



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 131.

ЈУЛ-АВГУСТ 2003.

СВЕСКА 7-8

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Љиљана Павлица, Нада Пејновић, Нада Драшковић
ЦЕЛУЛАРНИ ИМУНСКИ ОДГОВОР ЛИМФОЦИТА
СИНОВИЈСКЕ ТЕЧНОСТИ НА АНТИГЕН УРЕАПЛАЗМЕ
КОД БОЛЕСНИКА СА РАЈТЕРОВИМ СИНДРОМОМ 285
- Гордана Баста-јовановић, Радован Богдановић,
Сања Радојевић, Вида Нешић
IgA НЕФРОПАТИЈА: КЛИНИЧКО-МОРФОЛОШКА
КОРЕЛАЦИЈА 290
- Маја Ивковић, Александар Дамјановић, Владимир Р. Пауновић
КОРЕЛАТИ ПОРЕМЕЋАЈА НЕУРОРАЗВОЈА
КОД СХИЗОФРЕНИЈЕ 294
- Ирис Пејчић, Амира Пецо-Антић, Ида Јовановић, Мирјана Костић
КОНТИНУИРАНО АМБУЛАТОРНО МЕРЕЊЕ КРВНОГ
ПРИТИСКА И ИНДЕКС МАСЕ ЛЕВЕ КОМОРЕ КОД ДЕЦЕ
СА БУБРЕЖНИМ ОБОЉЕЊЕМ 300
- Александар Лешић, Петар Опалић
ПСИХОПАТОЛОШКО РЕАГОВАЊЕ
КОД ОРТОПЕДСКИХ ПАЦИЈЕНАТА 306
- Милена Папић-Обрадовић, Светлана Драгојевић-Дикић,
Ана Митровић, Душан Папић
КОРЕЛАТИВНА АНАЛИЗА ПРЕДИКЦИОНИХ ФАКТОРА
ЗА УСПЕШНОСТ ИМПЛАНТАЦИЈЕ У ПРОГРАМУ
ВАНТЕЛЕСНЕ ОПЛОДЊЕ 311
- Радоје Чоловић, Горан Баришић, Велимир Марковић
УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА ПОВРЕДА СЕКТОРСКИХ
И СЕГМЕНТАЛНИХ ЖУЧНИХ ВОДОВА 314
- Миљко А. Пејић, Драган Ј. Миљић
ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ПОЛИПОИДНИХ ЛЕЗИЈА
ЖУЧНЕ КЕСЕ 319

ПРИКАЗИ

- Јасмина Јовић, Марко Ерцеговац, Бранко Дожић, Дубравка
Цветковић, Мирослава Живковић, Љиљана Беслаћ-Бумбаширевић
ИНТРАВАСКУЛАРНИ ЛИМФОМ ЦЕНТРАЛНОГ
НЕРВНОГ СИСТЕМА 325
- Радоје Чоловић, Никица Грубор, Миодраг Јовановић
ЕХИНОКОКУС КОЈИ ЈЕ РАЗОРИО КОНФЛУЕНС
ХЕПАТИЧКИХ ЖУЧНИХ ВОДОВА И ДОВЕО ДО
МАКСИМАЛНОГ ОПСТРУКЦИОНОГ ИКТЕРУСА 329
- Слободан Николић, Јелена Мицић, Слободан Савић
ЗАДЕС ПОСЛЕ ЗАДЕСА – НЕОБИЧНА СМРТ
ПАЦИЈЕНТА У БОЛНИЦИ 333

ПРИКАЗИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Милица Чоловић, Владимир Јуришић,
Наташа Чоловић, Предраг Миљић
ТРОМБОЗНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈСКА ПУРПУРА:
КЛИНИЧКО-ПАТОЛОШКЕ ОСОБИНЕ И ЛЕЧЕЊЕ 337
- Синиша Радуловић, Мирјана Бранковић-Магић,
Радмила Јанковић, Момчило Ристановић
ПРЕПОРУКЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА СА РИЗИКОМ
ЗА НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ И ЈАЈНИКА 345

ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

- Јован Мићић, Драган Мићић
ОСАМДЕСЕТ ГОДИНА НАСТАВЕ ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ
НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛТЕТУ УНИВЕРЗИТЕТА
У БЕОГРАДУ (1922-2002) 351

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.

ЈУЛ-АВГУСТ 2003.

СВЕСКА 7-8

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 савешта: 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

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

Штампа: Панграф, Станка Пауновића 49, 11000 Београд

САДРЖАЈ

РАДОВИ	
Љиљана Павлица, Нада Пејновић, Нада Драшковић ЦЕЛУЛАРНИ ИМУНСКИ ОДГОВОР ЛИМФОЦИТА СИНОВИЈСКЕ ТЕЧНОСТИ НА АНТИГЕН УРЕАПЛАЗМЕ КОД БОЛЕСНИКА СА РАЈТЕРОВИМ СИНДРОМОМ	285
Гордана Баста-Јовановић, Радован Богдановић, Сања Радојевић, Вида Нешић IgA НЕФРОПАТИЈА: КЛИНИЧКО-МОРФОЛОШКА КОРЕЛАЦИЈА	290
Маја Ивковић, Александар Дамјановић, Владимир Р. Пауновић КОРЕЛАТИ ПОРЕМЕЋАЈА НЕУРОРАЗВОЈА КОД СХИЗОФРЕНИЈЕ	294
Ирис Пејчић, Амира Пецо-Антић, Ида Јовановић, Мирјана Костић КОНТИНУИРАНО АМБУЛАТОРНО МЕРЕЊЕ КРВНОГ ПРИТИСКА И ИНДЕКС МАСЕ ЛЕВЕ КОМОРЕ КОД ДЕЦЕ СА БУБРЕЖНИМ ОБОЉЕЊЕМ	300
Александар Лешић, Петар Опалић ПСИХОПАТОЛОШКО РЕАГОВАЊЕ КОД ОРТОПЕДСКИХ ПАЦИЈЕНАТА	306
Милена Папић-Обрадовић, Светлана Драгојевић-Дикић, Ана Митровић, Душан Папић КОРЕЛАТИВНА АНАЛИЗА ПРЕДИКЦИОНИХ ФАКТОРА ЗА УСПЕШНОСТ ИМПЛАНТАЦИЈЕ У ПРОГРАМУ ВАНТЕЛЕСНЕ ОПЛОДЊЕ	311
Радоје Чоловић, Горан Баришић, Велимир Марковић УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА ПОВРЕДА СЕКТОРСКИХ И СЕГМЕНТАЛНИХ ЖУЧНИХ ВОДОВА	314
Миљко А. Пејић, Драган Ј. Милић ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ПОЛИПОИДНИХ ЛЕЗИЈА ЖУЧНЕ КЕСЕ	319
ПРИКАЗИ	
Јасмина Јовић, Марко Ерцеговац, Бранко Дожић, Дубравка Цветковић, Мирослава Живковић, Љиљана Беслаћ-Бумбаширевић ИНТРАВАСКУЛАРНИ ЛИМФОМ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА	325
Радоје Чоловић, Никица Грубор, Миодраг Јовановић ЕХИНОКОКУС КОЈИ ЈЕ РАЗОРИО КОНФЛУЕНС ХЕПАТИЧКИХ ЖУЧНИХ ВОДОВА И ДОВЕО ДО МАКСИМАЛНОГ ОПСТРУКЦИОНОГ ИКТЕРУСА	329
Слободан Николић, Јелена Мицић, Слободан Савић ЗАДЕС ПОСЛЕ ЗАДЕСА – НЕОБИЧНА СМРТ ПАЦИЈЕНТА У БОЛНИЦИ	333
ПРИКАЗИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ	
Милица Чоловић, Владимир Јуришић, Наташа Чоловић, Предраг Миљић ТРОМБОЗНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈСКА ПУРПУРА: КЛИНИЧКО-ПАТОЛОШКЕ ОСОБИНЕ И ЛЕЧЕЊЕ	337
Синиша Радуловић, Мирјана Бранковић-Магић, Радмила Јанковић, Момчило Ристановић ПРЕПОРУКЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА СА РИЗИКОМ ЗА НАСЛЕДНИ КАРЦИНОМ ДОЈКЕ И ЈАЈНИКА	345
ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ	
Јован Мићић, Драган Мицић ОСАМДЕСЕТ ГОДИНА НАСТАВЕ ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛТЕТУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ (1922-2002)	351

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

ЦЕЛУЛАРНИ ИМУНСКИ ОДГОВОР ЛИМФОЦИТА СИНОВИЈСКЕ ТЕЧНОСТИ НА АНТИГЕН УРЕАПЛАЗМЕ КОД БОЛЕСНИКА СА РАЈТЕРОВИМ СИНДРОМОМ

Љиљана ПАВЛИЦА¹, Нада ПЕЈНОВИЋ², Нада ДРАШКОВИЋ³

1. Клиника за реуматологију и клиничку имунологију, ВМА;

2. Институт за експерименталну медицину, ВМА; 3. Институт за микробиологију, ВМА, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ овог рада био је да допринесе разјашњењу дела етиопатогенетских механизма у настанку артритиса код болесника са урогениталним обликом Рајтеровог синдрома. Испитано је 24 болесника са Рајтеровим синдромом (24 узорак крви и девет узорака синовијске течности) и 10 болесника контролне групе (10 узорака крви и пет узорака синовијске течности болесника са реуматоидним артритисом). Тестирање пролиферативног одговора лимфоцита крви и синовијске течности вршено је стимулацијом митогеном (PHA) и антигеном уреаплазме. Активност лимфоцита мерена је применом методе са ³H-тимидином. Пролиферација лимфоцита крви на стимулацију митогеном и антигеном уреаплазме није се разликовала између две групе болесника. Пролиферација лимфоцита синовијске течности на стимулацију митогеном није се разликовала, док је на стимулацију антигеном уреаплазме пролиферација била значајно већа код болесника са Рајтеровим синдромом ($p < 0,05$). Није нађена разлика у пролиферативном одговору лимфоцита крви и синовијске течности на стимулацију антигеном уреаплазме код болесника са Рајтеровим синдромом. Централно место у настанку артритиса код болесника са Рајтеровим синдромом припада целуларном имунском одговору, који је заправо одговор на присутни микроорганизам, „окидач“ ове болести.

Кључне речи: Рајтеров синдром, антиген уреаплазме, пролиферација лимфоцита, синовијска течност.

УВОД

Рајтеров синдром је серонегативни артритис који се испољава после акутне урогениталне или ентералне инфекције, а придружене офталмолошке и/или мукокутане промене чине клиничку слику потпуног облика болести. Према ранијим схватањима, артритис у Рајтеровом синдрому је рективне природе, што подразумева немогућност изолације проузроковача из оболелог зглоба. Међутим, има све више аутора који износе уверење да је артритис у урогениталном облику ове болести условљен присуством инфективног агенса у зглобу. Ту тврдњу заснивају на многобројним саопштењима налаза хламидије и уреаплазме у оболелом зглобу, применом нових дијагностичких метода молекуларне биологије, који су објављени у последњих десетак година [1-3]. Осим тога, бројна испитивања хуморалног и целуларног имунског одговора на присуство бактерије „окидача“ у оболелом зглобу код болесника са Рајтеровим синдромом подржале су претходне тврдње [4-7].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да допринесе разумевању једног сегмента етиопатогенетских механизма у настанку Рајтеровог синдрома тестирањем пролиферативног одговора лимфоцита крви и синовијске течности оболелог зглоба, на стимулацију митогеном и антигенском компонентом инфективног агенса, уреаплазме, једног од познатих „окидача“ урогениталног облика ове болести.

МЕТОД РАДА

Болесници

У четворогодишњем периоду испитано је 24 болесника са урогениталним обликом Рајтеровог синдрома: 22 особе мушког и две особе женског пола. Старост болесника била је од 18 до 59 година, у просеку 30 година. Испуњавали су следеће критеријуме: сви су имали претходну урогениталну инфекцију проузроковану хламидијом (*Chlamydia trachomatis*) или уреаплазмом (*Ureaplasma urealyticum*) и артритис, а неки и офталмолошке и/или мукокутане промене. Клинички, бактериолошки и серолошки налази испитаника приказани су у табели 1. Контролну групу чинило је 10 болесника са реуматоидним артритисом који су испуњавали критеријуме ARA (*American Rheumatism Association*): шест особа женског и четири особе мушког пола старости од 36 година до 72 године, у просеку 57 година.

Тести пролиферације лимфоцитима

Мононуклеарне ћелије испитиваних серума и синовијске течности изоловане су на густинском градијенту (*Lymphoprep*, *Nycomed*, Oslo, Norway) у одговарајућем обогаћеном медијуму (RPMI; INC, Costa Mesa, USA) и постављене у микроплоче у концентрацији 3×10^5 по култури. Додат је митоген PHA у четвороструко опадајућим концентрацијама, у нивоу од 6-60 $\mu\text{g/ml}$. Културе су инкубирале у термостату на 37°C у атмосфери са 5% CO₂. Максимална пролиферација постигнута је за 72 сата, а 16-18 сати пре завршетка инкубације додаван је ³H-тимидин који се уграђује у новосинтетисану ДНК. Додат је такође и антиген уреаплазме (UU; 50-6,3

ТАБЕЛА 1. Клинички, бактериолошки и серолошки налази код болесника са Рајтеровим синдромом.

TABLE 1. Clinical, bacteriological and serological findings in patients with Reiter's syndrome.

Болесници <i>Patients</i>	Уретритис <i>Urethritis</i>	Промене на очима <i>Ocular lesions</i>	Мукокутане промене <i>Mucocutaneous lesions</i>	Трајање болести <i>Duration of disease</i>	Брис уретре/ /цервикса <i>Urethral/cervical swab</i>	Серумска антитела на ХТ и УУ <i>PB anti-CT/UU antibodies</i>	Синовијска течност <i>Synovial fluid (SF)</i>	Антитела на ХТ/УУ у син. течности <i>SF anti-CT/UU antibodies</i>
1	+	C	-	7 месеци <i>7 months</i>	CT	++/-	CT	+/-
2	+	-	-	6 месеци <i>6 months</i>	CT	-/-	CT	-/-
3	+	-	BC	4 месеца <i>4 months</i>	CT	-/-	-	-/-
4	+	C	BC	<4 недеље <i><4 weeks</i>	-	+ /++	UU	-/-
5	+	C	-	<4 недеље <i><4 weeks</i>	-	++/-	CT	-/-
6	+	-	SA	3 месеца <i>3 months</i>	UU	- /++	-	- /+
7	+	-	-	3 месеца <i>3 months</i>	-	- /++	UU	- /+
8	+	CC	SA	4 месеца <i>4 months</i>	UU	- /+	UU	HP ND
9	+	-	SA	10 месеци <i>10 months</i>	-	+ /++	UU	+ /++
10	+	-	-	5 месеци <i>5 months</i>	CT	- /+	-	- /-
11	+	CC	-	4 месеца <i>4 months</i>	-	++/-	HP ND	HP ND
12	+	C	-	11 месеци <i>11 months</i>	CT	- /+	HP ND	HP ND
13	+	C	-	4 недеље <i>4 weeks</i>	-	++/-	CT	- /-
14	+	-	-	5 месеци <i>5 months</i>	CT	- /-	HP ND	HP ND
15	+	CC	SA	<4 недеље <i><4 weeks</i>	CT	- /-	-	NR ND
16	+	-	-	6-7 недеља <i>6-7 weeks</i>	CT	- /-	HP ND	HP ND
17	+	C	-	4 месеца <i>4 months</i>	CT	- /-	-	- /-
18	+	C	BC	5-6 недеља <i>5-6 weeks</i>	UU	+ /-	UU	HP ND
19	cerv	C	-	4 месеца <i>4 months</i>	-	- /+	HP ND	HP ND
20	cerv	I	SA	<4 недеље <i><4 weeks</i>	UU/ UU,CT	- /-	UU	HP ND
21	+	-	-	<4 недеље <i><4 weeks</i>	CT	- /+	-	HP ND
22	+	CC	-	5 месеци <i>5 months</i>	UU	- /+	UU	HP ND
23	+	-	-	<4 недеље <i><4 weeks</i>	CT	++ /+	HP ND	HP ND
24	+	-	-	<4 недеље <i><4 weeks</i>	-	- /++	-	- /+

C – конјунктивитис, CC – кератоконјунктивитис, I – иридоциклитис, BC – баланитис цирцинатни; SA – стоматитис афтозни, cerv – цервицитис, ++ – активна инфекција, + – скорашња инфекција, HP – није рађено, ХТ – хламидија трахоматис, УУ – уреаплазма уреалитикум

C – conjunctivitis, CC – ceratoconjunctivitis, I – iridocyclitis, BC – balanitis circinata, SA – stomatitis aphthosa, cerv – cervicitis, ++ – actual infection, + – recent infection, ND – not done, CT – Chlamydia trachomatis, UU – Ureaplasma urealyticum, PB – peripheral blood

μg/ml; Војномедицинска академија, Београд). Трајање културе је шест дана, а осам часова пре краја инкубације додаје се ³Х-тимидин (0,2 μCi по култури) [8]. Активност узорака мерена је у сцинтилационом бета бројачу. Резултати су изражени у апсолутним вредностима као импулси у минути (cpm/min) или у релативним вредностима као индекс пролиферације. Индекс пролиферације лимфоцита крви и синовијске течности

одређен је из односа максималне пролиферације (срт) у присуству антигена и пролиферације у нестимулисаним културама.

Припрема антигена уреаплазме. Изолација уреаплазме рађена је у течним селективним подлогама [9]. Узорак од 8 ml денатуриран је загревањем на 60°C у току 15 минута уз стално мешање на магнетској мешалици. Узорак је потом центрифугиран на

2000×g 40 минута ради одстрањења непотребних честица. Супернатант је пажљиво пренет у претходно одмерене стаклене епрувете (Corex) и центрифугиран на 9000×g у току 30 минута ради таложења уреаплазме. Талог је испран три пута стерилним физиолошким раствором, а финални талог 15 ml ресуспендован је у 1,2 ml физиолошког раствора.

Бактериолошка испитивања

Изолација бактерија вршена је из брисева уретре, цервикса, експримата простате и из узорка синовијске течности. Синовијска течност стављана је у стерилну епрувету са 5 ml хепарина и одмах је одношена у лабораторију. Изолација хламидије рађена је у култури Мекој (McCoу) ћелија третираних циклохексимидом [10], а уреаплазме у течним селективним подлогама [9].

Серолошка испитивања

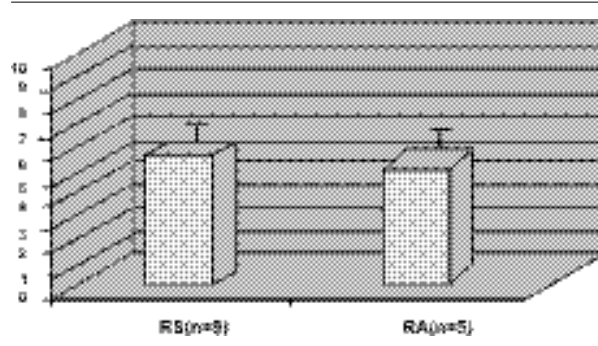
Одређивање титра антитела на хламидију и уреаплазму из синовијске течности вршено је једном, на почетку испитивања, а из серума два пута – на почетку испитивања и после 14 дана. Серолошка дијагностика хламидије рађена је методом имунопероксидазе за доказивање IgM, IgA и IgG антитела специфичних за хламидију (IPAZYME Chlamydia; Savyon Diagnostics Ltd, Bear Sheve, Israel). Знак активности инфекције је присуство IgM, IgA и високих титрова IgG антитела (већих од 1:64). Серолошка дијагностика уреаплазме рађена је тестом инхибиције метаболизма употребом комерцијално припремљених сетова (International Mycoplasma, BP 70583030 Toulon, Cedex 9, France). Знак активности инфекције су титрови већи од 1:16.

Статистичка анализа

За статистичку анализу добијених података коришћени су: средња вредност плус-минус стандардна грешка (SE) и Ман-Витнијев U-тест. Праг значајности била је вероватноћа од 0,05 и 0,01.

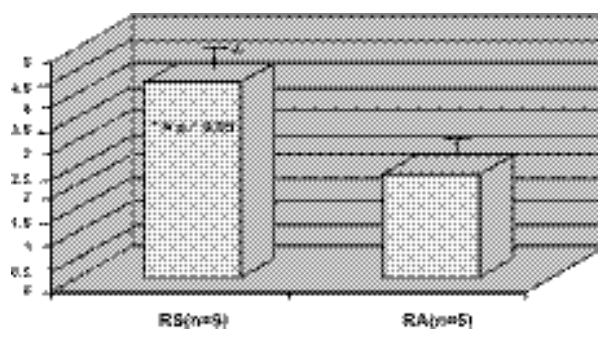
РЕЗУЛТАТИ

Пролиферација лимфоцита крви на стимулацију митогеном и антигеном уреаплазме није се разликовала између болесника са Рајтеровим синдромом и болесника контролне групе. Такође није било разлике у пролиферативном одговору лимфоцита синовијске течности на митогену стимулацију између болесника са Рајтеровим синдромом и болесника контролне групе (Графикон 1). Међутим, пролиферација лимфоцита синовијске течности на стимулацију антигеном уреаплазме била је већа код болесника са Рајтеровим синдромом у поређењу са болесницима контролне групе, а разлика је статистички значајна ($p < 0,05$) (Графикон 2). Није нађена разлика у пролиферативном одговору лимфоцита крви и синовијске



ГРАФИКОН 1. Пролиферација лимфоцита синовијске течности на митогену (PHA) стимулацију код болесника са Рајтеровим синдромом и болесника контролне групе изражена кроз средњу вредност индекса пролиферације $\pm SE$ ($p > 0,05$).

