају преко веза које су специфичне за функцију адхезије и миграцију кроз еџдотелијум [12, 14].

Инфилтрација моџоноклеарним ћелијама је нађена у новоствореним псеудолимфним чворовима у жлезди, где је присутна и неоваскуларизација. Те моџоноклеарне ћелије су углавном *CD4+* и у њиховој околини на капиларним ћелијама је повећана експресија *ICAM 1*, док није нађена на тиреоцитима код здравих особа, нити код оболелих од АБТ. Из фамилије интегрина *VCAM 1* је нађен на дендритичним ћелијама у герминалним центрима псеудолимфних фоликула у тиреоидеји [15]. Ови герминални центри су главно место где се сви имуџолошки догађаји дешавају, укључујући и *B* лимфоцитну матурацију и синтезу антитела. Само ови *B* лимфоцити могу у култури да наставе синтезу *IgG*, анти *TG* и анти *ТПО* јер се фенотипски разликују од *B* лимфоцита здравих особа. Адхезивне молекуле играју важну улогу у формирању ових лимфоцита, као и меморијских *T* и

*B* ћелија у тиреоидеји. Испитивања фенотипских и функционих карактеристика моџоноклеарних ћелија су показала да је дистрибуција *CD4+* у псеудофоликуларним чворовима и у околини нових крвних судова, док је *CD8+* између тиреоидних фоликула. Ове ћелије представљу врло вероватно примарно активисане *T* ћелије које, у поређењу са периферним *T* ћелијама, у циркулацији експримирају повећано адхезивне молекуле. Мањи број моџоцита који подржавају *T* ћелијску пролиферацију, синергистички са *ICAM 1*, *LFA 3*, *INF* гама, *IL 1* и *TNF* доводе до антиген-презентације на тиреоциту [15, 16]. Сами тиреоцити имају малу способност да вежу интратиреоидне *T* ћелије јер не поседују потребне сигнале за активацију ових ћелија и не могу да служе као класична антиген-презентујућа ћелија *in vivo*. Из тих разлога је потребна додатна експресија *HLA* антигена и адхезивних молекула на тиреоциту, како би активисане *T* лимфоците покренули ка аутоимуџном процесу који води у деструкцију тиреоцита преко цитотоксичних *T* ћелија. Екстрацелуларни матрикс тиреоидеје, кога чине фибронектин, неколико типова колагена и гликозаминогликани, имају такође улогу у активацији *T* ћелија и стварању цитокина [16].

Последњих десет година је клонирањем *T* ћелија показано да се само 10% лимфоцита из тиреоидеје оболелих од Грејвсове болести пролиферише и активише у додиру са тиреоцитима или тиреоцитним антигенима. Цитотоксична активност *T* ћелијског клона из тиреоидеје оболелих од Грејвсове болести не показује сличност са Хашимотовим тиреоидитисом. Ово указује на могућност да постоји извџстан број тиреоидних антиген неспецифичних *T* ћелијских популација које инфилтришу тиреоидеју оболелих од АБТ. Значајни су и радови о испитивању везивања *T* ћелија за класу *I* и *II HLA* на површини антиген-презентујућих ћелија, који су показали да *T* ћелијски клони не реагују са доминантним епитопом већ са више њих истовремено [17].

Код особа које су генетски предиспониране за бактеријске или вирусне инфекције, неки спољни чиниоци, лекови или хормони могу да као покретачки механизам започну аутоимуџни процес коме ће се секундарне аутоимуне реакције прикључити да би га понављале и одржавале. Ти, за сада недовољно познати, еџзогени или можда еџдогени чиниоци доводе до прекида контроле у препознавању сопствених антигених структура, што има за последицу брзо ангажовање аутореактивних *T* ћелија [18]. Једна или више *T* ћелијских клона који треба да препознају сопствене антигене започиње аутоимуџни процес. *T* ћелијски клони се повећавају и мигрирају из периферне крви у тиреоидну жлезду. Миграција моџоноклоналних ћелија је под контролом инфламаторних цитокина и адхезивних молекула. Интратиреоидне *T* ћелије могу да ступе у међусобну реакцију са дендритичним (сличним) ћелијама, доводећи до експресије *HLA-DR* антигена. *B* ћелије и екстраћелијски матрикс стимулишу пролиферацију *T* ћелија, стварање цитокина и аутоантитела.

Те интеракције такође регулишу инфламаторни цитокини и адхезивне молекуле. Када започне имуни одговор, надовезује се секундарни имуни процес, који је веома комплексан и пре свега везан за реакцију инфилтрисаних *T* лимфоцита са различитим ткивноспецифичним и неспецифичним антигенима [17, 18]. На овај начин имуне реакције се понављају и одржавају имунолошку активност са стварањем аутоантитела.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Egushi K, Matsuoka N, Nagataki S. Cellular immunity in autoimmune thyroid disease. *Bailliere's Clinic Endocrin Metab*, 1995, 9:71-94.
2. Ludgate M. E. Vassart G. The thyrotropin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody disease. *Bailliere's Clin Endocrin Metab*, 1995, 10:95-113.
3. Barnett PS, McGregor AM. Immunological factors. U: Wheeler MH & Lazarus JH. Disease of the thyroid, Chapman & Hall Medical, 1994, 85-103.
4. Ledent C, Parma J, Dumont J et al. Molecular genetics of thyroid diseases. *Eu J Endocrinology*, 1994, 130:8-15.
5. Utiger RD. The thyroid: Physiology, thyrotoxicosis, hypothyroidism, and the painful thyroid. U: Felig & Baxter: Endocrinology and Metabolism. McGraw Hill, 1996, 435-551.
6. Volpe R. Graves' Disease. U: Burrow, Oppenheimer, Volpe (Eds). Thyroid function & disease. Saunders Company, 1990, 214-260.
7. Tonacchera M, Van Sande J, Parma J et al. TSH receptor and disease. *Clin Endocrin* 1996, 14:621-635.
8. Stephen CL, Gough MD, FRCP. The genetic of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29:255-266.
9. Badenshoop K, Walfish PG, Rau H et al. Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA DQA1 and HLA DQB1) are shared in endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80:2112-2121.
10. McIver B, Morris JC. The pathogenesis of Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998, 27:73-76.
11. Vanderpump PJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of autoimmune thyroid disease. U: Volpe P (ed). Autoimmune Endocrinopathies. Totowa, NJ, Humana Press, 1999, p. 141-142.
12. Phleps E, Wu P, Bretz J, Baker JR. Thyroid cell apoptosis. A new understanding of thyroid autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29:375-388.
13. Rose NR, Burek CL. Autoantibodies to thyroglobulin in health and disease. *Appl Biochem Biotechnol*, 2000, 83:245-251.
14. Koutras DS. Thyroidopathies. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 900:77-88.
15. Nabris D, Ellis M, Ness-Abramof R, et al. Autoimmune thyroid disease and antiphospholipid antibodies. *Am J Hematol*, 2000, 64:73-75.
16. Weetman AP. Medical progress: Graves' disease. *N Eng J Med*, 2000, 343:1236-1248.
17. Ramsden JD. Angiogenesis in the thyroid gland. *J Endocrinol* 2000, 166:475-480.
18. Orgiazzi J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000, 29:233-289.

## AUTO-IMMUNE PROCESSES IN THYROID GLAND DISEASES

Milica NEŠOVIĆ<sup>1</sup>, Nada KOSTIĆ<sup>2</sup>, Maja M. MILOŠEVIĆ<sup>2</sup>, Svetlana JELIĆ<sup>2</sup>

1. Clinic „Miloš“, Belgrade; 2. KBC „Dr Dragiša Mišović“, Belgrade

The previous knowledge related to auto-immune occurrences in thyroid gland disease are described in the review, showing main antigens, auto-antibodies, the inclusion of humoral and cellular immunity in the most frequent thyroid gland diseases. In spite of many learnings, which are broadened every day, the exact sequence of events and roles of external factors in genetically predisposed persons is still unknown. An identification of auto-antibodies gives direct evidence about the auto-immune process, as they are present among the majority of patients with Graves' hyperthyroid and Hashimoto's thyroiditis. Immuno globulins, created by plasma cells, linked with cytokinins from lymphocyte CD4 T, engage the cell auto-immune reaction in these diseases. Being acquainted with all events in the auto-immune process, we can understand better why

these frequent diseases occur, why do they have chronic and recidivous course, why they are more frequent with women and within some families, and why they enable us to make a better diagnosis and treatment of these patients.

*Key words:* auto-immunity, antigen, auto-antibody.