GRAPH 1. Proliferation of synovial fluid mononuclear cells from patients with Reiter's syndrome and control group in response to mitogen (PHA). Responses are expressed as mean values $\pm SE$ ($p > 0,05$).



ГРАФИКОН 2. Пролиферација лимфоцита синовијске течности на стимулацију антигеном уреаплазме код болесника са Рајтеровим синдромом и болесника контролне групе изражена кроз средњу вредност индекса пролиферације $\pm SE$ ($p < 0,05$).

GRAPH 2. Proliferation of synovial fluid mononuclear cells from patients with Reiter's syndrome and control group in response to urea plasma antigen. Responses are expressed as mean values $\pm SE$ ($p < 0,05$).

течности на стимулацију антигеном уреаплазме код болесника са Рајтеровим синдромом.

ДИСКУСИЈА

У овом раду показано је да лимфоцити синовијске течности болесника са Рајтеровим синдромом показују значајно већи пролиферативни одговор на стимулацију антигеном уреаплазме од лимфоцита синовијске течности болесника контролне групе, док разлика у пролиферативном одговору не постоји када су лимфоцити стимулирани митогеном. Резултати наших испитивања указују на то да је повећан пролиферативни одговор лимфоцита синовијске течности болесника са Рајтеровим синдромом последица присуства антигена и антигеном стимулираних лимфоцита у инфламаторном зглобу. То значи да се главни имунски одговор на уреаплазму одиграва на целуларном нивоу у оболелом зглобу. Ово потврђују ранији налази Форда (Ford) и сарадника да лимфоцити синовијске течности пре него

лимфоцити крви указују на инфективни узрок артритиса [11, 12]. Хоровиц (*Horowitz*) и сарадници [13] су показали да постоји корелација између клиничке ремисије постигнуте после ерадикације уреаплазме употребом антибиотика и опадања целоуларног имунског одговора лимфоцита синовијске течности на стимулацију антигеном уреаплазме. Није нађена статистички значајна разлика у пролиферативном одговору лимфоцита крви и синовијске течности на стимулацију антигеном уреаплазме код болесника са Рајтеровим синдромом, што се подудара са нашим налазима. Хуморални имунски одговор на уреаплазму само је показатељ инфекције овом бактеријом и указује на постојање сензибилизације имунског система туђим антигеном.

Треба нагласити да је пролиферација лимфоцита синовијске течности на антиген уреаплазме код наших болесника била нижа него што је то већина других аутора описивала [11-15]. Ова разлика може се тумачити пре свега различитим припремама антигена, односно избора соја уреаплазме за издвајање антигена или различитим условима култивације лимфоцита. Упркос томе, ове налазе треба пре свега схватити као одраз локалног присуства *CD4* *T*+ лимфоцита у синовијској течности, који су рективни са антигеном уреаплазме. Због тога, они су вредни подаци које у будућим истраживањима треба додатно потврђивати, користећи сензитивније методе.

ЗАКЉУЧАК

Закључили смо да присуство антигена, антиген-специфичних *T* ћелија и ефикасних антиген презентирајућих ћелија (*CD4*+ ћелије) у зглобу оболелих од Рајтеровог синдрома упућује на тврдњу да целоуларни имунски одговор има централно место у патогенези артритиса у оболелих од Рајтеровог синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

- Gerard HC, Branigan PJ, Schumacher HR, Hudson AP. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's

- syndrome are viable but show aberrant gene expression. *J Rheumatol* 1998; 25: 734-42.
- Vittecoq O, Schaevebeke T, Favre S, Daragon A, Biga N, Cambon-Michot C, et al. Molecular diagnosis of *Ureaplasma urealyticum* in an immunocompetent patient with destructive reactive polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 2084-9.
- Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Horowitz S, Horowitz J. *Mycoplasma genitalium* in the joints of two patients with arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 1066-9.
- Fendler C, Wu P, Eggens U, Laitko S, Sorensen H, Distler A, and al. Longitudinal investigation of bacterium-specific synovial lymphocyte proliferation in reactive arthritis and Lyme arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 784-8.
- Goodall JC, Yeo G, Huang M, Raggiaschi R, Gaston JS. Identification of *Chlamydia trachomatis* antigens recognized by human *CD4*+ lymphocytes by screening an expression library. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1513-22.
- Hermann E, Meyer-zum-Buschenfelde KH. Value of antigen, antibody and pathogen-specific lymphocyte detection in diagnosis of pathogen-induced arthritis. *Z Rheumatol* 1995; 54: 16-25.
- Halme S, Latvala J, Karttunen R, Palatsi I, Saikku P, Surcel HM. Cell-mediated immune response during primary *Chlamydia pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2000; 68: 7156-8.
- Sieper J, Kingsley G, Palacios-Boix A, Pitzalis C, Treharne J, Hughes R, et al. Sensorial T lymphocyte specific immune response to *Chlamydia trachomatis* in Reiter's disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 588-98.
- McCormack WM, Almeida PC, Bailey PE, Grady EM, Lee YH. Sexual activity and vaginal colonization with genital mycoplasmas. *JAMA* 1972; 221: 1375-7.
- La Scola LJ, Keddell JE. Efficacy of various cell culture procedures for detection of *Chlamydia trachomatis* and applicability to diagnosis of pediatric infections. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 705-8.
- Ford DK, da Roza D, Shah P. Cell-mediated immune responses of synovial mononuclear cells to sexually transmitted, enteric and mumps antigens in patients with Reiter's syndrome, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1981; 8: 220-32.
- Ford DK, da Roza D, Schulzer M. Lymphocytes from the site of disease but not blood lymphocytes indicate the cause of arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 701-10.
- Horowitz S, Horowitz J, Taylor-Robinson D, Sukenik S, Apte RN, Bar-David J, et al. *Ureaplasma urealyticum* in Reiter's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 877-82.
- Ford DK, da Rosa D, Shah P, Wenman WM. Cell-mediated immune responses of synovial mononuclear cells in Reiter's syndrome against *Ureaplasma* and *Chlamydia* antigens. *J Rheumatol* 1980; 7: 751-5.
- Braun J, Grolms M, Distler A, Sieper J. The specific antibacterial proliferation of reactive arthritis sensorial T cells is not due to their higher proportion of *CD45RO*+ cells compared to peripheral blood. *J Rheumatol* 1994; 21: 1702-7.

CELL-MEDIATED IMMUNE RESPONSE OF SYNOVIAL FLUID LYMPHOCYTES TO UREAPLASMA ANTIGEN IN REITER'S SYNDROME

Ljiljana PAVLICA¹, Nada PEJNOVIĆ², Nada DRAŠKOVIĆ³

1. Clinic of Rheumatology and Clinical Immunology, Military Medical Academy; 2. Institute of Immunology, MMA;
3. Institute of Microbiology, MMA, Belgrade

INTRODUCTION

Reiter's syndrome (RS) is an seronegative arthritis that occurs after urogenital or enteric infection which in addition with ocular and/or mucocutaneous manifestations presents complete form of disease. According to previous understanding arthritis in the RS is the reactive one, which means that it is impossible to isolate its causative agent. However, there are the more and more authors suggesting that arthritis in the urogenital form of disease is caused by the infective agent in the affected joint. This suggestion is based on numerous

studies on the presence of *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma urealyticum* in the inflamed joint by using new diagnostic methods in molecular biology published in the recent literature [1-3]. Besides, numerous studies of the humoral and cell-mediated immune response to „triggering“ bacteria in the affected joint have supported previous suggestions [4-7].

Aim of the study was to determine whether synovial fluid T-cells specifically recognize the „triggering“ bacteria presumably responsible for the Reiter's syndrome.

METHOD

The 3H-thymidine uptake procedure for measuring lymphocyte responses was applied to lymphocytes derived concurrently from synovial fluid (SF) and from peripheral blood (PB) [8]. Ureaplasma antigen and mitogen PHA stimulated lymphocytes in 24 RS patients (24 PB samples, 9 SF samples) and the results were compared with those found in 10 patients with rheumatoid arthritis (RA) (10 PB samples, 5 SF samples).

Preparation of ureaplasma antigen. Ureaplasma was cultured on cell-free liquid medium [9]. Sample of 8 ml was heat-inactivated for 15 minutes at 60°C and permanently stirred with magnetic mixer. The sample was centrifuged at 2000 x g for 40 minutes and then deposits carefully carried to other sterile glass tubes (Corex) and recentrifuged at 9000 x g for 30 minutes. The deposit was washed 3 times in sterile 0.9% NaCl, and final sediment was resuspended in 1.2 ml sterile 0.9% NaCl.

Bacteriology: Chlamydia trachomatis was isolated by cell culture using cycloheximide-treated McCoy cells [10], while Ureaplasma urealyticum was identified according to its biochemical properties grown on cell-free liquid medium [9].

RESULTS

Proliferative response of the PB lymphocytes to stimulation by mitogen and ureaplasma antigen did not differ between RS and RA patients. Also, there was no difference in proliferative response of SF lymphocytes to mitogen stimulation between RS and RA patients (Figure 1). However, proliferation of SF lymphocytes stimulated by ureaplasma antigen was significantly elevated in RS patients compared with the control group. This difference is statistically significant ($p < 0.05$) (Figure 2). Difference in proliferative response of the PB and SF lymphocytes stimulated by the ureaplasma antigen was not found in RS patients.

DISCUSSION

It was found that SF lymphocytes of RS patients showed significantly elevated proliferative response to stimulation by the ureaplasma antigen compared with SF lymphocytes of the control group. There was

no difference when the lymphocytes were stimulated by the mitogen. Our findings suggest that elevated proliferative response of lymphocytes is the sign of stimulation cell-mediated immunity to antigen present in inflamed joint. Hence, the main immune response to Ureaplasma is on the cell-mediated level in the affected joint. This confirms the earlier finding reported by Ford et al. who concluded that synovial rather than peripheral blood lymphocytes indicate the microbiological cause of arthritis [11, 12]. Horowitz et al. demonstrated the correlation between clinical remission after antibiotic therapy and eradication of Ureaplasma, together with a decrease in cellular immune response synovial fluid lymphocytes to ureaplasma antigen stimulation [13]. In that study Horowitz did not find statistically significant difference of ureaplasma proliferative response between PB and SF lymphocytes in patients with RS. We obtained the same results. Then we concluded that sensibilization of immune system exist in the presence of foreign antigen in RS patients.

The other authors demonstrated higher stimulation indices than the ones we found in our patients [11-15]. This difference may be the result of different preparation of antigens, in other words selection of serotype of Ureaplasma for antigen preparation different conditions of lymphocyte cultivation.

We concluded that the presence of antigen, antigen-specific T cells and efficient antigen-presenting cells (CD4+T cells) in the joint of RS patients strongly suggests that a T-cell-mediated response to bacteria has the central role in the pathogenesis of Reiter's syndrome.

Key words: Reiter's syndrome, ureaplasma antigen, proliferative lymphocyte response, synovial fluid.

Ljiljana PAVLICA
Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Tel: 011 661 122 / 26-208, 26-270

IgA НЕФРОПАТИЈА: КЛИНИЧКО-МОРФОЛОШКА КОРЕЛАЦИЈА

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ¹, Радован БОГДАНОВИЋ³, Сања РАДОЈЕВИЋ¹, Вида НЕШИЋ²

1. Институт за патологију, Медицински факултет, Београд; 2. Институт за нефрологију и урологију, КБЦ Србије, Београд; 3. Институт за здравствену заштиту мајке и детета, Нови Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: IgA нефропатија је гломеруларна болест која се карактерише присуством депозита IgA доминантног или кодоминантног имуноглобулина у гломеруларном мезангијуму, чије се присуство доказује имунофлуоресцентним микроскопом. Клиничка манифестација IgA нефропатије у већини случајева је хематурија, која може бити макроскопска или микроскопска, изолована или комбинована са протеинуријом, која може достићи нефротске вредности. Прогноза болести је боља ако се болест манифестује хематуријом. Интензитет морфолошких промена, као и прогноза болести у корелацији је са начином протеинурије, тј. лошија је у случајевима где се болест јавља као нефротски синдром. Прогноза је боља код деце, а неповољнија што се јави касније у животу.

Кључне речи: IgA нефропатија, хематурија, протеинурија, ренална инсуфицијенција.

УВОД

Примарна или идиопатска IgA нефропатија је посебан облик гломеруларног запаљења који се карактерише присуством IgA депозита, који се имунофлуоресцентним микроскопом откривају у мезангијуму [1–3]. Управо је зато имунофлуоресценција метод којим се са сигурношћу поставља дијагноза овог обољења. Поред IgA често се могу наћи и депозити C₃ и пропердина, а ређе и дискретнији депозити IgG или IgM. Ране компоненте комплемента су, по правилу, одсутне.

Светлосномикроскопски налаз у случајевима IgA нефропатије није специфичан и обухвата промене на гломерулима у смислу мезангијске пролиферације различитог степена, као и тубулоинтерстицијске промене у смислу тубулске атрофије и проширења, едема или фиброзе интерстицијума, у коме се често налазе моноклеарни леукоцитни инфилтрати. Поред светлосномикроскопског, у овом обољењу неспецифичан је и електронскомикроскопски налаз електронски густих депозита у мезангијуму, који се понекад интерпонира субендотелно, те се имуни депозити виде и у тим локалитетима.

Ово обољење је веома чест узрок рекурентне макрохематурије или микрохематурије и вароватно најчешћи тип гломерулонефритиса који се описује у свету. Обољење се најчешће јавља код деце или младих адолесцената, и то у преко 50% случајева као макрохематурија, а у 30–40% као микроскопска хематурија. Појави крви у урину у највећем броју случајева претходи инфекција горњих респираторних путева или изложеност гастроинтестиналне мукозе штетним агенсима, као што су вируси, бактерије или протеини из хране. Овако сензибилисана мукоза лучи веће количине IgA, тј. реагује стварањем генерације нефритогених IgA антитела, која у циркулацији са антигенима формирају имуне комплексе који се таложе у гломерулима, узрокујући запаљенску реакцију. У многим случајевима поред хематурије јавља се и блага протеинурија, која ређе може достићи и не-

фротске вредности. У 5–10% случајева развија се типични нефритични синдром. Врло ретко код болесника са IgA нефропатијом болест се може испојити у облику рапидно прогресивног гломерулонефритиса. Болест се иначе описује као споро прогредирајућа [4]. Хронична бубрежна инсуфицијенција настаје у 25–50% случајева и до 20 година од појаве првих симптома. Болест има знатно бољу прогнозу код деце, где је описано готово потпуно спонтано повлачење полумесеца [5, 6]. IgA нефропатија се као рекурентни гломерулонефритис јавља и у трансплантираним бубрезима у 20–60% болесника, где показује исто тако спору прогресију као и у примарној форми [4].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да испитамо да ли постоји и колика је разлика у морфолошким променама на бубрезима у случајевима IgA нефропатије код којих се болест испољава само изолованом хематуријом и у случајевима где се још јавља и протеинурија, хипертензија и нефротски синдром. Такође смо желели да утврдимо да ли постоји разлика у току и прогресији болести у различитим старосним групама, у првом реду између деце и одраслих.

МЕТОД РАДА

У овој студији коришћен је биопсијски материјал 24 случаја IgA нефропатије, и то 10 одраслих (41,66%) старости од 18 година до 62 године, од којих је шест женског а четири мушког пола, и 14 деце (58,33%) старости од четири до 18 година, од којих је девет женског и пет мушког пола. Сви случајеви детаљно су клинички испитани, биопсијски узорци добијени пункционом биопсијом бубрега су анализирани светлосномикроскопски, имунофлуоресцентно и електронскомикроскопски, а затим је урађена анализа изражености морфолошких промена у односу на

клиничке симптоме. У три случаја (12,5%) код једног детета и код два одрасла болесника рађена је после извесног времена ребиопсија.

Ткиво бубрега добијено за светлосномикроскопску анализу фиксирано је у десетопоцентном пуферованом формалину и према стандардном протоколу калупљено у парафин. Парафински исечци бојени су стандардним техникама хематоксилин еозин, PAS (Periodic Acid-Schiff) и трихромним бојењем по Масону (Masson).

Имунофлуоресцентно испитивање рађено је на исечцима који су помоћу LKB криотома добијени сечењем смрзнутог бубрежног ткива које је после сечења инкубирано флуоресцеин маркираним анти-IgA, IgM, IgG, C₃, C_{1q} и фиброногеном.

РЕЗУЛТАТИ

У свим случајевима светлосномикроскопски је нађена мезангијска пролиферација која је у 16 случајева (66,66%) код којих се клинички детектовала микрохематурија или макрохематурија била дискретна. Израженија мезангијска пролиферација, атрофија каналића и фиброза интерстицијума нађене су у случајевима у којима су клиничке манифестације биле израженије. Резултати наших испитивања у корелацији са клиничким манифестацијама приказани су у табели 1.

У 12 случајева (50%) имунофлуоресцентном техником су откривени само IgA депозити у мезангију-

му гломерула. У свим овим случајевима обољење се клинички испољавало појавом микрохематурије у 10 случајева (83,33%), а макрохематурије у два случаја (16,66%). Светлосномикроскопски је у овим случајевима нађена углавном минимална мезангијска пролиферација, изузев код најстарије болеснице, код које је поред минималне мезангијске пролиферације нађена и атрофија малог броја каналића и дискретна, почетна фиброза интерстицијума на појединим фокусима. Поред IgA, IgG депозити детектовани су у осам случајева (33,33%), и то у два случаја (25%), у којима су детектовани само IgA и IgG депозити, морфолошке промене су биле дискретне и ограничене на гломеруле, а у осталим случајевима поред IgA и IgG нађени су и IgM депозити – у осам случајева (33,33%), односно C₃ депозити у такође осам случајева (33,33%). У овим случајевима, поред промена на гломерулима, нађене су и израженије промене на каналићима и интерстицијуму, што је приказано у табели 1. Клинички се у четири оваква случаја, поред хематурије, испољио и нефротски синдром, док је у остала четири случаја била изражена умерена протеинурија.

ДИСКУСИЈА

У свим случајевима дијагноза је постављена на основу имунофлуоресцентног налаза IgA у мезангијуму гломерула. У неколико случајева, поред IgA, чија је

ТАБЕЛА 1. Клинички подаци и морфолошки налаз код болесника са IgA нефропатијом.

РБ	пол	године	ИФ налаз	Хематурија		Протеинурија	МЕП	Атрофија каналита	Фиброза интерстицијума
				микро	макро				
1	Ж	4	IgA++ C ₃ +		+	+	++		
2	Ж	5	IgA++	+			+		
3	М	5	IgA++	+			+		
4	Ж	6	IgA++ IgG+ IgM+ C ₃ +		+	++	++	+	+
5	Ж	8	IgA++ IgG+		+		+		
6	М	8	IgA++	+			+		
7	Ж	9	IgA++	+			+		
8	Ж	10	IgA++	+			+		
9	М	10	IgA+++ C ₃ + IgM+		+	HC	++	+	+
10	Ж	12	IgA++	+			+		
11	М	14	IgA++ IgG+		+		+		
12	М	15	IgA++ IgG+ IgM+		+	++	++	++	+
13	Ж	17	IgA+	+			+		
14	Ж	18	IgA++ IgG+ IgM+ C ₃ +		+	+++	+++	+	+
15	Ж	20	IgA++ IgG+ IgM++ C ₃ +		+	HC	+++	++	++
16	Ж	26	IgA++ C ₃ +	+			+		
17	М	31	IgA+++		+		+		
18	Ж	32	IgA++	+			+		
19	М	44	IgA+++ C ₃ + IgG+ IgM++		+	HC	+++	++	++
20	М	45	IgA+++	+			+		
21	Ж	48	IgA++ IgG+ IgM++ C ₃ +	+		HC	+++	+++	+++
22	М	51	IgA++ IgG+ IgM+		+	++	++	++	++
23	Ж	54	IgA++	+		+	+		
24	Ж	62	IgA++		+		+	+	+

имунофлуоресценција најинтензивнија, нађени су и депозити *IgG* и ређе *IgM* и *C3*. Упоредили смо светлосномикроскопске промене, тј. њихову израженост у случајевима код којих је нађен само *IgA* и израженост промена код болесника код којих су поред *IgA* у гломерулима нађени и *IgG* и *IgM*, и утврдили да постоји статистички значајна корелација између изражености промена и позитивности *IgA* удружене са *IgG* и *IgM* ($p=0,000$, између *IgA* позитивности и *IgA* са *IgG* и/или *IgM* и атрофије, тј. $p=0,00$ и *IgA* позитивности и *IgA* са *IgG* и/или *IgM* и фиброзе, тј. $p=0,010$). Светлосномикроскопске промене у нашим случајевима биле су израженије код болесника код којих је осим *IgA* био позитиван и *IgG* и/или *IgM* [7]. Код болесника код којих је поред *IgA* нађен и *IgM* биле су израженије мезангијска пролиферација, тубулска атрофија и фиброза интерстицијума, а клинички је у већини тих случајева, осим хематурије, била присутна и протеинурија различитог степена.