Milica NEŠOVIĆ  
Klinika „Miloš“  
Božidara Adžije 25, 11000 Beograd  
Tel: 011 2431 286  
E-mail: nesmi@afrodita.rcub.bg.ac.yu

## ЛЕКАРИ УТЕМЕЉИВАЧИ ДЕЧЈЕ ПУЛМОЛОГИЈЕ У СРБИЈИ

Владимир ПЕШИЋ, Будимир ПАВЛОВИЋ

Музеј Српског лекарског друштва, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Педијатријска пулмологија је у току последњих педесет година 20. века доживела значајан развој у целом свету, али и у нашој земљи. Проучавајући историјски развој дечје пулмологије у нас, аутори обрађају пажњу на лекаре који су били утемељивачи ове супспецијалистичке дисциплине.

Кључне речи: дечја пулмологија, историја, лекари.

Почетак дечје пулмологије као педијатријске супспецијалности у Србији тешко је одредити. То је био разлог да наша истраживања историјске грађе о раду педијатара у Србији, а посебно у области дечје пулмологије у 19. и 20. веку, започнемо пре свега проучавањем грађе коју нам пружа часопис Српског лекарског друштва (СЛД) „Српски архив за целокупно лекарство” (СА), а делом и неки други извори (сачувани фондови историјског архива Музеја медицине СЛД).

Здравственом заштитом деце се као први специјалиста педијатар у Србији давио др **Платон Папакостопулос** (1864–1915). Педијатрију је специјализирао у Бечу [1]. Папакостопулос је основао прво дечје одељење Опште државне болнице (ОДБ) у Београду.

У периоду од 1897. до 1911. године Папакостопулос је објавио осам стручних радова у „Српском архиву”. Од посебног интереса је његов рад „Терапија шарлаха Мозеровим серумом”, који је реферисао на Првом конгресу српских лекара и природњака, који је од 5. до 7. септембра 1904. године одржан у Београду [2]. Умро је од пегавца на ратној дужности у Ђевђелији 1915. године.

Друго значајно име у српској педијатрији је др **Миленко Матерни** (1875–1929), који је педијатрију специјализирао у Паризу.

Доктор Матерни је био шеф Заразног и Дечјег одељења Опште државне болнице у Београду од 1918. до 1929. године. Оснивач је Секције за дечју медицину СЛД, чији је био председник од 1925. године до краја живота (1929) [3]. Поред бројних стручних радова, 1904. године објавио је књигу „Мајка и одојче”.

Своје стручно искуство преносио је на своје млађе сараднике др Милана Петровића, др Стају Стајића, др Љубомира Вуловића и многе друге.

Примаријус др **Милан Петровић** (1886–1963) био је наследник др Миленка Матерног. Он је један од многоструко заслужних педијатара Србије између два светска рата [4].

Рођен је у Нишу. Медицински факултет завршио је 1909. године у Бечу а педијатрију специјализирао у Бечу и Паризу. Учествовао је у оба балканска рата и у Првом светском рату као трупни лекар. По завршетку рата постављен је за секундарног лекара Дечјег одељења Опште државне болнице у Београду. Истовремено је од 1921. до 1929. године радио у Француско-српском дечјем диспанзеру „Кап млека”. Године 1929, после смрти Матерног, именован је за шефа Дечјег одељења ОДБ. Од 1947. до

1963. године, када је пензионисан, био је шеф Дечјег одељења Градске болнице у Земуну.

Доктор Милан Петровић је објавио велики бој стручних радова у СА и другим нашим и иностраним часописима. Највише је обрађивао теме из области дечје туберкулозе, цревних инфекција, маларије и потхрањености код деце. Године 1924. објављена је његова књига „Исхрана одојчади и мале деце”.

Друштвена активност др Петровића била је такође врло значајна. Он је био десет година уредник часописа „Српски архив”, дуго година члан Управног одбора СЛД, а од 1939. до 1941. и председник Друштва. Он је био и један од оснивача Југословенског друштва за заштиту деце, као и Југословенског педијатријског друштва. Позната је његова ангажованост у програму „Школа на ваздуху”.

Два истакнута сарадника др Милана Петровића били су прим. др Стаја Стајић и прим. др Љубомир Вуловић, који су у периоду између два светска рата, као и у првим деценијама после Другог светског рата дали велики допринос у области дечје пулмологије у Србији.

Примаријус др **Стаја Стајић** (1896–1975) рођен је у Врању, одакле је као гимназиста са српском војском прешао Албанију и учествовао у Првом светском рату [5]. По завршетку рата студирао је медицину на Медицинском факултету у Паризу, где је и дипломирао 1923. године. Специјализирао је педијатрију на Дечјој клиници у Паризу.