Нисмо приметили ни у децјој групи, нити у групи одраслих да израженост симптома и морфолошких промена зависи од пола.

Наш је утисак да су иреверзибилне морфолошке промене у смислу атрофије каналића и фиброзе интерстицијума нешто дискретније код деце него код одраслих. Прогноза болести је много неповољнија код старијих болесника. Степен протеинурије, нарочито нефротски синдром, такође је повезан са лошим прогнозом.

У свих 14 случајева оболеле деце клинички симптом болести је био хематурија. У једном случају детета од четири године бубрежна болест се јавила две недеље после респираторне инфекције у виду макрохематурије. Дете је хоспитализовано, затим је почело његово опорављање, али се после седам месеци хематурија поново јавила, када је дете по други пут хоспитализовано. У узорку бубрежног ткива светлосномикроскопски је нађена дифузна мезангијска пролиферација са 30% целуларних полумесеца, при чему је тубулоинтерстицијум био очуван. Бубрежна функција је била очувана. Након друге хоспитализације симптоми болести нису се јављали пуних девет година, када се после респираторне инфекције поново јавила хематурија. Урађена је биопсија која је потврдила да се ради поново о *IgA* нефропатији. Упоредивањем новог хистолошког налаза са првим биопсијским налазом, у коме је нађено 30% полумесеца, утврђено је да су се полумесеци у потпуности повукли и да су у другој биопсији промене одговарале само лакој мезангијској пролиферацији. Да се радило поново о *IgA* нефритису потврдио је имунофлуоресцентни налаз мезангијских депозита *IgA*.

У случајевима код којих се болест клинички испољила као изолована хематурија промене на тубулоинтерстицијуму су биле лакше, у неким случајевима чак потпуно одсутне (нарочито код оболеле деце). У случајевима код којих се поред хематурије налазила и протеинурија нађене су промене каналића у смислу атрофије, као и промене интерстицијума у смислу његовог проширења и фиброзе различитог сте-

пена. Упоредивањем степен протеинурије и тубулоинтерстицијских промена, утврдили смо да постоји позитивна корелација, мада она није статистички значајна ($p=0,150$). Најизраженије иреверзибилне промене нађене су код одраслих код којих је клинички, поред других симптома, био присутан и нефротски синдром, мада је статистички показано да ни ту нема значајне корелације ($p=0,615$).

Код три болесника (12,5%) код којих се болест јавила у виду јако изражене макрохематурије клинички су се развили знаци акутне бубрежне инсуфицијенције, која је и морфолошки потврђена. Са смањеном хематурије за неколико дана санирана је и акутна бубрежна инсуфицијенција и успостављена нормална бубрежна функција.

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата наших истраживања закључили смо да не постоји разлика по половима у клиничкој презентацији, у изражености морфолошких промена, нити у прогресији болести.

У децјем узрасту болест је блажег карактера, споријег тока и боље прогнозе него код одраслих. Морфолошке промене су дискретније, а у једном описаном случају дошло је до повлачења целуларних полумесечастих формација, што код одраслих није нађено.

Што се болест касније у животу јави, то има бржи ток и лошију прогнозу. Неповољнију прогнозу имају они случајеви код којих се поред хематурије јавља и протеинурија. Запазили смо да је степен протеинурије често у корелацији са променама интерстицијума, као и интензитетом ћелијске инфилтрације у интерстицијуму. Најнеповољнија прогноза је у оним случајевима код којих се болест манифестује нефротским синдромом. У тим случајевима нашли смо најизраженије интерстицијске ћелијске инфилtrate, изражену интерстицијску фиброзу и деструкцију каналића чак и у случајевима у којима су гломерули били релативно очувани.

Хипертензија такође неповољно утиче на прогнозу у првом реду зато што у случајевима хипертензије долази до развоја гломерулосклерозе, што директно утиче на прогнозу.

Код болесника код којих је поред *IgA* имунофлуоресценцијом нађен и *IgM* била је израженија мезангијска пролиферација, тубулска атрофија и фиброза интерстицијума, а клинички је у највећем броју тих случајева поред хематурије била присутна и протеинурија различитог степена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol 1968, 74: 694-695.
2. Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. Transplan Proc 1969, 1: 939-944.

3. Emancipator SN. Primary and secondary forms of IgA nephritis. IN Jennette JC (ed): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 5th ed. Boston, Little, Brown, 1998.
4. Donadio JV, Grande JP. Immunoglobulin A nephropathy: a clinical perspective. *Soc Nephrol* 1997, 8: 1324.
5. Basta G, Sindić M, Oklobdija M. IgA nefritis. Referisan na sastanku Sekcije za patologiju SLD 13. III 1980. god.
6. Basta G. Diferencijalna dijagnoza optičkomikroskopske, imunomorfološke i elektronskomikroskopske slike glomerulonefritisa sa optičkomikroskopski neizraženim glomerularnim promenama. *Magistarski dar*, 1978. Medicinski fakultet u Beogradu.
7. Jennette JC. The immunohistology of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1988, 12: 348-352.

IgA NEPHROPATHY: CLINICAL-MORPHOLOGIC CORRELATION

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ¹, Radovan BOGDANOVIĆ³, Sanja RADOJEVIĆ¹, Vida NEŠIĆ²

1. Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade; 2. Institute of Nephrology and Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute for Mother and Child, Belgrade

IgA nephropathy is glomerular disease characterized by the presence of IgA dominant or codominant immunoglobuline deposits in glomerular mesangium which can be demonstrated by immunofluorescence. Clinical manifestations of IgA nephropathy in the majority of cases is hematuria which can be macro or mikroskopic, isolated or combined with proteinuria, which can be of nephrotic range. The prognosis of the disease is better if presented with haematuria. Intensity of

morphologic changes as well as the prognosis is in correlation with the amount of proteinuria. The prognosis is better in children.

Key words: IgA nephropathy, hematuria, proteinuria, renal insuficiency.

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ
Takovska 21, 11000 Beograd
Tel: 011 3240 747

* Рукопис је достављен Уредништву 12. 11. 2002. године.

КОРЕЛАТИ ПОРЕМЕЋАЈА НЕУРОРАЗВОЈА КОД СХИЗОФРЕНИЈЕ

Маја ИВКОВИЋ, Александар ДАМЈАНОВИЋ, Владимир Р. ПАУНОВИЋ

Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Структурне церебралне аномалије, велика учесталост пренаталних и перинаталних компликација и конгениталних и минорфизичких аномалија код схизофрених пацијената снажно говоре у прилог неуроразвојном моделу схизофреније. С друге стране, контроверзни концепт психотичног континуума сугерише заједнички генетски допринос патогенези схизофреније и депресије, што упућује на то да би се и депресија могла сматрати неуроразвојним поремећајем. Циљеви нашег истраживања били су испитивање корелација између: а) компликација током трудноће и порођаја (КТП) и б) минорфизичких аномалија (МФА) и схизофреније, односно депресије. Експерименталне групе је сачињавало 60 схизофрених пацијената, 28 пацијената оболелих од мајор депресије и 30 здравих контрола. Сви пацијенти дијагностиковани су према критеријумима *DSM-IV*. Група схизофрених била је подељена према резултатима на *PANS* скали на две подгрупе: позитивну ($n=32$) и негативну форму ($n=28$). Информације о КТП прикупљане су на основу валидних хетероanamnestичких података узетих од мајки испитаника. МФА су процењиване употребом Валдропа (*Waldrop*) скале за одраслу популацију. Резултати нашег истраживања показали су да је и у позитивној и у негативној подгрупи схизофрених пацијената било значајно више КТП у поређењу са депресивном групом ($p<0,05$), као и у поређењу са здравим контролама ($p<0,05$ и $p<0,001$; редом). Негативна схизофрени подгрупа имала је више КТП од позитивне, али без статистички значајне разлике. Сви схизофрени пацијенти имали су значајно више МФА у поређењу са депресивним ($p<0,05$), док је ова разлика у односу на здраве контроле била без статистичке значајности. Ови налази указују на то да би се схизофренија, посебно њене негативне форме, могла сматрати чланом спектра неуроразвојних поремећаја. КТП и МФА могу бити од користи у процењивању ризика од схизофреније, као и фактори предикције њеног тока. Одсуство неуроразвојних корелата код депресије доводи у питање концепт унитарне психозе.

Кључне речи: схизофренија, неуроразвој, депресија.

УВОД

Савремена истраживања етиопатогенезе схизофреније, заснована на методама *in vivo* визуелизације структурних и функционалних аберација мозга, генетским студијама, као и сазнањима развојне неуробиологије, све више говоре у прилог хипотези да је у основи ове болести поремећај неуроразвојних процеса. Ово схватање заснива се на бројним налазима структурних аномалија уочених *in vivo* визуелизацијом мозга, присутних на почетку или пре почетка болести, које у даљем току не прогредирају [1–4], на налазима морфолошке и хистоархитектонске неуропатологије, која указује на поремећаје генетски програмираног развоја централног нервног система (ЦНС) [5–9], као и на повећаној инциденцији абнормалности ЦНС код схизофреније, које се сматрају неуроразвојним дефектима [10, 11]. Такође, уочено је да је схизофренија често удружена са различитим компликацијама током трудноће и порођаја (КТП) [12]. Међу овим пренаталним и перинаталним факторима ризика најчешће се помињу: експозиција мајке вирусу инфлуенце током другог триместра трудноће [13], хронична фетална хипоксија [14] и низ опстетричких компликација [12]. Знатно чешћа појава минорфизичких аномалија (МФА) код схизофреније [15] такође говори у прилог неуроразвојној патогенези ове болести. МФА настају рано током интраутериног развоја, у фази органогенезе ектодермалних ткива. С обзиром на то да је и неурална цев ектодермалног порекла, МФА би могле да послуже као индиректни „маркери” неуроразвојног оштећења код схизофреније.

Међутим, пре него што некритички прихватимо хипотезу о схизофренији као неуроразвојном поремећају, требало би напоменути да су ова разматрања ипак спекулативне природе. Код великог броја пацијената није утврђено присуство ниједног од наведених потенцијално неуроразвојних корелата [16, 17]. Поставља се питање да ли је схизофренија јединствен ентитет са унитарним етиопатогенетским механизмом (поремећај неуроразвоја) или се, пак, ради о болестима различите генезе са сличном клиничком сликом. С друге стране, контроверзни концепт психотичног континуума, заснован на хипотези о јединственој психози, сугерише заједнички генетски допринос патогенези схизофреније и депресије. У том случају намеће се питање да ли би се и депресија могла сматрати неуроразвојним поремећајем.

У покушају да се приближимо одговору на ова питања, спровели смо истраживање које је имало за циљ да испита однос између појединих корелата поремећаја неуроразвојних процеса (КТП и МФА) и схизофреније, односно депресије.

МЕТОД РАДА

Узорак

Истраживање је спроведено на узорку од 88 пацијената хоспитализованих током 1999. године на Институту за психијатрију Клиничког центра Србије. Експерименталне групе је сачињавало 60 схизофрених пацијената, 28 пацијената оболелих од мајор депресије (МД) и 30 здравих контрола (ЗК). Група

схизофрених, дијагностикована према критеријумима *DSM-IV*, била је подељена према резултатима на скали за процену позитивних и негативних симптома (*PANSS*) на две подгрупе: позитивну ($n=32$) (*SCH+*) и негативну форму ($n=28$) (*SCH-*). Обе подгрупе упоређиване су са групом оболелих од мајор депресије, дијагностикованих на основу критеријума *DSM-IV*, и групом здравих контрола сачињеном од особља Института. Демографске карактеристике испитаника приказане су у табели 1.

Испитивани параметри

КОМПЛИКАЦИЈЕ ТОКОМ ТРУДНОБЕ И ПОРОЂАЈА (КТП)

КТП обухватају читав низ неповољних утицаја у пренаталном и перинаталном периоду међу којима су: дејство различитих тератогена (инфекције, токсини, дијете), опстетричке компликације (антепартална хеморагија, порођајна асфиксија, близаначка трудноћа, карлична позиција и др.), као и недонесеност плода и мала тежина на рођењу. Информације о КТП прикупљане су на основу валидних хетероанмнестичких података узетих од мајки испитаника.

МИНИМАЛНЕ ФИЗИКАЛНЕ АНОМАЛИЈЕ (МФА)

МФА чине суптилни поремећаји у развоју појединих органа. Оне укључују такве абнормалности као што су варијације облика и пропорције прстију и шаке, уста, непца, као и аномалије дерматоглифа (отисака прстију и длана). Ове аномалије су од значаја јер могу да послуже као стални маркери поремећаја развоја неуралне цеви са којом деле исто, ектодермално порекло.

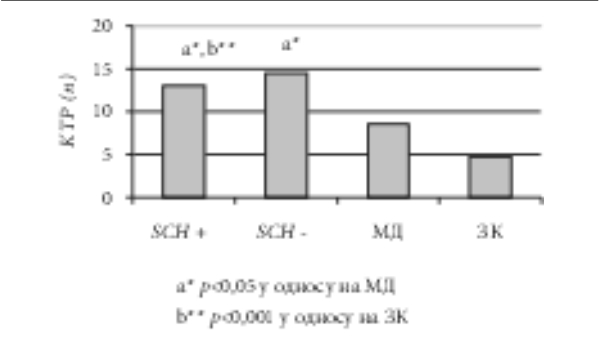
МФА су процењиване употребом Валдроп (*Waldrop*) скале за одраслу популацију [18].

Статистика

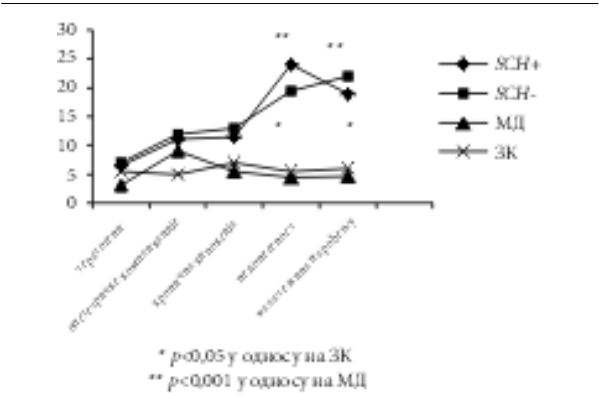
Сви добијени резултати приказани су као аритметичка средина $\pm$ стандардна девијација. Статистичка анализа података и оцена значајности вршена је Студентовим *t*-тестом, *ANOVA* анализом варијансе, Крускал-Волисовом (*Kruskal-Wallis*) једнофакторском анализом варијансе, кофакторском анализом варијансе и Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) тестом. Подаци су анализирани помоћу програмског пакета *Excell* на *IBM AT* рачунару.

ТАБЕЛА 1. Демографске карактеристике испитаника.

	<i>Sch</i> – позитивна форма	<i>Sch</i> – негативна форма	Мајор депресија	Здраве контроле
Број	32	28	28	30
Пол	мушки	13	12	15
	женски	15	16	15
Просечна старост (година)	26,6 $\pm$ 4,5	29,1 $\pm$ 2,1	36,0 $\pm$ 3,1	30,1 $\pm$ 2,8
Почетак болести (година)	22,0 $\pm$ 1,9	19,2 $\pm$ 1,8	34,3 $\pm$ 2,9	



ГРАФИКОН 1. Распредела КТП по експерименталним групама.



ГРАФИКОН 2. Распредела КТП по експерименталним групама.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати истраживања показали су да је и у позитивној и у негативној подгрупи схизофрених пацијената било значајно више КТП у поређењу са депресивном групом ($p<0,05$), као и у поређењу са здравим контролама ($p<0,05$ и $p<0,001$, редом) (Графикон 1). Међусобно поређење позитивне и негативне подгрупе схизофрених показало је веће присуство КТП код негативне форме иако је ова разлика била без статистичке значајности. Од испитиваних параметара КТП најчешће је регистровано присуство мале тежине на рођењу ($p<0,001$), недонесености ($p<0,05$) и хроничне пренаталне хипоксије ($p<0,05$) у свим испитиваним групама (Графикон 2).

Сви схизофрени пацијенти имали су више МФА у односу на здраве контроле, али статистичка значај-

ност није утврђена ни у једној подгрупи (Графикон 3). У поређењу са депресивним пацијентима, негативна подгрупа шизофрених имала је значајно више МФА ($p<0,05$), посебно у погледу аномалија уста ($p<0,001$) (Графикон 4). Оваква статистички значајна разлика није утврђена у позитивној подгрупи шизофрених у поређењу са депресивним, као ни у поређењу са негативном формом шизофрених пацијената (Графикон 3).

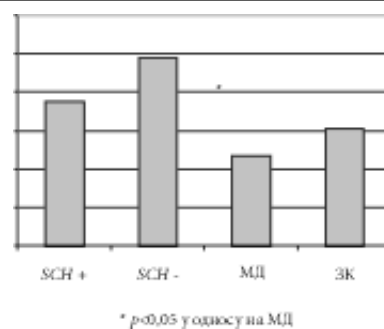
Кофакторска анализа варијансе показала је статистички веће груписање следећих параметара: мушки пол, ранији почетак болести и негативна форма шизофреније.

ДИСКУСИЈА

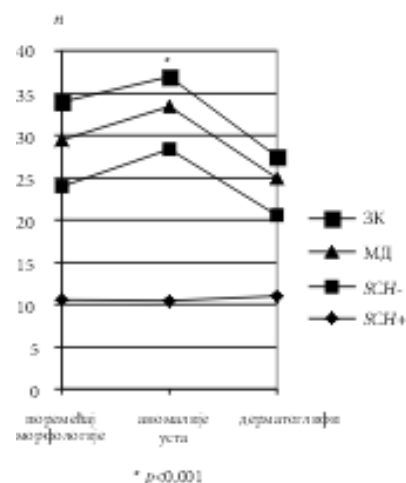
У литератури постоје бројни налази о значајно чешћем присуству КТП код шизофрених пацијената у односу на здраве контроле [12]. Ови налази су у складу са резултатима нашег истраживања, посебно када је у питању негативна шизофрени подгрупа. Међутим, Полак (*Pollack*) са сарадницима [19], као и Ворнер (*Woerner*) и његова група нису успели да пронађу статистички значајну везу између шизофреније и КТП [20].

Поређење шизофреније са другим психијатријским поремећајима показује значајно чешће присуство КТП у шизофрених него шизоафективних [21], биполарних [22] и шизотипалних пацијената [23]. У нашој студији обе шизофрени подгрупе имале су значајно више КТП него депресивни пацијенти. Овај налаз у великој мери сугерише да је хипотеза о заједничком етиопатогенетском доприносу у развоју депресије и шизофреније, у оквиру концепта унитарне психозе, крајње несигурна. Интересантно је, међутим, да су Доун (*Done*) и сарадници [24] у кохортној студији пронашли више КТП код афективних него код шизофрених пацијената, иако без статистички значајније разлике. Ова студија је критикована због идиосинкратског дефинисања КТП и малог броја шизофрених пацијената у узорку. Ове налазе, међутим, не треба олако одбацити, посебно јер ни друга проспективна студија [25] није показала везу између КТП и шизофреније. Једно од могућих објашњења за несклад између налаза клиничких студија које указују на узрочну улогу КТП и кохортних студија каква је Доунова и сарадника [24] тиче се различитих типова шизофреног узорка. Клиничке студије обично укључују хроничне случајеве са тежом клиничком сликом од оних које укључује кохортна методологија.

Шта се може закључити из оваквих контрадикторних налаза? Пре свега, чак се и највећи ентузијастички међу присталицама теорије о повезаности КТП и шизофреније морају сложити да је неопходна значајна резерва у погледу специфичности и прогностичког значаја КТП. Већина фетуса изложених широком спектру КТП не оболи од шизофреније, као што ни већина шизофрених пацијената није имала



ГРАФИКОН 3. Расподела МФА по експерименталним групама.



ГРАФИКОН 4. Расподела МФА по експерименталним групама.

КТП. Гудмен (*Goodman*) [26] наводи да КТП повећава ризик да особа у току живота оболи од шизофреније са 0,6% на само 1,5%.

Могуће је, наравно, да само неке КТП (на пример, мала тежина на рођењу или хронична хипоксија) повећавају ризик од оболевања, мада су и ово само индиректни показатељи могућих ризика за мозак у развоју. У нашем узорку недонесеност и мала тежина на рођењу били су најчешће заступљени параметри КТП у шизофрених пацијената. Сем тога, сваки повећани ризик је можда везан за одређени подтип шизофреније пре него за цео шизофрени спектар. Тако бројне студије показују да су КТП посебно везане за теже форме шизофреније [27], мушки пол и рани почетак [28]. Слично груписање параметара показала је и наша студија. Рифкин (*Rifkin*) и сарадници [29] пронашли су да је мала тежина на рођењу повезана код мушких (али не и женских) шизофрених пацијената са когнитивном и социјалном дисфункционалношћу у детињству, као и когнитивним оштећењима и негативним симптомима у зрелом добу. Ови налази се надовезују на мишљења да су КТП предиктори повећаног ризика од когнитивног оштећења и у општој популацији [25].

Неки аутори сматрају да су КТП од етиолошког значаја само код оних особа које већ носе одређену генетичку predisпозицију за шизофренију [30].

Супротно овом становишту, један број студија показује да су КТП чешће код схизофрених пацијената без породичне историје ове болести [31]. Намеће се питање шта је ту узрок а шта последица. Пре више од сто година Фројд (*Freud*) је истакао да веза између церебралне парализе и опстетричких компликација може бити последица већ постојећих абнормалности мозга у развоју које доводе до порођајних компликација [32]. Савремене студије показују да неурално оштећење код других неуроразвојних поремећаја може бити узрок КТП [33]. Сасвим је могуће да је абнормални неуроразвој, за који се сматра да је и у основи схизофреније, директни или индиректни узрок КТП, а не обрнуто. Међутим, неки аутори се не слажу са овим мишљењем [31].

Када је МФА у питању, испитивање ових аномалија код психоза није новина. Још 1891. године Клоустон (*Clouston*) је показао да се абнормалности непца (гребен, назупчена непца) чешће јављају код пацијената за које се сматра да болују од „младаљачког лудила” [34]. У складу са нашим налазима, и бројне савремене студије показују да популација схизофрених пацијената изгледа да има више МФА у поређењу са контролама [12]. Међутим, има и супротних мишљења. Александер (*Alexander*) и сарадници нису уочили асоцијацију између схизофреније и МФА [35]. Мекнил (*McNeil*) и сарадници су испитивали присуство МФА код потомака схизофрених пацијенткиња, али нису пронашли разлике у проценту МФА код ове високоризичне групе и потомака здравих контрола [10].

Ова инкозистенција би се бар једним делом могла објаснити недостатком довољно сензитивних и валидних скала за процену МФА. Најчешће коришћена Валдроп скала, првобитно конструисана за процену МФА код деце са неуроразвојним поремећајима, сувише се заснива на субјективној процени испитивача и даје недовољно информација о латерализацији МФА. Процене засноване на квантитативним антропометријским техникама значајно би стандардизовале испитивања, али су и далеко компликованије за практичну примену.

Какав је етиолошки аспект повезаности МФА и схизофреније?

Током раног развоја неурална цев се развија од примитивног ектодерма. Од лумена неуралне цеви развија се вентрикуларни систем а од зидова настаје мождана маса. Фактори који одређују овај процес (генетски) или делују у време развоја (средински) могу да утичу и на развој других ткива насталих од ектодерма, на пример, коже. Показано је да се МФА као што су малформације уха или непца чешће јављају код пацијената са развојним поремећајима [10]. Наши резултати указују на то да је сличан случај и код схизофреније. МФА би могли да послуже не само као индикатори неуроразвојног оштећења, већ и као маркери или „фосилизирани” докази тератогених, срединских утицаја на развој. Међутим, при дејству срединског инсулта у овој раној фази неуроразвоја могле би се очекивати знатно израженије мо-

ждане абнормалности него што то налазимо код схизофреније. Могуће је да настанку МФА више доприносе грешке генетског кода, а у случају схизофреније МФА служе као очигледан епифеномен ове генетске вулнерабилности. На то би указивала и веза између позитивне породичне историје схизофреније и присуства МФА коју је показао О’Калахен (*O’Callaghan*) са сарадницима [15]. Међутим, присуство абнормалности дерматоглифа у схизофрених пацијената без хередитета [36] говори више у прилог срединским етиолошким утицајима. Највероватније је, ипак, да МФА настају као резултат сложене интеракције генетских и различитих епигенетских фактора.

Једно од питања које завређује пажњу је и то да ли фактори који оштећују неуроразвој доводе до лезија које директно изазивају психотичне симптоме неколико деценија касније. Ово гледиште сутерише да је природа лезије таква да у интеракцији са неким од фактора који потпомажу сазревање мозга неизбежно доводи до развоја схизофреније. Супротно овом детерминистичком моделу постоје мишљења о раној лезији која индукује неуроразвојно оштећење у ширем смислу. Ово оштећење би могло да доведе до когнитивних и бихевиоралних дефицита у детињству који интерреагују са ширим спектром варијабли (биолошких, психолошких и социјалних), за које се такође зна да директно или индиректно утичу на неуроразвој. Зависно од степена дететовог (не)уклапања у средину, може доћи до испољавања неког од неуроразвојних/психијатријских синдрома (на пример, схизофреније). Другим речима, фактори који делују између зачећа и рођења нису сами по себи ни неопходни, ни довољни „узроци” схизофреног процеса, али у неким случајевима могу бити кључни и иницирајући догађаји у комплексној, мултидимензионалној каскади фактора ризика.

Који тип пацијената има МФА?

Резултати нашег истраживања указују на то да се МФА чешће јављају у мушких пацијената, са ранијим почетком болести и претежно негативном клиничком сликом схизофреније. Мушки пол је имао статистички значајно више МФА и у истраживању О’Калахена и сарадника [15], али Грин (*Green*) и сарадници [37], као ни Џонс (*Jones*) [38] нису установили разлику међу половима. Слична инконзистенција постоји и међу налазима студија које су истраживале време почетка болести. Грин и сарадници [37] пронашли су везу између присуства МФА и ранијег почетка болести, што је у складу са налазом асиметрије дерматоглифа код рано оболелих схизофрених пацијената [36]. Међутим, има и студија које нису потврдиле везу између ових варијабли [15].

Има много мишљења да МФА могу бити предиктори ранијег почетка и бржег развоја хроничног тока схизофреније уз значајан когнитивни дефицит [39]. Ова интересантна хипотеза није довољно поткрепљена емпиријским доказима, али није ни убедљиво оповргнута у већини студија. Наше истраживање говори у прилог предиктивној вредности МФА

не само по питању ранијег почетка болести, већ и у погледу клиничке слике шизофреније (претежно негативна форма).

На основу изнетог може се рећи да ово прелиминарно истраживање подржава хипотезу о неуроразвојном моделу шизофреније, посебно њених негативних облика. КТП и МФА могу бити од користи у проценивању ризика од шизофреније, као и фактори предикције њеног тока. Такође, одсуство неуроразвојних корелата код депресије озбиљно доводи у питање концепт унитарне психозе. Међутим, упркос бројним доказима о поремећају неуроразвоја код шизофреније, права природа овог процеса остаје и даље у домену спекулација.

ЛИТЕРАТУРА

- DeLisi LE, Stritzke P, Riordan H. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relations to clinical outcome. *Biol. Psychiatry* 1992; 31:241-245.
- Illowsky B, Juliano DM, Bigelow LB, Weinberger DR. Stability of CT scan findings in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51:209-213.
- Buchanan CJ, Carpenter WT. Domains of psychopathology: An approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv. Ment. Dis.* 1994; 182:193-204.
- DeLisi LE, Dauphinais ID, Gershon E. Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1988; 14:185-191.
- Benes FM, McSparren J, Bird ED, San Giovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48:996-1001.
- Bogerts B, Ashtari M, Degreef G. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990; 42:784-791.
- Arnold SE, Hyman BT, Van Hoesen GW. Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1991; 48:625-632.
- Arnold SE, Franz BR, Trojanowski JQ. Decreased neuronal size in hippocampal subfield that mediate cortical-hippocampal interactions in schizophrenia. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1994; 20:621.
- Bruton CJ, Crow TJ, Firth CD. A prospective clinicopathological study. *Psychol. Med.* 1990; 20:285-304.
- McNeil TF, Blennow G, Lunberg L. Congenital malformations and structural developmental anomalies in groups at high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149:57-61.
- Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Snyder P, Lantos G, Ashtari M, Lieberman LA. Abnormal cortical asymmetry and sulcal prominence are independent predictors of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1994; 11:131.
- Nasrallah HA. Neurodevelopmental pathogenesis of schizophrenia. *Psychiat. Cl. North America* 1993; 16,2 :269-280.
- Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R. Schizophrenia and the 1957 influenza epidemic. *Schizophr. Res.* 1992; 6:100.
- Kline J, Stein Z, Susser M. Conception to birth. *Epidemiology of prenatal development.* Oxford University Press, Oxford 1989.
- O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A, Waddington JL. Familial, obstetric, and other clinical correlates of minor physical anomalies in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1991b; 148:479-483.
- DeLisi LE, Grimson R, Kushner M, Lee G, Sakuma M, Gao T, Kantwal K. Is there progressive brain change following a first hospitalization for schizophrenia? A 4 year follow-up. *Schizophr. Res.* 1994; 11:135-136.
- Heckers S, Heinsen H, Heinsen YC, Beckman H. Cortex, white matter and basal ganglia in schizophrenia: a volumetric postmortem study. *Biol. Psychiatry* 1991; 29:556-566.
- Waldrop MF, Pedersen FA, Beil RQ. Minor physical anomalies and behaviour in preschool children. *Child Development* 1968; 39:391-400.
- Pollack M, Woerner MG, Goodman W, Greenberg IM. Childhood developmental patterns of hospitalized adult schizophrenic and nonschizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Orthopsychiatry* 1966; 36:510.
- Woerner MG, Pollack M, Klein DF. Pregnancy and birth complications in psychiatric patients: a comparison of schizophrenic and personality disorder patients with their siblings. *Acta Psychiat. Scand.* 1973;49:712-721.
- Schwarzkopf SB, Nasrallah HA, Olson SC, Coffman JA, McLaughlin JA. Perinatal complications and genetic loading in schizophrenia: preliminary findings. *Psychiat. Res.* 1989; 27:233-239.
- Foester A, Lewis S, Owen M, Murray R. Low birth weight and a family history of schizophrenia predict poor premorbid functioning in psychosis. *Schizophr. Res.* 1991; 5:13-20.
- Parnas J, Schulsinger F, Teasdale TW, Schulsinger H, Feldman PM, Mednick SA. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br. J. Psychiatry* 1982; 140:416-420.
- Done DJ, Johnstone EC, Firth CD, Golding J, Shepherd PM, Crow TJ. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *Brit. Med. J.* 1991; 302:1576-1580.
- Buka SL, Tsuang MT, Lipsitt LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis: a prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50:151-156.
- Goodman R. Are complications of pregnancy and birth causes of schizophrenia? *Develop. Med. Child Neurology* 1988; 30:391-395.
- McNeil TF, Kaij L. Obstetric factors in the development of schizophrenia: complications in the births of preschizophrenics and in reproductions by schizophrenic parents. In: Wynne LC, Cromwell RL & Matthyse S (eds.): *The nature of schizophrenia: New approaches to research and treatment.* Wiley, New York 1978; pp. 401-429.
- O'Callaghan E, Gibson T, Colohan HA. Risk of schizophrenia in adults born after obstetric complications and their association with early onset of illness: a controlled study. *Brit. Med. Journal* 1992; 305:1256-1259.
- Rifkin L, Lewis SW, Jones PB, Toone BK, Murray RM. Low birth weight and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1994; 11:94.
- Mednick SA, Parnas J, Schulsinger F. The Copenhagen high-risk project, 1962-86. *Schizophr. Res.* 1987; 13, 485-495.
- McNeil TF. Perinatal influences in the development of schizophrenia. In: Helmchen H & Henn FA (eds.): *Biological perspectives of schizophrenia.* Wiley, Chichester 1987; pp. 125-138.
- Freud S. *Infantile cerebral paralysis.* University of Miami Press, Coral Gables, 1897. Translated by Russin LA from *Die Infantile Cerebrallähmung.*
- Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedents of cerebellar vermal lobules I-X in schizophrenia. Multivariate analysis of risk. *New Engl. J. Med.* 1986; 315:81-86.
- Clouston TS. *The neuroses of development; Being the Morison Lectures for 1890.* Edinburgh, 1891.
- Alexander RC, Reddy R, Mukherjee S. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1992; 31:209.
- Markow TA, Wandler K. Fluctuating dermatoglyphic asymmetry and the genetics of liability to schizophrenia. *Psychiatry res.* 1986; 19:323-328.
- Green MF, Satz P, Gaier DJ, Ganzell S, Kharabi P. Minor physical anomalies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1989; 15:91-99.
- Jones PB, Harvey I, Lewis SW. Cerebral ventricle dimensions as risk factors for schizophrenia and affective psychoses: an epidemiological approach analysis. *Psychol. Med.* 1994; 21: 324-332.
- Woodruff PWR, Murray RM. The aetiology of brain abnormalities in schizophrenia. In: *Schizophrenia: Exploring the Spectrum of Psychosis.* Auncil R (ed.), John Wiley & Sons Ltd. 1994; pp 95-113.

NEURODEVELOPMENTAL CORRELATES IN SCHIZOPHRENIA

Maja IVKOVIĆ, Aleksandar DAMJANOVIĆ, Vladimir R. PAUNOVIĆ

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Contemporary aetiopathogenetic considerations, based on neuroimaging, genetic and developmental neurobiology studies, suggest neurodevelopmental origin of schizophrenia. Several lines of evidence including structural abnormalities on in vivo brain imaging, the excess of prenatal and obstetric complications and the association of congenital and minor physical anomalies with schizophrenia, strongly indicate the neurodevelopmental pathogenesis of schizophrenia. On the other hand, controversial concept of psychotic continuum suggests schizophrenia and depression sharing the same genetic contribution to the pathogenesis. If this would be the case, depression could also be considered as neurodevelopmental disorder. The aims of the study were to investigate the association between: a) pregnancy and birth complications (PBC), and b) minor physical anomalies (MPA) and schizophrenia or depression. Experimental groups consisted of 60 schizophrenic, 28 major depression patients and 30 healthy controls. All patients were diagnosed according to DSM-IV. Schizophrenic group was divided with regard to PANSS score into positive ($n=32$) and negative form ($n=28$) subgroups. PBC informations were gathered from maternal recall while

MPA were examined by using Waldrop scale for adults. The results showed that negative and positive schizophrenic subgroups had significantly more PBC than depressive group ($p<0,05$), as well than controls ($p<0,001$; $p<0,05$; respectively). There was nonsignificant trend for more PBC in negative than in positive subgroup. All schizophrenic patients had higher rates of MPA than depressives ($p<0,05$). This trend for more MPA was not significant in comparison with healthy controls. These findings suggest that schizophrenia, especially its negative forms, could be considered as a member of the spectrum of neurodevelopmental disorders, which does not seem to be the case with depression. PBC and MPA could also be valuable in evaluation of risks for schizophrenia and possible predictive indicators of its development.

Key words: schizophrenia, neurodevelopment, depression.

Maja IVKOVIĆ
Institut za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd

КОНТИНУИРАНО АМБУЛАТОРНО МЕРЕЊЕ КРВНОГ ПРИТИСКА И ИНДЕКС МАСЕ ЛЕВЕ КОМОРЕ КОД ДЕЦЕ СА БУБРЕЖНИМ ОБОЉЕЊЕМ

Ирис ПЕЈЧИЋ¹, Амира ПЕЦО-АНТИЋ², Ида ЈОВАНОВИЋ², Мирјана КОСТИЋ²

1. Институт за неонатологију, Београд; 2. Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: На основу резултата обимних истраживања, данас се поуздано зна да је хипертензија један од главних фактора за настанак превремене артериосклерозе, кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, а све је више доказа који говоре у прилог томе да хипертензија учествује и у прогресији бубрежних болести. Највише је испитиван утицај хипертензије на настанак кардиоваскуларних компликација. Циљ нашег рада је био да испитамо корелацију између индекса масе леве коморе (*LVMi*) и крвног притиска, варијабилности крвног притиска, пулсног притиска, хипертензивног оптерећења и хипербаричног индекса. Континуирано амбулаторно мерење крвног притиска извршено је код 30 деце са бубрежним обољењем узраста $12,7 \pm 5,5$ година. Десеторо деце имало је нормалну бубрежну функцију, троје трансплантиран бубрег, а 17 је имало терминалну бубрежну инсуфицијенцију лечену хроничним хемодијализама. Индекс масе леве коморе израчунаван је према критеријумима Пен (*Penn*) конвенције, а за меру варијабилности крвног притиска узета је стандардна девијација просечних вредности крвног притиска у току 24 часа. Хипертензивно оптерећење изражено је као проценат измерених вредности крвног притиска изнад нормалних опсега за одговарајући узраст и пол, а хипербарични индекс представља површину коју затварају хипертензивне вредности крвног притиска са горњом границом крвног притиска. У раду нисмо доказали корелацију између *LVMi* и испитиваних параметара. Одговор миокарда на хронично повећање постоптерећења (*afterload*) је индивидуалан и сматрамо да је улога генетских фактора веома важна. Ехокардиографија се не може са сигурношћу користити за процену масе леве коморе код болесника са обољењем бубрега.

Кључне речи: континуирано амбулаторно мерење крвног притиска, индекс масе леве коморе, обољење бубрега, деца.

УВОД

На основу резултата бројних студија, данас се поуздано зна да је хипертензија један од главних фактора за настанак превремене артериосклерозе, кардиоваскуларних и цереброваскуларних болести, као и да учествује у прогресији бубрежних болести [1-7]. Највише је испитиван утицај хипертензије на настанак кардиоваскуларних компликација [8].

Хипертрофија миокарда леве коморе (*LVH*), утврђена ехокардиографским прегледом, представља важан прогностички индекс морбидитета и кардиоваскуларног морбидитета. Преваленција *LVH* код хипертензивних болесника варира од 23 до 48 %, па чак и до 71% код тешких хипертензија. Подаци из лите-

ратуре указују на слабу корелацију између крвних притисака мерених класичном методом, у амбуланти, и масе леве коморе (*LVM*), док је овај однос нешто бољи код неинвазивног континуираног амбулаторног мерења крвног притиска (АМП), што се делимично може објаснити варијабилношћу крвног притиска [9-11]. Неке студије показују корелацију између варијабилности крвног притиска, узроковане пре свега физичким и менталним стимулусима, и хипертензивног оштећења органа, независно од висине притиска [12-13]. И поред значајне корелације између крвног притиска и морбидитета, код болесника са благом и умереном хипертензијом апсолутни ризик је мали и тешко га је предвидети [14].

Циљ нашег рада је био да испитамо корелацију између индекса масе леве коморе (*LVMi*) и крвног притиска, варијабилности крвног притиска, пулсног притиска, хипертензивног оптерећења и хипербаричног индекса.

МЕТОД РАДА

Континуирано амбулаторно мерење крвног притиска извршено је код 30 деце са бубрежним обољењем узраста $12,7 \pm 5,5$ година (карактеристике болесника приказане су у табели 1). Десеторо деце имало је нормалну бубрежну функцију, троје трансплантиран бубрег, а 17 је имало терминалну бубрежну инсуфицијенцију лечену хроничним хемодијализама.

ТАБЕЛА 1. Карактеристике болесника.

Пол (м/ж)	12/18	
Узраст	12,7 ± 5,5 (2,9-26)	
BMI	17,4 ± 4,4 (11-29,6)	
П	1,23 ± 0,4 (0,66-1,82)	
Дијагноза основне болести	Ожиљна нефропатија	36,7%
	Гломерулопатија	23,3%
	Полицистична болест бубрега	16,7%
	Хипоплазија/дисплазија	10,0%
	Јувенилна нефронофтиза	10,0%
	Хемолитичко уремијски синдром	3,3%

П=површина тела (m^2); *BMI*=body mass index (kg/m^2)

Ехокардиографско испитивање вршено је апаратом *Toshiba SSH 60*. *M* мод је коришћен за мерење димензија леве коморе и дебљине зидова, на основу чега је израчунаван индекс масе леве коморе (*LVMi*). Мерења дебљине интервентрикуларног септума (*IVS*), димензије леве коморе (*LVID*) и дебљине задњег зида (*PWT*) на крају дијастоле вршена су у складу са Пен (*Penn*) конвенцијом и маса леве коморе (*LVM*) израчуната је према формули коју су дали Деверо (*Devereux*) и Рајхек (*Reichek*) [15]:

$$LVM = 1.04 (IVS + LVID + PWT)^3 - LVID^3 \cdot 13.6$$

а индекс масе леве коморе (*LVMi*) добијен је кориговањем *LVM* са површином тела (*P*):

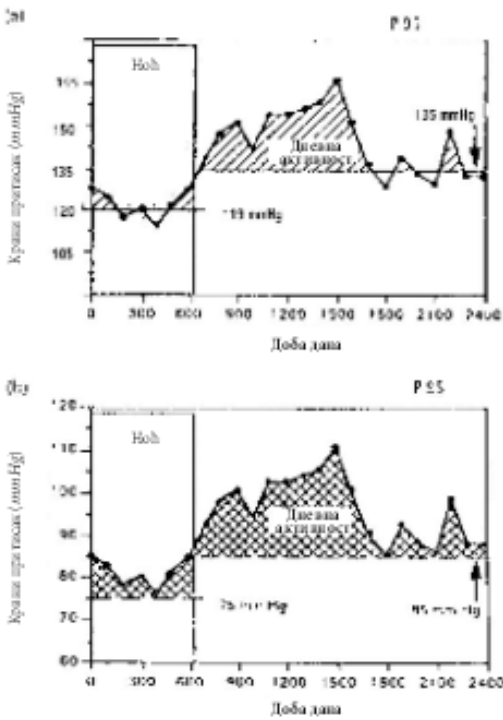
$$LVMi = \frac{LVM}{P} \text{ (g/m}^2\text{)}$$

Континуирано амбулаторно мерење крвног притиска (АМП) вршено је у току 24 часа – у току дана (8-23 часа) крвни притисак је мерен на 15 минута, а у току ноћи (23-8 часова) на 30 минута – аускултационом методом помоћу уређаја *Quiet Trak, Welch Allyn Tycos*. Крвни притисак је мерен на недоминантној руци, манжетном одговарајуће величине, тако да она потпуно обавије руку и прекрије две трећине надлактице. Пре почетка 24-часовног мерења крвног притиска болесницима је објашњен принцип рада уређаја и неопходност опуштања руке у тренутку мерења и саветовано им је да обављају своје нормалне дневне активности, уз вођење дневника о физичким и психичким активностима. Техничка исправност уређаја проверавана је на почетку континуираног мерења крвног притиска, и то истовременим мерењем крвног притиска помоћу живиног манометра, који је спојен рачвастом цеви. Дозвољене разлике износиле су $\pm 5 \text{ mmHg}$. За анализу података коришћени су само они резултати мерења код којих је успешност мерења била већа од 80% [16].