У Србију се вратио 1926. године и радио као секундарни лекар на Дечјем одељењу ОДБ у Београду. У току рада напредовао је до шефа Одељења и звања примаријуса. У „Српском архиву” и другим часописима објавио је више од стотину стручних радова, од којих је највећи број из области дечје туберкулозе и болести респираторног система.

По завршетку Другог светског рата био је председник Педијатријске секције СЛД. После истека мандата изабран је за почасног председника. Од 1965. године до одласка у пензију (1972) био је шеф Дечјег одељења Градске болнице у Земуну. У првим годинама после Другог светског рата био је укључен у наставу педијатрије на Медицинском факултету у Београду.

Примаријус др **Љубомир Вуловић** (1896–1970) рођен је у Београду. После завршетка гимназије учествовао је у Првом светском рату. Медицину је студирао у Женеви, где је дипломирао 1921. године. Специјализацију педијатрије обавио је у Бечу на клиници професора Пиркеа [6].

Од 1926. године радио је као асистент на Дечјем одељењу ОДБ у Београду. Од 1936. године постао је шеф

истог одељења. После Другог светског рата био је управник Дечје болнице за туберкулозу „Дедиње”. У периоду од 1947. до 1960. године, када је пензионисан, налазио се на дужности шефа Дечјег одељења Железничке болнице у Београду.

Објавио је велики број стручних радова из области туберкулозе и болести плућа и учествовао на бројним конгресима у земљи и иностранству са темама из дечје пулмологије.

Прва жена педијатар у Србији била је др **Надежда Станојевић** (1887–1978) [7]. Она је после завршене гимназије у Београду 1905. године отишла у тадашњи Петроград (Русија) да студира медицину. После дипломирања 1911. вратила се у Београд, где је добила место на Интерном одељењу ОДБ. У току балканских ратова и Првог светског рата радила је као лекар у војним болницама у Пироту, Ужицу, Ваљеву и Чачку.

Током 1919. и 1920. године специјализирала је педијатрију у Паризу код професора Марфана. По повратку у Београд радила је као лекар специјалиста педијатар у Француско-српском дечјем диспанзеру „Кап млека”. Истовремено је од 1920. године радила у Саветовалишту за мајке, у саставу Акушерске клинике. Поред тога, дуго година била је професор у Бабичкој школи у Београду.

Од стручних радова др Надежде Станојевић треба посебно поменути њену књигу „Нега одојчета”, која је објављена 1923. године, и њен чланак „О вакцинацији по *Calmette*-у на акушерском одељењу Дечје болнице”, објављен у „Српском архиву” 1928. године.



У време пре и у првим деценијама после Другог светског рата у Србији су два истакнута педијатра значајно допринела проучавању болести плућа код деце, а нарочито туберкулозе. То су били проф. др Смиља Костић-Јоксић и проф. др Боривоје Тасовац, наставници са Педијатријске клинике Медицинског факултета у Београду.

Проф. др **Смиља Костић-Јоксић** (1895–1981) је после завршене гимназије у Београду учествовала у балканским ратовима као болничарка добровољац [8]. Студије медицине започела је 1915. године у Лозани (Швајцарска), а наставила у Монпељеу и Стразбуру (Француска). Педијатрију је специјализирала на Дечјој клиници у Стразбуру.

По повратку у Београд 1928. године радила је на Медицинском факултету као асистент, доцент и професор до 1956. године, када је била удаљена са факултета из политичких разлога.

У току свога рада проф. Костић-Јоксић објавила је у нашој и страној литератури више од 120 радова. Она се посебно бавила проучавањем дечје туберкулозе и BCG вакцине као заштите од туберкулозне инфекције. Написала је две публикације које и данас заслужују пажњу. То су: „Заштита калемљењем против туберкулозе” (1948) и „Промене у вези са BCG вакцинацијом” (1950). Проф. Костић-Јоксић се борила за примену BCG вакцинације код деце у Србији у периоду када су коришћење ове вакцине оспоравали многи лекари у свету. За своја научна остварења и добијене резултате у изучавању заштитног деловања BCG вакцине проф. др Смиља Костић-Јоксић је 1962. године одликована француским орденом Легије части.

Као истакнути стручњак и педагог, проф. др Смиља Костић-Јоксић је била члан Педијатријског удружења Француске и почасни члан Пнеумофтизиолошког друштва Југославије.