Резултати мерења крвног притиска представљени су као просечни резултати систолног и дијастолног крвног притиска у току 24-часовног периода, а за одређивање граничних вредности коришћен је одговарајући, према полу и висини, 95. перцентил према мултицентричној студији немачких аутора [17].

Варијабилност крвног притиска процењена је на основу стандардне девијације просечних вредности крвног притиска у току 24 часа.

За процену тежине артеријске хипертензије коришћени су просечне вредности крвног притиска и хипертензивно оптерећење (*blood pressure load – BP load*), изражено као проценат измерених вредности крвног притиска изнад нормалних опсега за одговарајући узраст и пол. Осим тога, у програмском језику *FORTRAN* написан је програм нумеричке интеграције и израчунат је и хипербарични индекс (*HBI*), који представља површину ограничену с једне стране вредностима крвног притиска у току 24 часа, а с друге стране правом линијом која представља 95. перцентил за одговарајући пол и висину (Слика 1) [18].



ГРАФИКОН 1. Хипербарични индекс.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати мерења крвног притиска и *LVMi* приказани су у табели 2. У недостатку нормалних референтних вредности, нисмо могли да користимо хипербарични индекс за процену тежине артеријске хипертензије, али смо доказали да он има значајну корелацију са просечним вредностима 24-часовног крвног притиска и *BP load* (Табела 3).

У раду нисмо доказали корелацију између *LVMi* и посматраних параметара (Табела 4).

ТАБЕЛА 2. Резултати мерења крвног притиска.

Индекс масе леве коморе (<i>LVMi</i> , g/m ²)	95,8 (26,8 – 305,7; мед. 80,3)
24 h систолни крвни притисак (mmHg)	117,7 ± 19,4 (88 – 156)
24 h дијастолни крвни притисак (mmHg)	70,7 ± 18,9 (43 – 110)
24 h пулсни притисак (mmHg)	47,0 ± 11,5 (32 – 79)
24 h систолни <i>BP load</i> (%)	43,8 (0 – 100; мед. 41,2)
24 h дијастолни <i>BP load</i> (%)	35,8 (0 – 100; мед. 37,7)
24 h систолна варијабилност крвног притиска (SD)	11,8 ± 3,8 (6,3 – 19,1)
24 h дијастолна варијабилност крвног притиска (SD)	11,4 ± 4,0 (6,2 – 21,3)
24 h систолни хипербарични индекс (<i>HBI</i>)	169,8 (0 – 685,4; мед. 195)
24 h систолни хипербарични индекс (<i>HBI</i>)	120,8 (0 – 765; мед. 172)

Вредности су изражене као просечна вредност, стандардна девијација, минимална и максимална вредност и медијана

ТАБЕЛА 3. Корелација хипербаричног индекса са просечним вредностима крвног притиска и хипертензивним оптерећењима.

		24h крвни притисак		24h хипертензивно оптерећење (BP load)	
		Систолни	Дијастолни	Систолни	Дијастолни
ХБИ/П	$r=$	0,551	0,719	0,724	0,714
	$p<$	0,022	0,001	0,001	0,001

ХБИ = хипербарични индекс; П = површина тела

ТАБЕЛА 4. Корелација $LVMi$ и посматраних параметара.

		Крвни притисак		Пулсни притисак	Варијабилност КП		BP load		ХБИ/П	
		Систолни	Дијастолни		Систолни	Дијастолни	Систолни	Дијастолни	Систолни	Дијастолни
$LVMi$	$r=$	0,223	0,225	-0,110	0,042	0,035	0,286	0,336	0,091	0,097
	$p<$	0,369	0,385	0,476	0,824	0,854	0,266	0,188	0,738	0,719

$LVMi$ = индекс масе леве коморе; КП = крвни притисак; BP load = хипертензивно оптерећење;

ХБИ = хипербарични индекс; П = површина тела

ДИСКУСИЈА

У жељи да се пронађе који поремећај крвног притиска мереног у току 24 часа највише доприноси оштећењу циљних (*target*) органа, настало је доста студија [10, 11, 14, 19–47]. Најчешће испитивани индекси су: хипертрофија срца, функција леве коморе, уринарни показатељи хипертензивног оштећења бубрега, васкуларна комплијанса и цереброваскуларна болест [21].

У највећем броју клиничких испитивања проучавало се дејство хипертензије на срце. У почетку је за процену хипертрофије срца коришћен ЕКГ, а он је затим замењен ехокардиографијом. Осим М мода и дводимензионалне ехокардиографије, за процену систолне и дијастолне функције коришћени су и доплер (*Doppler*) ехокардиографија и радионуклеидна вентрикулографија.

Са хемодинамског аспекта, артеријска хипертензија представља повећан отпор против кога срце избацује крв, тј. повећан „афтерлоад”. Код тешких и дуготрајних хипертензија се стога очекује развој хипертрофије миокарда, као први компензаторни одговор срца на повећање афтерлоада, а као последица повећане масе миокарда и поремећај дијастолне функције леве коморе. При анализи резултата квантификације промена на миокарду код особа са артеријском хипертензијом, морају се поставити два суштинска питања:

1. да ли срце сваке особе на исти начин реагује на хипертензивно оптерећење и
2. да ли поседујемо довољно сензитивне неинвазивне параметре за процену реалне масе миокарда?

Одговор на оба питања је, нажалост, одречан, што проблем чини веома комплексним и разлог је бројних контрадикторних резултата испитивања различитих студија.

Већина ових студија је поредила резултате 24-часовног мерења крвног притиска са структуром и функцијом леве коморе. Изучавана је углавном дијастолна функција, тј. укупно време пуњења леве коморе у дијастолу и време раног пуњења током дијастоле [21]. Испитивања су показала да су 24-часовни си-

столни и дијастолни притисци бољи предиктори $LVMi$ него крвни притисци измерени класичном методом [10, 19–26, 48]. Добијена је корелација 24-часовног и систолног и дијастолног крвног притиска са $LVMi$, али је већина студија указала на релативно ниску вредност коефицијената корелације и на чињеницу да се мање од 25% варијабилности ехокардиографских индекса за структуру леве коморе може повезати са АМП-ом или класичним мерењем крвног притиска. Ово упућује на друге факторе, осим крвног притиска, који су вероватно укључени у развој хипертрофије леве коморе у хуманој хипертензији, као што су, на пример, хемодинамско оптерећење и контрактилност миокарда. Такер (*Tucker*) и сарадници су анализирали хипертрофију миокарда леве коморе код болесника са хроничном инсуфицијенцијом бубрега и утврдили да су припадност мушком полу, BMI (*body mass index*), систолни амбулаторни крвни притисак и концентрација хемоглобина једине независне детерминанте LVM (маса леве коморе) и да заједно објашњавају 58% варијабилности LVM [25]. Галдериси (*Galderisi*) и сарадници истичу да су припадност мушком полу и позитивна породична анамнеза за хипертензију јаче детерминанте раних промена структуре срца него хемодинамско оптерећење код млађих, нормотензивних одраслих особа [27]. Корен (*Koren*) и сарадници у предикторе масе леве коморе убрајају систолни крвни притисак, старост и припадност црној раси, код које налазе два пута већу преваленцију хипертрофије леве коморе [28].

За разлику од горенаведених студија у којима је утврђена корелација и систолног и дијастолног 24-часовног крвног притиска са $LVMi$, резултати других студија су показали да систолни, али не и дијастолни, крвни притисак значајно корелира са масом леве коморе [11, 14, 29, 49, 50], односно да најбољу корелацију има пулсни притисак са $LVMi$ [30–33]. Док једни аутори сматрају да важнију улогу има крвни притисак у току дана, када су болесници изложени физичком и менталном стресу [10, 11, 51–53], други предност дају ноћној хипертензији, као предиктору хипертензивног оштећења циљних органа [21, 34, 49, 54].

За предикцију хипертензивног оштећења органа веома је важно и хипертензивно оптерећење [53, 55], а резултати Циуфиса (*Tsioufis*) и сарадника указују на чињеницу да је концентрична хипертрофија леве коморе у значајној корелацији са 24-часовним и систолним и дијастолним *BP load*, док је ексцентрична хипертрофија у значајној корелацији само са дијастолним *BP load* [35].

О значају варијабилности крвног притиска постоје различита мишљења; док неки аутори сматрају да претерана варијабилност крвног притиска може бити маркер развоја хипертензије, други су мишљења да је изражена варијабилност крвног притиска пре последица него узрок хипертензивног оштећења органа. Неколико студија указује на важност варијабилности крвног притиска у процесу раста масе миокарда леве коморе [12, 13, 27, 36]. Насупрот њима, Деверо и сарадници нису нашли статистички значајну разлику у варијабилности крвног притиска између болесника са нормалним ехокардиографским налазом и концентричном и ексцентричном хипертрофијом миокарда [37].

Важан методолошки проблем у анализи утицаја крвног притиска на *LVMi* је претходна антихипертензивна терапија. Манча (*Mancia*) и сарадници истичу утицај антихипертензивне и имunosупресивне терапије на масу и функцију леве коморе унутар неколико недеља или месеци – уколико се антихипертензивна терапија обустави, на пример, две недеље пре испитивања, фармаколошка активност ће изменити везу АМП-а и индекса масе леве коморе [21].

Слично Јенсену (*Jensen*) и сарадницима [38], у нашем раду нисмо доказали корелацију измерених крвних притисака са *LVMi* – корелација није доказана ни са просечним вредностима 24-часовног систолног, дијастолног и пулног притиска, нити са хипертензивним оптерећењем (*BP load* и хипербарични индекс) и варијабилношћу крвног притиска.

На пулсни притисак утиче комплијанса артеријског система, па се повишени пулсни притисак углавном јавља код старијих људи са изолованом систолном хипертензијом и код њих се може доказати корелација са *LVMi* [32, 33]. Код наших болесника израженија је дијастолна хипертензија, односно мање су вредности пулног притиска, па се тиме може објаснити одсуство корелације са *LVMi*. Недостатак корелације варијабилности крвног притиска и *LVMi* је у складу са резултатима Девероа и сарадника [37].

Могуће је да су наши резултати последица више разлога. Пре свега, мора се критички анализирати начин ехокардиографског одређивања масе миокарда леве коморе коришћењем методологије Девероа и сарадника [15]. Та метода има бројна ограничења: 1) мери се само једна димензија леве коморе и потом екстраполира у тродимензионалну величину, а при томе се евентуална грешка у мерењу подиже на кубни степен; 2) полази се од претпоставке да је лева комора лоптастог облика, а она је, међутим, облика зарубљене купе; 3) полази се од претпоставке да је дебелина целог миокарда леве коморе иста као и у

базалном делу (који се мери), а она то није. Постоје и бројне друге методе ехокардиографског одређивања масе миокарда леве коморе, пре свега мерењима у дводимензионалној техници, где се узима у обзир и маса папиларних мишића и различите дебљине зида леве коморе [39]. Те методе су, без сумње, нешто прецизније, али су у исто време компликоване и неподесне за рутински рад.

ЗАКЉУЧАК

Последњих година је постало јасно да се ехокардиографија, иако изразито моћна неинвазивна дијагностичка метода, не може са сигурношћу користити, не само за процену реалне масе миокарда леве коморе, него ни за лонгитудинално посматрање истог болесника пре и за време терапије артеријске хипертензије [40].

Друго, бар делимично објашњење чињенице да је већина наших болесника била хипертензивна (74,4%), а да је већина имала нормалне вредности *LVMi* (61,2%), јесте то да су можда утицале антихипертензивна и имunosупресивна терапија. И, на крају, али можда и најбитније, важно је констатовати да је одговор миокарда на хронично повећање афтерлоада индивидуалан. Познато је да постоје особе са истом тежином и дужином трајања хипертензије, а да се код неких развија хипертрофија миокарда, а код других не [41]. Сличан пример се виђа и код спортиста; неки имају изражену хипертрофију срца, док други не. То указује на то да постоје и други елементи који детерминишу подношење хипертензије, а верујемо да су пре свега генетске природе.

Одговор миокарда на хронично повећање афтерлоада је индивидуалан и сматрамо да је улога генетских фактора веома важна. Ехокардиографија (*LVMi*) се не може са сигурношћу користити за процену масе леве коморе код болесника са обољењем бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel WB. Prevalence and natural history of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Med* 1983; 75: 4-11.
2. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-107.
3. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
4. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
5. Redon J, Oliver V, Zaragoza M.D. et al. Ambulatory blood pressure during diseases of the kidney. *Blood Press Monit* 1999; 4: 267-274.
6. Timio M, Venezi S, Lolli S. et al. Non dipper hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3 year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43: 382-387.
7. Omata K, Kanazawa M, Salo T. et al. Therapeutic advantages of angiotensin converting enzyme inhibitors in chronic renal disease. *Kidney Int* 1996; 49 (suppl 55): S57-S62.
8. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17 (2): 151-183.

9. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
10. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68: 470-476.
11. Drayer JIM, Weber MA, De Young JL. BP as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern med* 1983; 143: 90-92.
12. Frattola A, Parati G, Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133-1137.
13. Palatini P, Penzo M, Racioppa A. et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1855-1860.
14. Veerman DP, de Blok K, van Montfrans GA. Relationship of steady state and ambulatory blood pressure variability to left ventricular mass and urinary albumin excretion in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9: 455-460.
15. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of the left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
16. Pejčić I, Peco-Antić A, Parezanović V, Kostić M, Popović-Rolović M. i sar. 24h praćenje (kontinuirani monitoring) krvnog pritiska (KAMTA) u dece s terminalnom bubrežnom insuficijencijom (TBI) lečene hroničnim hemodijalizama (HHD). *Srp Arh Celok Lek* 1996; Suppl I: 94-96.
17. Soergel M, Kirschstein M, Busch C. et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: A multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997; 130: 178-84.
18. Portman RJ, Yetman RJ. Clinical uses of ambulatory blood pressure monitoring. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 367-76.
19. White WB, Lund-Johansen P, Weiss S. et al. The relationship between casual and ambulatory blood pressure measurement and central hemodynamics in essential human hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1075-1081.
20. Zakopoulos NA, Toumanidis ST, Barlas GJ et al. A "pressure-time index" for assessing the severity of essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1387-1393.
21. White WB. Hypertensive target-organ involvement and 24-hour ambulatory blood pressure measurement. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice, Raven Press, New York 1994; 47-60.
22. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G et al. Risk stratification of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1990; 66: 583-90.
23. Calzolari A, Giordano U, Matteucci C. et al. Hypertension in young patients after renal transplantation. *Am J Hypertens* 1998; 11: 497-501.
24. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C. et al. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy, and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 987-996.
25. Tucker B, Fabbian F, Giles M. et al. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-728.
26. Kok RHJ, Beltman FW, Terpstra WF et al. Home blood pressure measurement: reproducibility and relationship with left ventricular mass. *Blood Press Monit* 1999; 4: 65-69.
27. Galderisi M, Celentano A, Tammamo P. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in offspring of hypertensive patients. Relation to left ventricular structure and function. *Am J Hypertens* 1993; 6 (2): 114-120.
28. Koren MJ, Mensah GA, Blake J. et al. Comparison of left ventricular mass and geometry in black and white patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6 (10): 815-823.
29. Feola M, Boffano GM, Procopio M. et al. Ambulatory 24-hour blood pressure monitoring: correlation between blood pressure variability and left ventricular hypertrophy in untreated hypertensive patients. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 38-44.
30. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C. et al. Ambulatory pulse pressure a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 983-988.
31. Sidorenkova N, Manukian A, Valisheva Y. et al. Daily range pulse pressure dynamics in normotensive and hypertensive males. *European society of hypertension; Abstracts "10th European meeting on hypertension"*, Göteborg 2000; S55.
31. Costa LS, Cunha JVL, Almeida CMS et al. Pulse pressure in the development of left ventricular hypertrophy in isolated systolic hypertension. *European society of hypertension; Abstracts "10th European meeting on hypertension"*, Göteborg 2000; S56.
32. Costa LS, Cunha JVL, Scotti AV et al. Ambulatory pulse pressure as a strong and independent cardiovascular risk factor. *European society of hypertension; Abstracts "10th European meeting on hypertension"*, Göteborg 2000; S51.
33. Nagy V, Pregon A, Nemetz Zs. et al. New conception of cardiovascular risk in diabetes mellitus: the change of blood pressure's circadian rhythm results organ damage even in normal blood pressure. *European society of hypertension; Abstracts "10th European meeting on hypertension"*, Göteborg 2000; S43.
34. Tsioufis C, Stefanidis C, Goumas G. et al. Relation of ambulatory blood pressure load with left ventricular geometry in untreated patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 677-682.
35. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G. et al. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992; 5: 180-186.
36. Devereux RB, James GD, Pickering TG. What is normal blood pressure? Comparison of ambulatory pressure level and variability in patients with normal or abnormal left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 1993; 6: 211S-215S.
37. Jensen HAE, Ladegoged SD, Hansen I. et al. Left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *European society of hypertension; Abstracts "10th European meeting on hypertension"*, Göteborg 2000; S26.
38. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Methods for obtaining quantitative information from the echocardiographic examination. In: *Echocardiography in pediatric heart disease*, Mosby-Year book, Inc, 1997; 133-234.
39. Gottdiener JS, Livengood SV, Meyer PS et al. Should echocardiography be performed to assess effects of antihypertensive therapy? Test-retest reliability of echocardiography for measurement of left ventricular mass and function. *JACC* 1995; 25 (2): 424-430.
40. Feigenbaum H. *Echocardiography*. In: Braunwald E. (ed). *Heart disease*, WB Saunders Co, Philadelphia 1997; 53-107.
41. Parving HH, Jensen H, Mogensen CE et al. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974; i: 1190-1192.
42. Fauvel JP, Hady-Aissa A, Laville M. et al. Microalbuminuria in normotensives with genetic risk of hypertension. *Nephron* 1991; 57: 375-376.
43. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (suppl 6): 6-9.
44. Opsahl JA, Abraham PA, Halstenson CE, Keane WF. Correlation of office and ambulatory blood pressure measurements with urinary albumin and N-acetyl-b-D-glucosaminidase excretions in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1: 117S-120S.
45. Giaconis S, Levanti C, Fommei E, Innocenti F, Seghieri G, Palla L, Palombo C, Chione S. Microalbuminuria and causal and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 259-261.
46. Cerasola G, Cottone S, D'Ignato G et al. Microalbuminuria points out early renal and cardiovascular changes in essential hypertension. *Rev Lat Cardiol* 1992; 11: 461-469.
47. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. The relationship between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens* 1995; 13: 823-829.
48. Belsha CW, Wells TG, McNiece KL et al. Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 410-417.
49. Matteucci MC, Giordano U, Calzolari A. et al. Left ventricular hypertrophy, treadmill tests, and 24-hour blood pressure in pediatric transplant patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1566-1570.

50. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999; 4: 249-256.
51. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
52. White WB, Dey HB, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 782-795.
53. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T. et al. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 67: 1307-1311.
54. Zachariah PK, Sheps SG, Ilstrup DM et al. Blood pressure load – a better determinant of blood pressure. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 94-98.

AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING AND LEFT VENTRICULAR MASS INDEX IN CHILDREN WITH RENAL DISEASE

Iris PEJČIĆ¹, Amira PECO-ANTIĆ², Ida JOVANOVIĆ², Mirjana KOSTIĆ²

1. Institute for Neonatology, Belgrade; 2. University children's hospital, Belgrade

INTRODUCTION

Numerous epidemiological studies have shown that blood pressure (BP) is positively related to cardiovascular morbidity and mortality. Although the relationship between BP and the incidence of morbid events is consistent and highly significant, it is difficult to predict the absolute risk. Several studies have shown that the organ damage associated with hypertension correlate to a greater degree with 24h average BP than with clinic BP and the most of them evaluated left ventricular hypertrophy in these patients.

OBJECTIVE

To evaluate the correlation between left ventricular mass index (LVMI) and BP, BP variability, pulse pressure (PP), BP load and hyperbaric index (HBI).

DESIGN AND METHODS

Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed in 30 children with renal disease aged 12.7 ± 5.5 years. Ten of them had normal renal function, 3 had renal transplant and 17 of them had end-stage renal disease and were on chronic haemodialysis. All of the patients were submitted to an echocardiographic evaluation and LVMI was calculated according to Penn convention. Ambulatory blood pressure monitoring was performed during the 24h period and average values of systolic and diastolic BP were evaluated. As an index of variability of BP values we used standard deviation (SD) of mean.

Evaluation of average BP values has some disadvantages – it does not take into account the peaks of blood pressure and the values are lower if the circadian rhythm of BP is preserved – for this reason BP load and HBI were evaluated as well. BP load represented the percentage of BPs exceeding the upper limits of normal and HBI the integrated area under the ambulatory BP curve. For the upper limits of normal we used 95th percentile from the multicenter study of German authors.

RESULTS

There was no correlation between LVMI and evaluated parameters.

CONCLUSIONS

The response of myocardium to chronic increase of the afterload is highly individual, and probably the role of genetics in this is very important. Echocardiography (LVMI) could not be used with certainty for the evaluation of ventricular mass.

Key words: ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular mass index, renal disease, children.

Iris PEJČIĆ
Institut za neonatologiju
Kralja Milutina 50, 11000 Beograd
Tel: 011 3615 048

ПСИХОПАТОЛОШКО РЕАГОВАЊЕ КОД ОРТОПЕДСКИХ ПАЦИЈЕНАТА

Александар ЛЕШИЋ¹, Петар ОПАЛИЋ²

1. Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд;

2. Институт за ментално здравље, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Аутори су испитивали психопатолошке реакције код 175 испитаника – 70 телесно повређених у рату и миру и 105 неповређених испитаника, на основу примене четири инструмента: Ајзенковог (*Eysenck*) инвентара личности, ПТСП-10 скале (скале посттрауматских стресних поремећаја), теста породичне чврстине (*FHI*) и упитника о касним ефектима несреће (*LEAIQ*). На основу наведених испитивања утврђено је да је највише неуротичних поремећаја установљено код пацијената повређених у рату који су били тесно повезани са факторима стреса као што су губитак породице и дома. У овој групи пацијената доживљај растројености установљен је као најчешћи појединачни симптом, који је у нешто мањем броју нађен и код повређених у миру. Пацијенти повређени у рату такође су најчешће реаговали симптомима конверзије, а телесно повређени у миру депресивним симптомима. Утврђена је и повезаност између јачине стресора и релативно благих психијатријских симптома, као што су кошмарни снови, раздражљивост и сећања везана за повређивање. Добијени резултати истраживања поређени су са сличним истраживањима других аутора.

Кључне речи: посттрауматски стресни поремећај, ратне повреде, ортопедија.

УВОД

На систематичније истраживање психопатолошких аспеката соматски трауматизованих особа подстакло нас је запажање великих разлика у понашању извесног броја пацијената који су лечени у Институту за ортопедију и трауматологију Клиничког центра у Београду, чије су психичке реакције у истим условима биле видно измењене, а често и неодговарајуће.

Одступања у понашању била су утолико упадљивија што су се на нашем одељењу у периоду од 1992. до 1998. године, осим пацијената са мирнодопским повредама, лечили и пацијенти са ратним повредама.

Познавање психолошког, односно психијатријског аспекта повреде у доброј мери може да помогне при припреми пацијента за операцију, лечење и превазилажење последица повреде, посебно постратуматског стресног поремећаја (ПТСП). Телесна повреда се стога не посматра само са хируршког и психијатријског аспекта, већ се узима у обзир и њена шира – социоекономска – димензија. Будући да несреће и ратови немају истоветне последице у свим земљама, неопходно је да се, уз постојеће стресоре и локалне чиниоце, специфично дефинишу одређене вулнерабилне групе људи и предвиде њихови могући психички поремећаји и реакције. Од посебне важности је и уважавање специфичних културолошких обележја, понашања унесређеног и ставова околине према њему, која се у различитим крајевима исте земље различито односи према повређеном.

МЕТОД РАДА

Наш узорак имао је 175 испитаника различитог узраста, пола, брачног стања и занимања. Од тога је

експерименталну групу чинило 70 пацијената лечених на Ортопедској клиници (КЦС) у Београду у периоду 1992-1998. године. Ова група хоспитализованих пацијената била је подељена на две подгрупе. Прву подгрупу (Е1) чинило је 26 повређених пацијената на ратном подручју који су упућени на лечење у Београд. У другој експерименталној подгрупи (Е2) било је 44 испитаника из Београда и околине телесно повређених у мирнодопским условима. Телесне повреде односиле су се на повреде кичменог стуба, горњих и доњих екстремитета. Контролну групу (К) чинило је 105 становника Београда који су тестирани у истом временском периоду.

Пацијенти и испитаници су испитани сетом (низом) инструмената који су уобичајени у оваквим истраживањима [1]. Ми смо користили следећа четири инструмента (теста): 1. ПТСП-10 скалу или скалу посттрауматских симптома; 2. тест породичне чврстине (*FHI* – *Family Homogeneity Index*) са 19 варијабли, који је примењен да би се испитала веза између кохезивности породичног система и последица несреће; 3. кратки Ајзенков (*Eysenck*) инвентар личности, којим смо испитивали неуротичност и црте екстремности и интроверзије; 4. упитник за испитивање касних ефеката повреде или удеса (*LEAIQ* – *Late Effect of Accidental Injury Questionnaire*). Статистичка анализа обухватала је: анализу варијансе, Пирсонов χ^2 тест и дискриминациону анализу.

РЕЗУЛТАТИ

Код 70 пацијената испитали смо психичке последице телесне трауматизације (повреде) у ратним и мирнодопским условима. Од тога броја 62,9% пацијената повређено је у мирнодопским условима, а 37,1% у ратним условима. Резултате клиничких испитивања

ТАБЕЛА 1. Нека клиничка обележја узорка експерименталне групе (70 испитаника).

		К Л И Н И Ч К О О Б Е Л Е Ж Ј Е																МЕСТО (УСЛОВИ) ПОВРЕЂИВАЊА				
		Повређени део тела			Ампутуран		Тешка операција		Покретан		Патио од несанице		Узимао антидепресиве		Узимао анксиолитике		Акутност повреде					
		Труп	Руке	Ноге	да	не	да	не	да	не	да	не	да	не	да	не	да	не	Радно место	Саобраћајна несрећа	Слободно време	У рату
ВРЕДНОСТИ КЛИНИЧКОГ ОБЕЛЕЖЈА	f	8	23	39	3	67	45	25	56	14	11	59	2	68	33	37	40	30	8	15	16	26
	%	11,4	32,9	55,7	4,3	95,7	64,3	35,7	80,0	20,0	15,7	84,3	2,9	97,1	47,1	52,9	57,1	42,9	11,4	21,4	30,0	37,1

(начина повреде, локализације повреде, начина лечења, ампутација) изнети су у табели 1.

Испитивањем психопатолошких обележја у реаговању телесно повређених (по групама) у рату (Е1), у миру (Е2) и здравих испитаника – контролна група (К) статистички је доказан значајно већи степен испољавања ПТСП поремећаја у групи пацијената повређених у ратним дејствима (Табела 2).

Такође смо утврдили да постоји знатно виши степен неуротицизма (по Ајзенковој скали) код телесно повређених у рату (Е1), у односу на повређене у миру (Е2).

Наша испитивања показала су да ће код телесно трауматизованих у рату највероватније доћи до раз-

вијања симптома ПТСП. Овакав закључак није био у вези само са тежином телесне повреде, већ и са околностима повреде (ратно окужење, губитак породице или блиске особе и значајаније учесталије помишљање на смрт, тј. на виталну угроженост).

С обзиром на највише вредности теста породичне чврстине (*FHI*) у групи повређених у рату, може се закључити да је рањавање допринело кохезивности породице из које је пацијент испитаник дошао ($\bar{X}=6,45, p<0,01$).

Детаљнија истраживања вршена су помоћу варијабли добијених издвајањем појединих питања из упитника о касном ефекту повреде (*LAEIQ*), из којег смо користили групе питања која се односе на поје-

ТАБЕЛА 2. Значајно присутна општа и ужа психопатолошка обележја у реаговању трауматизованих у експерименталној групи болесника.

Општа психопатолошка обележја (са укупног скорa одговарајућег инструмента)	Уже психопатолошко обележје (из одговора на један <i>item</i>) из скале 10-ПТСП и <i>LAEIQ</i> -а	Подгрупе (групе испитаника) укључене у статистичку обраду	χ^2	Ниво статистичке значајности и разлика <i>p</i>
Резултујуће обележје веће у Е1				
Симптоми ПТСП-а (Скала ПТСП-а)	растројеност	Е1, Е2, К	29,07	<0,01
	главобоље	Е1, Е2, К	10,12	<0,05
	вртоглавица	Е1, Е2, К	14,04	<0,01
	тешкоће са дисањем	Е1, Е2, К	13,38	<0,01
Општи неуротицизам (Ајзенков инвентар личности)	хистерија, тј. конверзија			
	промене расположења	Е1, Е2, К	199,10	<0,01
	депресивност	Е1, Е2, К	12,84	<0,05
	депресија			
	кошмарни снови	Е1, Е2, К	29,69	<0,01
	раздражљивост	Е1, Е2, К	14,39	<0,01
ПТСП				
Резултујуће обележје веће у Е2				
Симптоми ПТСП-а (Скала ПТСП-а)	телесни болови	Е1, Е2, К	10,39	<0,05
	хистерија или конверзија			
	смањење општих способности	Е1, Е2, К	8,80	<0,05
	осећање слабости	Е1, Е2, К	8,63	<0,05
Општи неуротицизам (Аусенцков инвентар личности)	депресија			
	кошмарни снови	Е2, К	7,80	<0,05
	раздражљивост	Е2, К	6,90	<0,05
ПТСП				

дине психопатолошке ентитете (депресија, анксиозност, соматизација и когнитивне сметње). Из њих смо добили следеће резултате:

1. Депресивност (најозбиљнија од наведених симптома, јер се показала као поуздан предзнак могућег развоја ПТСП) значајно се издваја у групи телесно повређених у рату (E1).
2. Анксиозност се статистички значајно издвојила само у контролној групи ($F=6,400$, $p<0,01$).
3. Несаница и соматизација, односно конверзивни симптоми значајно су се издвојили у групи E1, а мање у групи E2.

Када су у питању само ужа психопатолошка обележја, на првом месту издваја се дисоцијативни проблем, тзв. растројеност, у групи E1 (Табела 2).

На другом месту налази се симптом депресивности, који се такође најчешће појављује у групи повређених у рату (E1).

Феноменолошки симптоми растројености и депресивности у нашем истраживању показали су се као поуздани квалитативни психопатолошки параметри начина настанка трауме.

Најзад, поједини конверзивни симптоми у целини се групишу пре свега у групи телесно трауматизованих у рату, а мање у групи телесно повређених у миру (E2) (Табела 2).

Интересантан је и однос обележја трауме и психопатолошког реаговања. Следећа три обележја показала су статистички значајну, умерену корелацију са психопатолошким реаговањем пацијента: тежина операције, непокретност и акутност повреде (Табела 3). Позитивна корелација између тежине операције и укупног скорa ПТСП иде у прилог потврди о тешким телесним повредама испитаника, а негативне (инверзне) корелације између моторне покретљивости пацијента и несанице, односно опште неуротичности указује на то да непокретност пацијента озбиљно угрожава основни егзистенцијални однос према околини и себи, што изазива високу фрустрацију. Та непокретност пацијента мобилише чланове породице да подрже повређеног члана породице, што је потврђено присуством инверзне корелације између ова два обележја (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Психопатолошко реаговање телесно повређених испитивали су Кун (*Kuhn*) и сарадници [2] на ортопедском одељењу Вајтингтон (*Whittington*) болнице у Лондону, пратећи пацијенте са повредама на доњим екстремитетима које су задобили у саобраћајном удесу. У првој недељи две трећине пацијената показивало је довољно симптома за укључивање у групу психијатријских пацијената, при чему се није радило само о ПТСП. Кроз шест месеци само је једна четвртина показивала психичку измењеност. Ове промене су аналогне налазима у нашој подгрупи повређених у миру (E2), али ми нисмо потврдили овакву пролазност симптома.

Истраживачи са токијског универзитета Јин (*Jin*) и сарадници [3] уочили су да у настанку саобраћајне несреће значајну улогу имају коефицијент интелигенције возача, прикривена психотичност и агресивна психопатија. Такве црте открили су и Витлок (*Whitlock*) и сарадници [4] у свом истраживању. Према томе, може се рећи да је ПТСП био само последица онога што се већ дешава са личношћу повређеног. Овакав налаз је компатибилан са налазом у нашој E2 подгрупи, али се и у контролној групи налазе симптоми анксиозности који могу да умање психофизичку способност и да тиме доведу до несреће (К група). Овакав налаз у контролној групи може да се објасни тешком социоекономском кризом у нашој земљи деведесетих година 20. века.

У истраживањима Бајденса (*Buydens*) и сарадника [5] наводи се да је готово 70% америчких ветерана из Вијетнамског рата имало у свом психичком статусу елементе за психијатријску дијагнозу, иако није реч о психијатријским болесницима у ужем смислу речи, већ само о људима „уздрманих унутрашњих структура”. Последица овога је да је чак 40% њих проглашено неспособним за даље служење у војсци. У истом истраживању је готово две трећине свих повређених испитаника било „психички лабилно” непосредно после повреде, док је после телесне трауме у миру то био случај само код 3,5% испитаника. У нашем истраживању нисмо нашли овако велику разлику (70% наспрам 3,5%) психичких поремећаја између

ТАБЕЛА 3. Статистички значајне корелације између клиничких карактеристика соматски трауматизованих, с једне, и неких психопатолошких црта испитаника с друге стране.

ОБЕЛЕЖЈЕ СОМАТСКЕ ТРАУМЕ	ПСИХО(ПАТО)ЛОШКО ОБЕЛЕЖЈЕ (И ИНСТРУМЕНТ ИЗ КОЈЕГ ПОТИЧЕ)	ВРЕДНОСТИ СТАТИСТИЧКИ ЗНАЧАЈНИХ КОРЕЛАЦИЈА	НИВО СТАТИСТИЧКЕ ЗНАЧАЈНОСТИ КОРЕЛАЦИЈЕ РАЗЛИКА
Тешка операција	ПТСП – укупна вредност (скала ПТСП)	$r=0,23$	$p<0,05$
	несаница (<i>LEAIQ</i>)	$r=-0,28$	$p<0,05$
Покретност пацијента	општа неуротичност (<i>LEAIQ</i>)	$r=-0,34$	$p<0,01$
	породична кохезивност (<i>FHI</i>)	$r=-0,24$	$p<0,05$
Акутност повреде	активан став у савладавању несреће (скала снаге утицаја догађаја)	$r=-0,22$	$p<0,05$
	екстраверзија (Ајзенков инвентар личности)	$r=0,25$	$p<0,05$

пацијената повређених у ратним и оних повређених у мирнодопским условима.

Проблем представља и дуготрајност дејства трауме. Тако је Шројдер (*Schreuder*) [6] нашао да неке жртве Другог светског рата и после 40 година након трауме сањају догађаје који су изазвали стрес, што смо и ми потврдили код неких испитаника који су после две године након рањавања лечени због компликација на екстремитетима.

Фонтена (*Fontana*) и сарадници [7] сматрају да су повратак са ратишта и подршка породице и средине критичне тачке продубљивања, односно превенције психичких последица рањавања. Наши аутори [8, 9] су такође указали на важну улогу непосредне околине (породице или вршњака) за рехабилитацију рањеника, скрећући пажњу на значај људи у које повређени има поверење, што је у корелацији са нашим налазом у тесту *FNI*.

Наша истраживања [10] су показала да општа тежина телесне трауме, али и услови повређивања, део повређеног тела и операција стоје у позитивној корелацији са могућношћу реаговања ПТСП-ом. Услови повређивања су посебно битни јер се у ратовима сродних народа (Никарагва, бивша Југославија) јављају посебни облици негације стварности, екстремна суровост и деструктивност [8, 11].

У настанку симптома ПТСП веома значајна улога придаје се стресу. Међутим, одговор на стрес је дубокоиндивидуалан и Фајнстајн (*Feinstein*) и Долан (*Dolan*) [12] стрес виде само као окидач, а не и као етиолошки фактор *per se*. Налаз анксиозности у нашој популацији, К групи, може да објасни висок степен психопатолошког реаговања у мирнодопски повређених пацијената.

При разматрању улоге стреса треба имати на уму његове главне факторе. У нашем случају то су били телесно повређивање, фактори коморбидитета рањавања (рат, губитак дома, погибија блиског члана) и хоспитализација, као незаобилазни стресни чинилац, што је и потврђено већим степеном ПТСП симптома у групи Е2 у односу на групу Е1.

ЗАКЉУЧАК

Наша испитивања психичких реакција које смо запазили на ортопедском одељењу (несаница, узимање седатива и друго) добрим делом су потврђена истраживањима концентрисаним на испитивање главних симптома психичке измењености телесно повређених. При том смо утврдили да је највише неуротичних поремећаја било код пацијената повређених у рату, и то не само због природе повреде, већ и због њене асоцијације са другим факторима стреса (губитак ближњих, дома).

Склоност ка развоју симптома ПТСП није била у корелацији са припремљеношћу за повреду, јер је

она била знатно лошија код пацијената повређених у миру и у контролној групи, за разлику од повређених у рату (који су били припремљени за борбу, а тиме и за повреду).

Код повређених у рату најчешће је долазило до хомогенизације породице око повређеног члана.

Растројеност, а исто тако и депресивност, као најчешћи симптом телесне измењености, у нашим испитивањима смо установили код телесно повређених у рату и у нешто мањем броју код телесно повређених у миру.

Повређени у миру најчешће су реаговали симптомима конверзије, а у контролној групи се издвајају симптоми анксиозности.

Иако карактеристике личности и социјално окружење повређеног модификују његов психички одговор на рањавање као стрес, утврдили смо да постоји повезаност између јачине стресора, пре свега у ратним условима повређивања, и низа ПТСП симптома (кошмарни снови, мисли и сећања везана за трауму, раздражљивост).

ЛИТЕРАТУРА

1. Raphael B, Lundin T, Weisath L. A Research Method for the Study psychological and psychiatric Aspect of Disaster, Munksgaard, Copenhagen, 1989.
2. Kuhn W, Bell R, Seligson D, Laufer S, Lindner J. The Tip of the Iceberg: Psychiatric Consultations on an orthopaedic Service, International Journal of the Psychiatry in Medicine, 1988;18(4): 375-382.
3. Jin HQ, Araki S, Wu XK, Zhang YW, Yokohama K. Psychological Performance of Accident-Prone Automobile Drivers in China: A Case-Control Study, International Journal of Epidemiology; 1991, 20(1): 230-233.
4. Whitlock FA, Stoll JR, Rekh Dahl RJ. Crisis, Life Events and Accidents, Australian and New Zealand Journal of Psychiatry; 1977, 11: 127-131.
5. Buydens-Branchey L, Noumair D, Branchey M. Duration and Intensity of Combat Exposure and Posttraumatic Stress Disorder in Vietnam Veterans, The Journal of Nervous and Mental Disease; 1990, 178(9): 582-587.
6. Schreuder BJN. Posttraumatic Re-enactment in Dreams, in: Bareuther H. et al. (Ed): Traum und Gedächtnis; Neue Ergebnisse aus psychologischer, psychoanalytischer und neurophysiologischer Forschung, 3. Internationale Traumtagung; 1995:187-203.
7. Fontana A, Rosenheck R, Horvath T. Social Support and Psychopathology in the War Zone, Journal of Nervous and Mental Disease; 1997, 185: 675-681.
8. Jovanović A. Ratne psihotraume i porodica, Zadužbina Andrejević, Beograd. 1997.
9. Polovina N, Divac Lj. Posttraumatski stresni poremećaj i psihoterapijski pristup, Vojnosanitetski pregled; 1992, 49 (2): 115-125.
10. Opalić P, Lešić A. Investigation of the psychopathological state of patients with injuries of musculoskeletal system. Medicinska istraživanja; 2001. Vol34(1):10-17.
11. Hume F, Summerfield D. After the War in Nicaragua: A Psychosocial Study of War Wounded Ex-Combatants, Medicine and War; 1994, 10: 4-25.
12. Feinstein A, Dolan R. Predictors of Post-traumatic Stress Disorder following physical Trauma: An Examination of the Stressor Criterion, Psychological Medicine; 1991, 21: 85-91.

PSYCHOPATHOLOGICAL RESPONSES OF PHYSICALLY INJURED PERSONS

Aleksandar LEŠIĆ¹, Petar OPALIĆ²

1. Institute for Orthopedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

2. Institute for Mental Health, Belgrade

The idea to monitor and research psychopathological responses of physically injured persons in a more systematic manner has come from our observation of huge differences in patient behavior, whose psychological responses were noticeably changed and often inappropriate. The behavior aberrations were all the more striking because we treated war-time injuries in addition to peacetime ones.