Професор др **Боривоје Тасовац** (1907–1996) је после завршене гимназије у Крагујевцу отишао на студије медицине у Стразбуру. У овом граду, после дипломирања, завршио је специјализацију из педијатрије на Дечјој клиници код професора Ромера [9].

По повратку у Београд 1940. године радио је на Дечјој клиници Медицинског факултета као асистент, доцент и професор, а од 1960. до одласка у пензију био је на дужности управника те клинике.

Као велики стручњак и педагог, врло је заслужан за едукацију бројних младих лекара и за њихово касније усмеравање у проучавање туберкулозе и вирусних инфекција респираторног система код деце. Његови стручни радови из ове области били су увек запажени на конгресима и симпозијумима у нашој земљи и иностранству.

Поред наведених, дужни смо да поменемо још неке заслужне педијатре који су се бавили дечјом пулмологијом. То су: проф. др Матија Амброжић и проф. др Миливоје Сарван из Београда, прим. др Ђура Јовановић и прим. др Мара Огњановић из Новог Сада, проф. др Боривоје Ћосић из Ниша. Такође би требало споменути прим. др Боривоја Ђорђевића, пнеумофтизиолога из Београда, који се бавио туберкулозом код адолесцената. Он је 1950. године објавио књигу „Туберкулозна примоинфекција”.

У овом историјском прегледу свакако треба поменути и име др **Катарине Стјуард-Мекфејл** (1881–1974), која је као млад лекар из Шкотске дошла у Србију 1914. године, да би лечила рањенике и болеснике за време Првог светског рата. Докторка Мекфејл је и после завршетка рата остала у Србији, са повременим прекидима, до 1947. године.

Она је 1921. основала Енглеско-српску дечју болницу у Београду, којом је руководила до 1934. године. Ова болница је имала хируршко и интерно одељење, а у њој су лечена и деца оболела од туберкулозе и плућних болести. Поред тога, Мекфејлова је формирала „опоравилиште” на Топчидеру и на мору за децу реконвалесценте од ових болести, као и за изолацију деце из туберкулозних породица.

Др Стјуард-Мекфејл је 1934. године „изабрала и купила земљиште на падинама Дунава у Сремској Каменици” на којем је изградила болницу за остео-арткуларну туберкулозу. Ту је и сама радила до почетка рата 1941. године, када је отишла у Енглеску. По завршетку рата, од 1945. до 1947. године поново је радила у овој болници.

За велику хуманост и изузетно пожртвован рад у току Првог светског рата и послератном периоду у Србији др Мекфејлова је у више махова одликована Орденом Св. Саве V, IV и III степена. Исто тако, изабрана је за доживотног почасног председника Црвеног крста Југославије и почасног члана Српског лекарског друштва [10].



Пре педесет година дечја туберкулоза је била један од главних проблема у дечјој пулмологији, како са епидемиолошког, тако и са дијагностичког и терапијског становишта.

О туберкулози код деце први пут је објављен чланак у СА 1909. године. То је био приказ рада проф. др Хамбургера, који је написао др Д. Антић [11]. У овом чланку наводи се да је у Бечу међу умрлом децом обдукцијом доказано да је 40% њих умрло од туберкулозе. Овај проценат био је мањи код млађе деце – 15% до годину дана, а знатно већи код деце од 11 до 14 година старости. Износио је 70% од укупног броја умрле деце тог узраста.

Испитивање туберкулинске алергије Пиркетовим (*Pirquet*) тестом код деце у Бечу показао је да је туберкулинска проба била позитивна код одојчади у 2%, а код деце у 14. години 94%. То значи да су скоро сва деца у овом узрасту била инфицирана туберкулозом. Иако нема података о стању туберкулозе код деце у Србији у том времену, врло је вероватно да је ситуација била слична као у Бечу.

Први Југословенски противтуберкулозни конгрес одржан је априла месеца 1934. године у Љубљани [12].

Исте године на Бледу одржан је и Први конгрес Југословенског педијатријског друштва. Поводом овог конгреса у СА је 1935. године [13] објављен чланак аутора др Т. Мигилчког из Лођа (Пољска) под насловом „Педијатрија као посебна специјалност”. Аутор овог текста детаљно образлаже значај ове специјалности – тада најмлађе у медицинској науци – указујући на особености физиологије и патологије у дечјем узрасту и разлике у односу на адолтно доба.