Our sample had 175 patient subjects, of both sexes, different ages, marital status and professions. A group of 70 patients treated in the Institute for Orthopedic Surgery and Traumatology were divided into two subgroups. The first experimental subgroup (E1) consisted of 26 (37.1%) patients physically injured in combat. The second subgroup (E2) had 44 (62.9%) patients physically injured in peacetime circumstances (car accidents, work accidents, etc). The physical injuries encompassed injuries to spinal column and extremities. The control (K) consisted of 105 subjects without physical injuries. The clinical picture and psychological reactions of the patients were examined by means of 4 instruments – PTSD-10 scale or posttraumatic symptoms scale [1], Family Homogeneity Index /FHI/ with 19 variables, applied to measure the relation between the family system homogeneity and accident effects [2], Short Eysenck's Personality Inventory applied to investigate neuroticism and extroversion and introversion traits [3], Late Effects of Accidental Injury Questionnaire [4].

Our observations of psychological responses of patients in our ward (insomnia, sedatives intake) were mostly confirmed by tests conducted with the above instruments.

In the group of the wartime injured (E1), as well as in the control (K), Eysenck's scale proved a significantly higher degree of neuroticism in comparison to the peacetime injured. Such results indicated that the wartime injured would most probably develop the picture of Posttraumatic Stress Disorder. Such a conclusion was related not only

to the seriousness of injuries but also to the circumstances of their occurrence.

The proneness to develop PTSD symptoms was not in correlation with the preparedness for accident, it being much poorer in peacetime injuries, as opposed to wartime patients, who had been prepared to the possibility of injury occurrence.

The highest value of family homogeneity (FHI) was established in the wartime injured, which led us to conclude that the injury contributed to the cohesion of the family from which the patient came.

By extracting some questions related to psychopathological entities such as insomnia, depression, somatization, anxiety, and cognitive disorders, the following results were obtained. Depression was the most frequent in both groups of injuries. Anxiety was also present in the control group; and insomnia and somatization, that is, conversion symptoms, were present in both groups of the injured.

By examining narrower psychological characteristics of the wartime injured revealed dissociation problems – derangement to be the most frequent. Then follow the symptoms of depression, which occur significantly more frequently in the wartime injured in comparison to the peacetime injured. The phenomenological symptoms of derangement and depression proved to be reliable parameters of physical trauma.

It is also significant that the three characteristics showed correlation to psychopathological responses: severity of surgery, paralysis, and acute injury.

Key words: posttraumatic stress disorder, wartime injuries, orthopedy.

Aleksandar LEŠIĆ
Hadži-Melentijeva 8, 11000 Beograd
Tel: 011 436 388, 455 120

* Рукопис је достављен Уредништву 12. 8. 2002. године.

КОРЕЛАТИВНА АНАЛИЗА ПРЕДИКЦИОНИХ ФАКТОРА ЗА УСПЕШНОСТ ИМПЛАНТАЦИЈЕ У ПРОГРАМУ ВАНТЕЛЕСНЕ ОПЛОДЊЕ

Милена ПАПИЋ-ОБРАДОВИЋ¹, Светлана ДРАГОЈЕВИЋ-ДИКИЋ¹,
Ана МИТРОВИЋ¹, Душан ПАПИЋ²

1. Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд;
2. Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Од 85 пацијенткиња које су биле подвргнуте протоколу вантелесне оплодње исход је био успешан код 16 пацијенткиња, односно након третмана је остварена трудноћа. По претпоставци истраживања, на дан администрације *HCG* одређиване су вредности параметара који би могли бити релевантни за исход имплантације. Анализирани су: мерење дебљине ендометријума, процена хиперехогене зоне према тоталној дебљини ендометријума (*HEA* однос) и крвни проток на нивоу утеруса, који је добијен применом трансвагиналне колор доплер (*Doppler*) сонографије. У истом термину је одређивана и серумска концентрација естрадиола и прогестерона. Доказано је да се вредности *HEA* односа, дебљина ендометријума и серумска концентрација прогестерона статистички значајно разликују у групи пацијенткиња код којих је дошло до успешног исхода имплантације. Мултипла регресиона анализа је показала да постоји најбоља корелативна веза између *HEA* односа и серумске концентрације прогестерона.

Кључне речи: вантелесна оплодња, ендометријум, прогестерон, естрадиол.

УВОД

Неоспорно је да су квалитет ембриона и рецептивност ендометријума два најважнија параметра који детерминишу резултат примене програма вантелесне оплодње. Рецептивност ендометријума, као изоловани предикциони фактор за успешност имплантације, са своје стране, условљена је бројним другим чиниоцима.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се докаже да је адекватна крвна перфузија на нивоу утеруса и ендометријума у корелацији са одговарајућим хормонским профилем, а да је резултат таквог односа повољна рецептивност ендометријума.

МЕТОД РАДА

Испитивани узорак чинило је 85 жена које су због различитих узрока неплодности одређене за примену програма вантелесне оплодње. Након спроведеног *IVF (in vitro* фертилитет) протокола, 16 жена (18,8%) је остварило трудноћу. Контролна група је била од осталих 69 испитаница, код којих није остварена трудноћа.

Статистичка анализа спроведена је на параметрима измереним на дан администрације *HCG*. Анализирани су: мерење дебљине ендометријума, процена хиперехогене зоне према тоталној дебљини ендометријума (*HEA* однос) и крвни проток на нивоу утеруса (индекс пулсатилности *Pi*), који су добијен применом

трансвагиналне колор доплер (*Doppler*) ултразвучне сонографије. У истом термину одређивана је серумска концентрација естрадиола (*E2*; *pg/ml*) и прогестерона (*P*; *nmol/l*) по радиоимунолошкој РИА методи.

У статистичкој анализи примењени су параметријски и непараметријски тестови за тестирање значајности разлика параметара (χ^2 тест, Студентов *t*-тест). Корелација је одређивана употребом Пирсоновог (*Pearson*) корелационог коефицијента. Мултиваријантна регресиона анализа (*Stepwise*) примењена је у циљу сагледавања значајности истовременог утицаја више фактора. Сигнификантност је дефинисана са $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати свих мерења параметара представљени су у основној анализи као средња вредност ($\bar{X}$) из свих мерења и стандардна девијација (*SD*), а значајност разлика тестирана је поменути статистичким тестовима (Табела 1).

Применом мултипле регресионе статистичке анализе „корак по корак”, увођен је параметар по параметар на основу величине којом је редукована варијанса, односно на основу добијеног коефицијента корелације између зависне променљиве и низа независних променљивих. Овај поступак доказао је да је у најбољој корелативној вези *HEA* однос и серумска концентрација прогестерона (коефицијент корелације 0,91), а затим *HEA* однос према удруженим величинама *P*, *E2* и дебљини ендометријума (0,86). Све друге комбинације параметара нису значајније доприносиле побољшању регресионог коефицијента.

ТАБЕЛА 1. Карактеристике измерених параметара у испитиваним групама пацијенткиња на дан администрације *HCG* ($\bar{X}$ SD) или %.
TABLE 1. Characteristics measured parameters in evaluated groups on day of HCG administration ($\bar{X}$ SD) or %.

Параметар <i>Parameter</i>	Контролна група (69) <i>Control group</i>	Гравидне (16) <i>Pregnant</i>	Сигнификантност <i>Significance</i>
НЕА однос (%) <i>NEA relation (%)</i>	31	36	S
Дебљина ендометријума (mm) <i>Endometrial thickness</i>	8.5±0.8	10.1±0.6	S
Индекс пулсатилности а. утерине <i>Pulsatile index a. uterine</i>	1.85±0.18	1.75±0.16	NS
E2 серумска концентрација (pg/ml) <i>E2 serum level</i>	1750±150.5	1850±231.4	NS
П серумска концентрација (nmol/l) <i>P serum level</i>	40.5±5.8	30.0±9.5	S

S = сигнификантно/significance ($p < 0.05$), NS = није сигнификантно/non significance

ДИСКУСИЈА

Досадашња сазнања су показала врло обесхрабрујућу чињеницу да се висок проценат трансферисаних хуманих ембриона насталих као резултат *in vitro* фертилизације не имплантира у утерусу [1].

Према досадашњим истраживањима, квалитет ембриона и рецептивност ендометријума детерминишу, са највећом вероватноћом, успешност исхода примене вантелесне оплодње, односно успешност имплантације ембриона [2]. Имунолошка интеракција ткива која су укључена, како епител ендометријума, тако и оних присутних у бластоцисти, може бити од посебног значаја [3].

У овој студији разматран је утицај рецептивности ендометријума, првенствено кроз параметар НЕА односа. Сматра се да овај параметар даје најбољу анализу квалитативних карактеристика преовулаторног ендометријума. Резултати статистичке анализе потврдили су да је просечна вредност овог параметра у групи пацијенткиња које су оствариле трудноћу након програма IVF око 36%, што је статистички већа вредност у односу на групу пацијенткиња код којих није дошло до имплантације.

Дебљина ендометријума у периовулаторном ендометријуму, односно на дан администрације *HCG* у протоколима IVF, по мишљењу многих аутора, такође је од великог значаја за успешност имплантације [4, 5]. Та чињеница је и у овом раду доказана.

Између параметара који дефинишу крвну перфузију на нивоу утеруса, која је изражена као индекс пулсатилности утеруса, између испитиваних група није доказана значајна разлика. Овај резултат се поклапа са сазнањима до којих су дошли многи аутори, који сматрају да је за успешност имплантације ембриона много важнији квалитет ендометријума него крвна перфузија на нивоу утеруса [6, 7]. Међутим, сматра се да интраендометријална васкуларизација, мерена уз примену најсавременијих ултразвучних апарата, може дати одговор и о другим параметрима циркулације на микроплану [8].

У независном посматрању утицаја параметара закључено је да су серумске концентрације прогесте-

рона у групи са успешним исходом имплантације на дан администрације *HCG* биле статистички значајно више него у контролној групи.

Примена вишеструке регресионе анализе, у којој је квалитативна вредност ендометријума у зависности од осталих параметара, дала је одговор о високој условљености овог фактора са хормонском активношћу, дакле, одразом стимулативне активности оваријума. Ова условљеност се првенствено може сагледати кроз серумске концентрације прогестерона на дан администрације *HCG*. Корелативна веза квалитативних карактеристика ендометријума на дан администрације *HCG* највиша је према концентрацијама прогестерона ($kk=0,91$). Овакав резултат се може објаснити чињеницом да је пораст ехогености ендометријума у периовулаторној фази одраз деловања стероидних хормона. Посебно је битан преовулаторни прогестеронски скок након адекватног естрогеног дејства, под чијим утицајем настаје појава гликогена у жлездама ендометријума и види се као карактеристична ултразвучна слика са одговарајућим НЕА односом.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања који су приказани у овој студији још једном су потврдили комплексност фактора који могу бити одлучујући за имплантацију ембриона у програмима IVF. Овде је представљен само један аспект ове проблематике, са циљем да се допринесе квантификацији значаја и одређивању степена узајамне условљености оних фактора који су и до сада били познати као релевантни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simon C, Pelicer. Regulators of human implantation. Hum. Reproduction 10; 1995, 60-65.
2. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, et al. Endometrial pattern and tickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. Hum. Reproduction 7; 1992, 418-421.

3. Howard WJ, Cohen J, Hamberger L. Human Conception In Vitro, Hum. Reproduction 11; 1996, 175-184.
4. Check JH, Nowroozi K, Choe J et al. Influence of endometrial tickness and echo patterns on pregnancy rates during in vitro fertilization. Fertil. Steril. 56; 1991, 1173-1175.
5. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A et al. Endometrial tickness as a predictor of pregnancy after in vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. Hum. Reproduction 11; 1996, 1538-1541.
6. Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M et al. The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in vitro fertilization transfer cycles. Hum. Reproduction 12; 1997, 45-50.
7. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R et al. Endometrial tickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in ana in vitro fertilization programme. Ultrasound Obstet. Gynecolol. 6; 1995, 191-198.
8. Yang JH, Wu MY, Chen MC, Ho HN, Yang YS. Assocoation of endometrial blood flow as determined by a modified Colour Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. Hum. Reproduction 14; 1999, 1606-1610.

CORRELATIVE ANALYSE OF PREDICTABLE FACTORS OF SUCCESSFUL IMPLANTATION IN ASSISTED REPRODUCTION PROGRAMME

Milena PAPIĆ-OBRAĐOVIĆ¹, Svetlana DRAGOJEVIĆ-DIKIĆ¹, Ana MITROVIĆ¹, Dušan PAPIĆ²

1. Gynecology and Obstetrics Clinic „Narodni front“, Belgrade; 2. Clinical Centre „Zvezdara“, Belgrade

INTRODUCTION

Endometrial receptivity as isolated predictive factor of successful implantation, with its specificity is determined with numbered factors.

PURPOSE

Purpose of this study was to evaluate significance and correlation between relevant factors using appropriate statistical analyses on term of embryo implantation.

MATERIAL AND METHODS

Evaluated group contained 85 women whom according different causes of infertility have been determined for assisted reproduction program. Analysed measurements were: endometrial thickness, assessed hyperechogenity in relation with absolute endometrial thickness (HEA relation) and uterine blood flow (pulsatile index – PI). Simultaneously were analyzed serum estradiol (E2; pg/ml) and progesteron (P; nmol/l) levels.

After these evaluations achieved results were processed with standard statistical pack. Beside that were applied parameter and nonparameter tests with aim to test significance of difference and multiple regressive analyse (Stepwise).

RESULTS

Resulted measured parameters have been presented in basic analyse as middle value (Xrs) from all measurements +SD (standard deviation) and significance of difference is tested by mentioned statistical tests (Table 1).

Application of Stepwise analyse, „step by step“, has used parameter by parameter based on value which has decreased variability and based on achieved correlative coefficient between dependent uneven and complex of independent uneven values. This procedure confirms best correlation between HEA relation and serum

progesteron levels and HEA relation in correlation with associated values: P, E2 and endometrial thickness (Table 1).

DISCUSSION

Investigation provided till now shows that embryo quality and endometrial receptivity with highest probability determine success of applied assisted reproduction, successful embryonal implantation. There is assessed influence of endometrial receptivity represented through HEA relation using manyfolded regressive analyse where qualitative endometrial value has been looked with dependency with other parameters gives picture for high determinancy with hormonal activity and with stimulative ovarian activity. This determinacy could be viewed mostly through serum progesteron levels on day of HCG administration. Correlative relation between qualitative endometrial characteristics on day of HCG administration has highest value related to progesteron levels.

CONCLUSION

Results presented with this research confirm once again complexity characteristic for factors that play final role in embryo implantation in IVF program. There is presented only one aspect related with this problem with aim to contribute quantification importance and assessment rate of mutual influence these factors known till now as relevant.

Key words: in vitro fertilization, endometrium, progesterone, estradiol.

Milena PAPIĆ-OBRAĐOVIĆ
Milovana Marinkovića 23, 11000 Beograd
Tel: 011 397 17 72
E-mail: papicgin@eunet.yu

УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ ЛЕЧЕЊА ПОВРЕДА СЕКТОРСКИХ И СЕГМЕНТАЛНИХ ЖУЧНИХ ВОДОВА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Горан БАРИШИЋ, Велимир МАРКОВИЋ

Институт за болести дигестивног система, Прва хируршка клиника, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Хируршки значајне варијације секторских и сегменталних жучних водова десног лобуса јетре јављају се код значајног броја пацијената. Учесталост повређивања ових водова није позната јер лигатура малих жучних водова може проћи без озбиљних симптома. Током периода од 27 година (1. 1. 1974–31. 12. 2001), поред 168 болесника са бенигним стенозама жучних водова типа I, II, III и IV, по Бизмутовој класификацији, лечили смо 13 болесника с повредама секторских и сегменталних жучних водова – четири болесника код којих се повреда десила у нашој установи и девет којима се десила у другим установама. Повреда је препозната током операције код сва четири наша болесника. Код три болесника урађена је непосредна реконструкција, код два директном термино-терминалном анастомозом, а код једног анастомозом повређеног жучног вода са цревном вијугом по Руу (*Roux*), док је код једног болесника повређени жучни вод лигиран. Ни код једног од девет пацијената код којих се повреда десила у другим установама она није била препозната током операције. Од тих девет пацијената четири пацијента су имала билијарни перитонитис, четири спољашњу жучну фистулу а један болесник бол и температуру због апсцеса у недренираном сектору јетре. Сва три наша болесника код којих је извршена примарна реконструкција имала су брз и успешан опоравак и у даљем току су без симптома. Болесник код кога је повређени секторски вод био лигиран после низа компликација завршио је летално. Код сва четири болесника упућена са билијарном перитонитисом, након релапаротомije, лаваже и дренаже, развила се спољашња жучна фистула која се код три болесника спонтано затворила док је код једног болесника морала бити урађена анастомоза с изолованом цревном вијугом по Руу, јер фистула није показивала знаке спонтане санације. Од четири болесника који су упућени због спољашње жучне фистуле, код два болесника фистула се спонтано затворила а код два болесника повређени вод је морао бити анастомозиран с цревном вијугом по Руу јер жучна фистула није показивала знаке спонтане санације. Један болесник упућен с боловима и апсцесом јетре због лигатуре секторског жучног вода оперисан је, а повређени вод је анастомозиран с цревном вијугом по Руу. Годину дана касније дошло је до стенозе анастомозе, те је болесник био поново оперисан и начињена је широка реанастомоза жучног вода са цревном вијугом. Свих 12 живих болесника праћено је од девет месеци до 27 година (просечно 9,2 године) и сви су без симптома. Начин лечења оперативних повреда секторских и сегменталних жучних водова зависи од времена препознавања, величине повређеног жучног вода и врсте компликације, те мора бити прилагођен тим околностима.

Кључне речи: секторски и сегментални жучни вод, повреда, лечење.

УВОД

Хируршки потенцијално значајне варијације жучних водова десног лобуса јетре и крвних судова јављају се у 15-35% особа [1-6]. Учесталост оперативних повреда секторских и сегменталних жучних водова није тачно позната, али је вероватно већа него што се мисли, пошто лигатура малих водова може проћи без озбиљних симптома. Међутим, повреде ових жучних водова могу изазвати опасне, па и леталне компликације. Њихово лечење је контроверзно [1, 6–12].

МЕТОД РАДА

У периоду од 27 година (1. 1. 1974–31. 12. 2001) лечили смо 13 болесника с оперативним повредама секторских или сегменталних жучних водова (Табела 1), од којих се 11 десило у току отворене а два у току лапароскопске холецистектомије. Било је десет жена и три мушкарца просечне старости од 54 године (распон 21-65 година). Код четири болесника до повреде је дошло у нашој установи, а код девет у другим установама, да би затим болесници били нама

упућени због билијарног перитонитиса [4], спољашње жучне фистуле [4] и апсцеса јетре [1]. Ни код једног од тих девет болесника није рађена пероперативна холангиографија, нити је повреда препозната у току операције.

Код сва четири болесника код којих је до повреде дошло у нашој установи она је препозната током операција на бази анализе пероперативне холангиографије [2] или оперативне експлорације због појаве жучи у оперативном пољу [2]. Код три болесника урађена је примарна реконструкција термино-терминалном анастомозом преко *T* дрена постављеног у холедохусу [2], односно термино-латералном анастомозом с изолованом цревном вијугом по Руу (*Roux*) [1]. Код једног болесника повређени секторски вод је лигиран.

Сва четири болесника упућена с билијарним перитонитисом су релапаратомирана и урађене су лаважа и вишеструка дренажа трбуха. Сви они су развили спољашњу жучну фистулу, која се спонтано затворила код три болесника а код једног болесника морала је бити урађена анастомоза с цревном вијугом по Руу, пошто жучна фистула није показивала знаке спонтане санације.

ТАБЕЛА 1. Пол, доб, време препознавања, компликације, лечење и резултати у 13 болесника са повредом секторских или сегменталних жучних водова.

Ред. бр.	Пол	Доб	Повреда препозната	Непосредна реконструкција	Компликације	Лечење компликација	Одложена реконструкција	Исход	Касне компликације
1	Ж	60	да	Анастомоза преко Т дрена	не	не	не	Одличан	не
2	М	54	да	Анастомоза преко Т дрена	не	не	не	Одличан	не
3	Ж	45	да	Анастомоза са Руовом вијугом	не	не	не	Одличан	не
4	М	62	да	Лигатура	Апсцес у јетри, дехисценција ране и перитонитис	Дренажа апсцеса, дренажа трбуха, ресут. трбушног зида	не	Умро	не
5	Ж	28	не	не	Билијарни перитонитис	Лаважа и дренажа	не	Спонтано затварање фистуле	не
6	Ж	24	не	не	Билијарни перитонитис	Лаважа и дренажа	Анастомоза са Руовом вијугом	Одличан	не
7	Ж	65	не	не	Билијарни перитонитис	Лаважа и дренажа	не	Спонтано затварање фистуле	Инцизиона кила
8	Ж	30	не	не	Билијарни перитонитис	Лаважа и дренажа	не	Спонтано затварање фистуле	Адхезивни илеус
9	Ж	21	не	не	Спољашња жучна фистула	не	не	Спонтано затварање фистуле	не
10	Ж	36	не	не	Спољашња жучна фистула	не	не	Спонтано затварање фистуле	не
11	Ж	60	не	не	Спољашња жучна фистула	не	Анастомоза са Руовом вијугом	Одличан	не
12	М	60	не	не	Спољашња жучна фистула	не	Анастомоза са Руовом вијугом	Добар*	Блага хемипареза
13	Ж	45	не	не	Бол, температура, апсцес јетре	Анастомоза са Руовом вијугом	Реанастомоза са Руовом вијугом	Одличан	не

Код два од четири болесника упућена због спољашње жучне фистуле она се спонтано затворила током шест недеља, а код два болесника, због перзистенције фистуле, морала је бити урађена анастомоза жучног вода са цревном вијугом по Руу. Један од та два болесника, који је био дијабетичар и хипертензичар, развио је хемипарезу због крвављења у темпоралном режњу леве хемисфере мозга, од кога се без операције доста успешно опоравио. Заостала је само блага хемипареза.