Прва публикација о хроничној плућној болести код деце објављена је у СА 1930. године [14]. То је предавање проф. др Леонарда Финдлеја (*Findlay*) из Глазгова (Шкотска) које је одржао на Трећој ванредној седници Секције за дечју медицину СЛД 10. октобра 1929. године. У овом чланку аутор говори о болестима које чине клинички ентитет „хронична плућна болест код деце”. У оном времену то су били туберкулоза, бронхијектазије, хронични бронхитис различите етиологије, хронична пнеумонија и апсцес плућа. Поред тога овај аутор је указао и на хронична обољења горњих дисајних путева која могу довести до хроничне плућне болести код деце. Поменути чланак представља први значајни стручни рад у дечјој пулмологији у нашој медицинској литератури.

\*

После Другог светског рата, захваљујући открићу анти-туберкулотика, широкој примени BCG вакцинације и бољој организованости здравствене службе, све успешније се спроводи лечење и превенција дечје туберкулозе у Србији.

Већ 1945. године основана је Специјална дечја болница за туберкулозу „Дедиње” у Београду. Поред ове установе постојало је и Дечје одељење Фтизиолошке клинике Медицинског факултета у Београду, које је касније постало Институт за туберкулозу Србије (прим. др Љубица Вучковић, проф. др Душанка Жегарац), а 1962. основано је Дечје одељење на Институту за туберкулозу ВМА (доц. др Косана Николић).

Дечја болница за туберкулозу „Дедиње” располагала је са 150 постеља, развијеном амбулантном службом, лабораторијом и осталим пратећим службама. Овом установом у првим деценијама после Другог светског рата

руководила је прим. др **Бојана Рокнић** (1900–1976). Детаљнији подаци о раду и резултатима ове болнице могу се наћи у часопису „Дечја пулмологија” (бр. 3, 1995) који је посвећен педесетогодишњици рада те болнице [15].

Са побољшањем епидемиолошке ситуације дечје туберкулозе у Србији, смањивала се потреба за постелама за ове болеснике, а повећавала потреба за дијагностиком, лечењем и рехабилитацијом деце са неспецифичним обољењима плућа (астма, рецидивни бронхитис, цистична фиброза и друго). Због тога је у периоду између 1960. и 1970. године дошло до трансформације Специјалне болнице за туберкулозу у Специјалну болницу за плућне болести и туберкулозу.

Имајући у виду број лекара који су дуже или краће време радили у овој установи (око 50), као и број лекара који су били на едукацији из дечје пулмологије у овој установи (око 100), Дечја болница на Дедињу постала је стожер дечје пулмологије не само за лекаре у Србији, већ и за лекаре из читаве Југославије.

Први стручни састанак посвећен хроничним бронхо-пулмоналним обољењима код деце са међународним учешћем (лекари из Белгије, Холандије, бивше Чехословачке) одржан је 1973. године у Београду. Зборник радова са овог састанка објављен је у издању „Галеника – Документи” (Београд 1973) [16].

После овог састанка у Специјалној дечјој болници за плућне болести и туберкулозу „Дедиње” настављено је са редовним одржавањем пролећних састанака дечјих пулмолога Југославије, на којима су третиране различите теме из дечје пулмологије и на којима је редовно учествовало између 150 и 200 педијатара из Југославије, као и дечјих пулмолога из Француске, Пољске, Мађарске, Италије и САД.

За развој дечје пулмологије у Србији у другој половини 20. века велику заслугу имају проф. др **Паскал Николић** и прим. др **Сретен Шићевић**. Проф. Николић је објавио прву књигу из ове области 1969. године под насловом „Пулмологија дечјег узраста”, а прим. Шићевић је написао врло запажен уџбеник „Плућне болести код деце”, који је објављен 1976. године. Прим. др Драгица Драгачевац је објавила 1982. године монографију „Физикална терапија плућних болести код деце”. Књига „Фармакотерапија у дечјој пулмологији”, у чијем уредништву су В. Пешић, В. Варагић, М. Простран и Н. Рончевић, објављена је 2000. године. Године 1993. почело је публиковање часописа „Дечја пулмологија”, који уређује прим. др З. Живковић.

Поред наведених, у истом периоду су у нашој и странијој литератури штампани и радови многих дечјих пулмолога из Србије. Посебно треба поменути проф. др Војина Башичевића и проф. др Ђорђа Чампрага из Новог Сада, прим. др Јована Савића из Београда, који се бавио испитивањем плућне функције код деце и проучавањем цистичне фиброзе, проф. др Јоксима Мартиновића из Београда и прим. др Светислава Радивојевића из Сокобање.

На крају треба нагласити да је велики број педијатара завршио постдипломске студије из пулмологије на Институту за плућне болести и туберкулозу у организацији Катедре за интерну медицину Медицинског факултета у Београду.

## ЗАКЉУЧАК

Прве кораке у дечјој пулмологији учинили су први српски педијатри др Платон Папакостопулос и др Миленко Матерни, а наставили њихови ученици прим. др Милан Петровић, прим. др Стаја Стајић и прим. др Љубомир Вуловић.

Проф. др Смиља Костић-Јоксић и проф. др Боривоје Тасовац имају значајно место у примени и проучавању ефикасности ВСГ вакцине.

Одмах после Другог светског рата у Београду је основана Специјална болница за туберкулозу и болести плућа „Дедиње“, којом је дуго година руководила прим. др Бојана Рокнић. Ова болница се у периоду 1960–1970. трансформирала у Специјалну дечју болницу за плућне болести и туберкулозу и као једина таква установа у Србији бави се дијагностиком, терапијом и рехабилитацијом плућних болести, пре свега астме, цистичне фиброзе и других хроничних рецидивних бронхопулмоналних обољења код деце.

У новије време дечјом пулмологијом се бави велики број педијатара, не само у Београду, већ и у другим градовима Србије.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dr Platon Papakostopoulos. Spomenica SLD 1972. Beograd 1972, str. 185.

2. Papakostopoulos P. Terapija šarlaha Mozerovim serumom. Prvi kongres srpskih lekara i prirodnjaka, Beograd 1904.
3. Petrović M. Dr Milenko Materni. Srpski arhiv, Beograd 1929, 5, 453–454.
4. Stanojević VI. Dr Milan Petrović. Srpski arhiv, Beograd 1964, 1, 1–3.
5. Stajić Staja. Podaci dobijeni od porodice (dati autoru).
6. Stanojević V. Likovi i dela istaknutih lekara od osnivanja Srpskog lekarskog društva do danas. U: Spomenica SLD 1872–1972, Beograd 1972.
7. Gavrilović V. Dr Nadežda Stanojević, prva žena specijalista pedijatrije u nas. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 1975, 103, 335–340.
8. Stojimirović E. Dr Smilja Kostić-Joksić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu. Medicinski fakultet Beograd 1999, 147–168.
9. Stojimirović E. Prof. dr Borivoje Tasovac, profesor Medicinskog fakulteta. Beograd 1999, 172–173.
10. Stanojević VI, Dragić M. Dr Katarina Stjuard-Mekfild – velika dobrotvorka srpske ratne siročadi, ranjenika i bolesnika. Medicinski pregled, Beograd 1974, 175–183.
11. Antić D. Pregled strane štampe – O tuberkulozi kod dece. Srpski arhiv, Beograd 1909, 9, 336–330.
12. Prvi jugoslovenski protituberkulozni kongres. Srpski arhiv 1934, 3, 221–222.
13. Migilčki T. Pedijatrija kao posebna specijalnost. Srpski arhiv 1935, 4, 305–308.
14. Findlay L. Hronične plućne bolesti kod dece. Srpski arhiv 1930, 2, 113–124.
15. Specijalna dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu KBC „Dr Dragiša Mišović“ Dedinje od 1945. do 1995. godine. Dečja pulmologija, 1995, 3, 121–137.
16. Hronična bronhijalna oboljenja u dece. Zbornik radova: Dokumenta „Galenika“ Beograd 1973 (1–476).

## PHYSICIANS FOUNDERS OF PEDIATRIC PULMOLOGY IN SERBIA

Vladimir PEŠIĆ, Budimir PAVLOVIĆ

Museum of the Serbian Medical Society, Belgrade

Initial steps in the field of pediatric pulmonology in Serbia were made by the first Serbian pediatricians Dr. Platon Papakostopulo (1864–1915) and Dr. Milenko Materni (1875–1929). Later on these steps were continued by Prim Dr. Ljubomir Vulović (1896–1970). Until the discovery of anti-tuberculous, lung tuberculosis was one of the most frequent and most serious diseases among the adults and the children's population. Prof. Dr. Smilja Kostić-Joksić (1895–1981) and Prof. Dr. Borivoje Tasovac (1907–1996) played a preeminent role in the application and efficiency evaluation of BCG vaccines among the Children in Serbia, along with the other chest disease studies.

Immediately after the Second World War, Special Children's Hospital for Tuberculosis was set up, in 1945 in Belgrade. The Hospital had been successfully managed for a long period of time by Prim. Bojana Roknić (1900–1976). From 1960 to 1970 the Hospital was transformed

into Special Children's Hospital for Chest Disease and Tuberculosis and was the only hospital in Serbia dealing with diagnostics, therapy and rehabilitation of children's chest diseases, before all asthma, recurrent bronchitis and other chronic and recurrent bronchopulmonary diseases.

From 1970 until now on the postgraduate course in Pulmology on the Faculty of Medicine, University of Belgrade, graduated over a hundred pediatricians.

*Key words:* pediatric pulmonology, history, doctors.

Vladimir PEŠIĆ  
Maršala Birjuzova 46, 11000 Beograd  
Tel: 011 635 237

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 131

MAY-JUNE 2003

NUMBER 5-6

CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                             |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ARTICLES                                                                                                                                                                                                                    |     |
| Dragan J. Milić, Miljko A. Pejić, Danilo M. Stojiljković, Aleksandar D. Karanikolić, Saša S. Živić, Aleksandar M. Višnjic<br>COAGULATION DISORDERS IN THE PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITY.....        | 207 |
| Dimitra Kalimanovska-Oštrić, Branislava Ivanović, Vladimir Oštrić, Vesna Knežević, Vesna Stojanov, Dragan Simić<br>„FLASH” PULMONARY OEDEMA AS A CLINICAL MANIFESTATION OF RENOVASCULAR HYPERTENSION.....                   | 210 |
| Dijana Jovanović, Pavle Krstivojević, Ivana Obradović, Vesna Đurđević, Radmila Blagojević-Lazić, Ljubica Đukanović<br>SERUM CYSTATIN C AS A MEASURE OF GFR IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS .....                               | 214 |
| Dragoslav Bašić, Jovan Hadži-Đokić, Drago Milutinović, Milan Đokić<br>RENAL POSTTRANSPLANT’S VASCULAR COMPLICATIONS. ....                                                                                                   | 220 |
| Snežana Ješić, Vladimir Nešić, Vladimir Đorđević<br>CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE EARDRUM RETRACTION POCKET .....                                                                                                         | 225 |
| Ivana Golubičić, Jelena Bokun, Marina Nikitović, Jasmina Mladenović, Milan Sarić, Zoran Bekić<br>POSTOPERATIVE CRANIOSPINAL RADIOTHERAPY OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS ...                                | 231 |
| Vesna Malenković, Sava Zorić, Tomislav Randelović<br>ADVANTAGEUS USEAGE COMBINED SPINAL, EPIDURAL AND GENERAL ANESTHESIA VERSUS GENERAL ANESTHESIA IN ABDOMINAL SURGERY .....                                               | 237 |
| Sandra Šipetić, Hristina Vlajinac, Nikola Kocev, Slobodan Radmanović<br>SOME PARENTAL CHARACTERISTICS AND HABITS OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS CHILDREN .....                                                      | 243 |
| Slobodan Nikolić, Jelena Micić, Slobodan Savić, Milan Gajić<br>FACTORS THAT COULD INFLUENCE THE SEVERITY OF POST-TRAUMATIC LUNG FAT EMBOLISM — A PROSPECTIVE HISTOLOGICAL STUDY — .....                                     | 248 |
| CASE REPORTS                                                                                                                                                                                                                |     |
| Miomira Ivović, Biljana Radojković, Zorana Penezić, Mirjana Stojković, Milina Tančić Svetlana Vujović, Andrija Bogdanović, Milka Drezgić<br>AGRANULOCYTOSIS AND ACUTE CORONARY SYNDROM IN APATHETIC HYPERTHYREOIDISM .....  | 252 |
| Amira Peco-Antić, Zoran Krstić, Živko Borić, Dragan Sagić, Mirjana Kostić, Olga Jovanović, Divna Kruščić, Brankica Spasojević, Dušan Paripović<br>RENOVASCULAR HYPERTENSION IN CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 ..... | 258 |
| Radoje Čolović, Nikica Grubor, Marjan Micev, Nataša Čolović, Vera Todorović, Milena Čosić-Micev<br>TWO PP-OMAS OF THE HEAD OF THE PANCREAS ONE OF WHICH WITH CENTRAL NECROSIS FISTULATED INTO THE DUODENUM. ....            | 265 |