Болесница упућена због апсцеса јетре у сектору лигираног жучног вода оперисана је дренажом апсцеса и анастомозом секторског жучног вода с цревном вијугом по Руу. Годину дана касније она је развила стенозу анастомозе због које је поново била успешно оперисана. Том приликом начињена је широка анастомоза између дилатираног жучног вода са цревном вијугом по Руу.

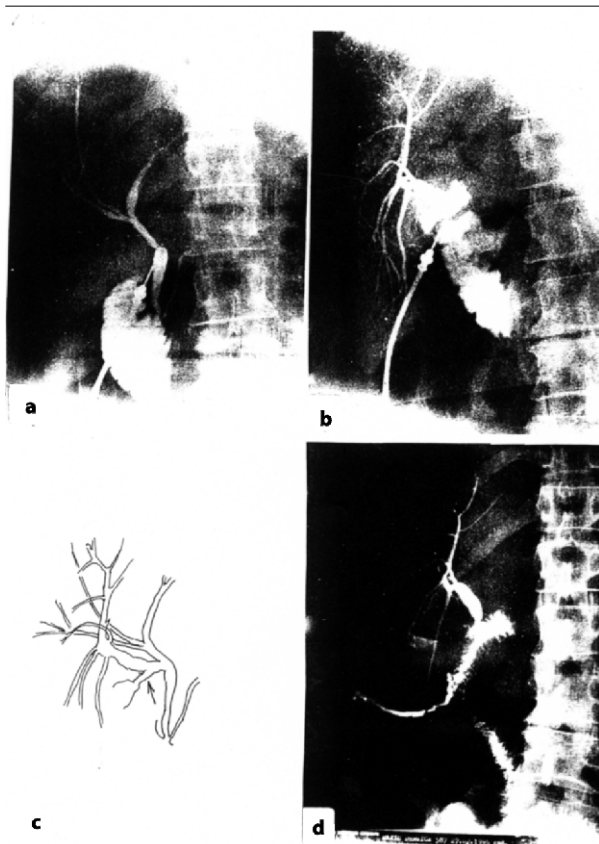
РЕЗУЛТАТИ

Једини болесник код кога је повређени жучни вод лигиран развио је серију компликација, апсцес јетре и дисрупцију оперативне ране. И поред реоперације (дренаже апсцеса, дренаже трбуха и ресутуре трбушног

ног зида), он је завршио летално. Осталих 12 болесника је праћено од девет месеци до 27 година (просечно 9,2 године). У међувремену, један болесник је у другој установи био успешно оперисан од атхезивног илеуса, а други у нашој установи од инцизионе херније. Ниједан од 12 болесника нема симптоме билијарне стазе.

ДИСКУСИЈА

Због значајне учесталости хируршки потенцијално важних варијација екстрахепатичних жучних водова, хирург мора бити свестан могуће опасности од повреде ових, такозваних акцесорних, жучних водова. Пероперативна холангиографија кроз катетер уведен у цистикус најважнија је метода превенције. Она се мора урадити пре него што је било која структура пресечена и подвезана. Наиме, холангиографија је најсигурнији начин за утврђивање анатомије билијарног стабла. Пажљива анализа холангиографије омогућава да се са сигурношћу утврди билијарна анатомија. Док анализира холангиографију, осим трагања за дефектима у пуњењу, хирург мора трагати и за евентуално **недостајућим** жучним водовима у јетри и обратити пажњу на евентуално **изливање контраста**. Зато је ва-



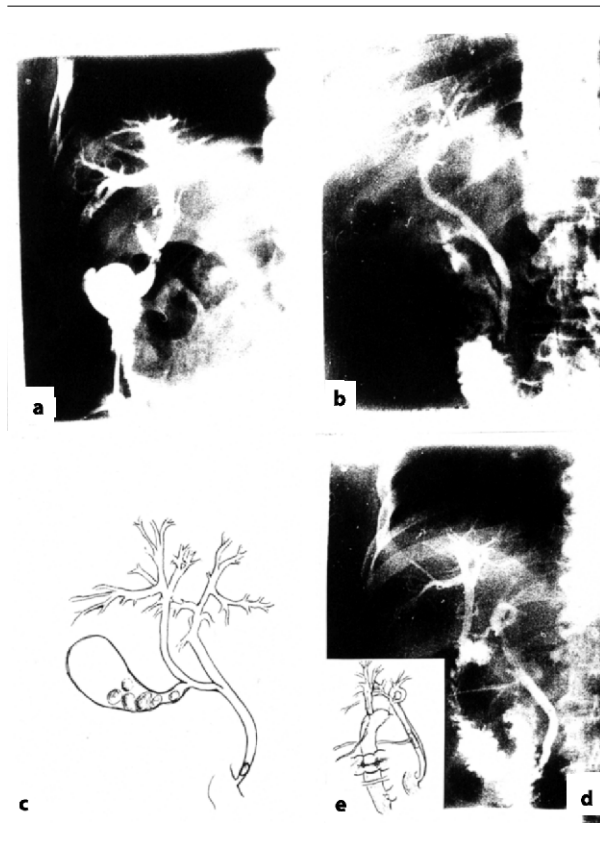
СЛИКА 1. a) Пероперативна холангиографија показује наизглед нормално билијарно стабло. Међутим, недостају жучни водови у V и VIII сегменту; b) Холангиографија показује да је повређен предњи секторски жучни вод десног режња јетре; c) Схематски приказ билијарног стабла пре повреде (стрелица приказује уливање цистикуса у предњи секторски жучни вод); d) Холангиографија кроз трансинтестинални дренаж приказује анастомозу предњег секторског вода и цревне вијуге по Руу.

FIGURE 1. a) Showing operative cholangiography which may look normal but bile ducts for segments V and VIII are missing; b) Cholangiography of the injured anterior sectoral duct; c) Schematic representation of biliary anatomy before injury took place; d) Cholangiography through trans-intestinal drain showing anastomosis between anterior sectoral duct and Roux-en-Y jejunal limb.

жно да он добро познаје не само екстрахепатичну, већ и интрахепатичну билијарну анатомију.

Како се повреде секторских или сегменталних жучних водова најчешће дешавају кад се цистикус уместо у холедохус улива у неки од секторских или сегменталних жучних водова десног режња јетре, цистикус се за холангиографију мора канилисати **што ближе жучној кеси, односно што даље од могућег „аномалног” уливања у секторски или сегментални жучни вод.** Ово „аномално” уливање није тако ретко да би се смело игнорисати [1-6].

Ако до повреде неког од ових водова ипак дође, непосредно препознавање је од велике важности. **Недостајући интрахепатични жучни водови на холангиографији, изливање контраста и појава жучи у оперативном пољу морају бити правилно анализирани.** У случају нејасноћа, холангиографију би требало поновити. Ако сумња и даље постоји, све евентуалне лигатуре треба пажљиво поскидати да не



СЛИКА 2. a) Фистулографија показује да се значајан део жучног стабла дренира напоље; b) ЕРЦП приказује наизглед нормално билијарно стабло, али недостаје арборизација из највећег дела десног лобуса јетре. Постоји и мали камен у дисталном делу холедохуса; c) Схематски приказ анатомије жучног стабла пре повреде и камена у дисталном делу холедохуса; d) Стање након реконструкције; e) Схе-ма реконструкције: повређени жучни вод је анастомозиран с цревном вијугом по Руу. Након вађења камена у холедохус је стављен Т дренаж.

FIGURE 2. a) Fistulography showing the major part of the biliary tree of the right lobe of the liver; b) ERCP showing normal rest of the biliary tree except presence of the small stone in the distal common bile duct; c) Schematic representation of the biliary tree before the operative injury took place; d) Situation after reconstruction; e) Scheme of reconstruction-the injured duct was anastomosed with Roux-en-Y jejunal limb. After removal of the stone a T-tube was inserted into the common bile duct.

би дошло до каквог додатног оштећења ткива повређеног жучног вода. Значај повређеног жучног вода најбоље се утврђује тако што се он каналише и начини холангиографија.

Поступак збрињавања зависи од времена препознавања, величине повређеног жучног вода и евентуалних компликација [1-6]. Ако се повреда препозна током саме операције, већина хирурга је за непосредну реконструкцију чак и кад је повређени вод промера 2 mm [9], 3-4 mm [6] или величине цистикуса [7], јер лигатура било ког од ових водова може довести до катастрофалних последица [10, 11]. Неки хирурзи мисле да лигатура повређеног, обично сегменталног, жучног вода не захтева лечење [1]. Како је наш болесник код кога је повређени секторски жучни вод био лигиран завршио летално, ми смо крајње опрезни да прихватимо, а камоли препоручи-

мо овај поступак. Тип реконструкције зависи од величине жучног вода. Иако је код два наша болесника примењена успешна примарна реконструкција термино-терминалном анастомозом преко Т дрена, најсигурније је повређени жучни вод анастомозирати са 75 *cm* дугом дефункционализованом трансмезо-колично доведеном јејуналном вијугом по Руу.

Ако је повреда препозната после операције, поступак зависи од тога да ли је фистула контролисана или не. У случају да фистула није контролисана, већ да се формирао билом или је настао билијарни перитонитис, или ако је настао апсцес у дренажном подручју повређеног жучног вода у јетри, болесник најчешће мора бити поново оперисан. Ређе, билом се може евакуисати перкутаном дренажом, па ако се фистула спонтано затвори, операција неће бити неопходна. У присуству тешке локалне или опште инфекције и/или локалне некрозе репарација може бити или неизводљива (што је био случај код четири наша болесника с билијарним перитонитисом), или не препоручљива [12]. Евентуалну репарацију треба одложити за касније, када се опште стање болесника побољша, локални налаз поправи, а жучни вод дилатира, тако да репарација има боље изгледе да буде успешна, наравно, уколико се спољашња жучна фистула спонтано не затвори у току неколико наредних недеља. Од осам болесника код којих се развила спољашња жучна фистула (код четири настала после лаваже и дренаже због билијарног перитонитиса, а код четири који су били упућени са спољашњом жучном фистулом), код пет се спољашња жучна фистула спонтано затворила а код три болесника је било неопходно да се фистула реши анастомозом повређеног секторског вода са дефункционализованом цревном вијугом по Руу. Према томе, ако је болесник развио контролисану спољашњу жучну фистулу, најчешће нема никаквих разлога за журбу. Операција је неопходна само код болесника код којих фистула не показује знаке спонтане санације током неколико недеља.

Ако је секторски или сегментални жучни вод повезан, може настати холангитис у недренираном сектору или сегменту, па и апсцес, али и дилатација лигираног вода. Код њих, осим дренаже апсцеса, анастомоза са цревном вијугом обично је лака и успешна, јер је жучни вод у међувремену постао дилатиран.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Hadjis NS, Blumgart LH. Injury to segmental bile ducts. *Arch Surg* 1988;123:351-353.
2. Flint ER. Abnormalities of the hepatic, cystic and gastrointestinal arteries and the bile ducts. *Br J Surg* 1923;10:509-519.
3. Moosaman DA, Collier Fa. Prevention of traumatic injury of the bile ducts. *Am J Surg* 1951;82:132-143.
4. Kune GA. The influence of stricture and function in surgery of biliary tract. *Ann Roy Col Surg Eng* 1970;47:78-91.
5. Healy JE, Schroy PC. Anatomy of the biliary ducts within the human liver. *Arch Surg* 1953;66:599-616.
6. Braasch JW. Segmental surgical disease in the liver. *Ann Surg* 1968;168:110-115.
7. Knight M. Abnormalities of the gallbladder, bile ducts and arteries. In: Smith RR, Scherlock S (eds). *Surgery of the gallbladder and bile ducts*, Woburn Mass, Butterworth 1981;97-116.
8. Braasch JW. Postoperative stricture of the bile ducts. In: Schwartz SI, Ellis H (eds). *Maingot's abdominal operation*, Appleton-Century-crofts, East Norwalk 1985;1951-1978.
9. Thompson RW, Schuler JG. Bile peritonitis from cholecystohepatic bile ductulus: an unusual complications of cholecystectomy. *Surgery* 1986;99:511-513.
10. Schwartz SI. Anatomy of the extrahepatic biliary tract. In: Schwartz SI, Ellis H (eds). *Maingot's abdominal operation*, Appleton-Century-crofts, East Norwalk 1985;1753-1768.
11. Longmire WP, Tompkins RK. Lesion of the segmental and lobar hepatic ducts. *Ann Surg* 1975;182:478-493.
12. Czerniak A, Thompson JN, Benjamin LS, Blumgart LH. The management of fistulas of the biliary tract after injury to the bile ducts during cholecystectomy. *Surg Gynecol Obstetr* 1988;167:33-38.

LONG-TERM RESULTS OF TREATMENT OF INJURIES TO THE SECTORAL AND SEGMENTAL BILE DUCTS

Radoje ČOLOVIĆ, Goran BARIŠIĆ, Velimir MARKOVIĆ

Institute for Digestive Diseases, First Surgical Clinic, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Surgically important variations of the sectoral and segmental bile ducts of the right lobe of the liver appear in a significant proportion of patients. Frequency of the injuries to these ducts is not known as the ligature of small ducts may pass without major consequences.

MATERIAL AND METHODS

Over a 27 year period (1. Jan 1974–31. Dec 2001) along with 168 patients with benign biliary strictures of type I, II, III and IV according to Bismuth's classification, we treated 13 patients with operative sectoral or segmental bile duct injuries, four patients from our institution and nine patients transferred from elsewhere. The injury was recognized at original surgery in all four patients operated in our institution. Primary repair was performed in three patients, in two patients direct

end-to-end repair over T-tube and in one patient with anastomosis between the injured duct and Roux-en-Y jejunal limb, while in one patient the injured duct was ligated. In no one of nine patients transferred from elsewhere the injury was recognized during original surgery. Four patients were sent with biliary peritonitis, another four patients with external biliary fistula and one patient for pain and fever due to liver abscess.

RESULTS

All three patients in whom the primary repair was performed had a quick and uneventful recovery and they stayed symptom-free so far. The patient in whom the injured duct was ligated died after series of complications.

Four patients sent to us with biliary peritonitis were treated with relaparotomy, lavage and drainage and all developed external biliary fistula. Three of these patients had their fistula ceased spontaneously within few weeks, while in one patient the fistula didn't show signs of ceasing so that injured duct had to be anastomosed with Roux-en-Y jejunal limb.

Two out of four patients sent for external biliary fistula had it ceased spontaneously, while in two patients anastomosis between duct and Roux-en-Y jejunal limb was necessary. The last, 13th patient, who had sectoral duct severed and ligated was reoperated, liver abscess drained and duct anastomosed with Roux-en-Y jejunal limb. That patient developed an anastomotic stricture a year later and he was successfully reoperated and stayed symptom-free so far.

All 12 patients have been followed up from nine months to 27 years (average 9.2 years) and neither developed biliary symptoms.

CONCLUSION

We conclude that the management of these injuries depends upon the time of recognition of the lesion, size of the injured duct and of the type and stage of complications.

Key words: sectoral and segmental bile ducts, injury, treatment.

Radoje ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Prva hirurška klinika, Klinički centar Srbije
Koste Todorovića 6, Beograd
Tel/faks: 011 3618 669

* Рукопис је достављен Уредништву 9. 4. 2002. године.

ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ПОЛИПОИДНИХ ЛЕЗИЈА ЖУЧНЕ КЕСЕ

Миљко А. ПЕЈИЋ¹, Драган Ј. МИЛИЋ²

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

КРАТАК САДРЖАЈ: Са побољшањима која су постигнута у ултрасонографији, све више полипоидних лезија жучне кесе (ПЛЖК) бива откривено. Третман ових лезија остаје контроверзан. Ретроспективно су анализирани демографски, радиолошки и патохистолошки подаци код 38 пацијената у којих су ултрасонографски детектоване ПЛЖК. Спроведена су истраживања *MEDLINE*-а, као и преглед литературе у вези са проблемима третирања ПЛЖК. Тридесет четворо пацијената је подвргнуто холецистектомији, док је осталих четворо или одбило интервенцију, или им је саветовано да се не оперишу. Од 34 пацијената који су подвргнути холецистектомији, 11 је имало макроскопски и патохистолошки доказане ПЛЖК. Патохистолошке анализе одстрањених жучних кеса откриле су само једну нормалну жучну кесу, седам холестеролских полипа, један полипоидни холециститис и две праве неоплазије жучне кесе: један пацијент је имао аденом, док је други имао тубулоулозни аденом са фокусом инвазивног аденокарцинома у њему. Остали пацијенти су имали хронични холециститис са калкулусом или без њега. Пацијент са неопластичном лезијом жучне кесе имао је солитарни полип већи од једног центиметра у дијаметру. Предложен је протокол за третман ултрасонографски детектованих ПЛЖК. Овај протокол предлаже да пацијенти са детектованим ПЛЖК треба да буду оперисани ако имају симптоматологију или ако су лезије веће од једног центиметра.

Кључне речи: полипи, жучна кеса.

УВОД

Како ултразвучна технологија напредује, тако све већи број полипоидних лезија жучне кесе бива откривен. Неке од ових лезија дају одређену симптоматологију, а неке од њих се откривају случајно приликом прегледа који су предузети из неких других разлога. Разликовање бенигних, потенцијално малигних и малигних лезија је главна дијагностичка дилема и терапеутске опције за решавање ових лезија остају и даље контроверзне. Бенигне полипоидне лезије жучне кесе се могу поделити на туморе и псеудотуморе, при чему су псеудотуморске полипоидне лезије најчешће.

Ова студија је настала због повећаног броја идентификованих полипоидних лезија жучне кесе. Циљ студије је био проучавање карактеристика ових пацијената, као и повезивање радиолошких са патохистолошким налазима. У исто време требало је формулисати протокол испитивања, односно терапију за будуће пацијенте.

Полипи жучне кесе

Карера (*Carrera*) и Охснер (*Ochsner*) [1] су 1958. године патохистолошки анализирали полипе на 1.300 екстирпираних жучних кеса, при чему су описали пет различитих полипоидних лезија: инфламаторне, холестеролске, аденоматозне, аденомиоматозне и карциномске. Кристенсен (*Christensen*) и Исак (*Ishak*) [2] су 1970. године, анализирајући 180 полипоидних лезија жучне кесе, допунили поделу коју су предложили Карера и Охснер, додајући још две групе полипоидних лезија – грануларну и хетеротопичну.

Тренутно прихваћену поделу полипоидних лезија жучне кесе предложио је 1993. године Алборес-Саведра (*Albores-Saavedra*) [3]. Он је класификовао поли-

пе у десет категорија: **лимфоидни полипи**, састављени од лимфоидног ткива које пенетрира у лумен; **полипи грануларног ткива**, обично мањи од 10 *mm* у пречнику, састављени од инфламираног грануларног ткива; **фиброзни полипи**, који су обично удружени са калкулозом жучне кесе и пратећи су налаз код болесника третираних због хроничног холециститиса; **холестеролски полипи**, представљени полипоидним структурама са липидним депозитима у макрофагима; **нодуларна хиперплазија псеудопилоричних жлезда**, која представља лобуле псеудопилоричних жлезда са формирањем нодула; **интестинална метаплазија**, где долази до замене нормалне мукозе жучне кесе цревном мукозом; **папиларна хиперплазија жучне кесе**, која може бити примарна или секундарна; **папиломатоза**, ретко стање које се карактерише мултифокалним папиларним туморима; **аденоми**, који могу бити тубуларни, папиларни или мешовити, и **цистаденоми**, муцинозни цистични тумори.

Холестеролски полипи су најчешћа врста псеудотумора жучне кесе. Могу бити солитарни или мултипли и најчешће су мањи од једног центиметра у пречнику. Није регистрован малигни потенцијал ових псеудотумора.

Инфламаторни полипи су ретки. Понекад су удружени са калкулозом жучне кесе и знак су постојања хроничног холециститиса.

Хиперпластични полипи су релативно чести. Присутни су код пацијената са калкулозом жучне кесе, хроничним холециститисом и другим инфламаторним лезијама.

Лимфоидни полипи су слични оним који се виђају и у другим деловима дигестивног тракта и обично су удружени са хроничним холециститисом или лимфоидном хиперплазијом. Често су мањи од 5 *mm* и могу се наћи у свим слојевима зида жучне кесе.

Фиброзни полипи су повезани са акутним и хроничним холециститисом, као и са калкулозом жучне кесе.

Гранулативни полипи су грануломи или инфламаторне гранулације које су мање од једног центиметра у пречнику и удружене су са хроничним или акутним холециститисом. Хистолошки су слични аденому дојке.

Холестеролоза је поремећај који се карактерише депозитима естара холестерола и других липида у макрофагима ламине проприје. У више од једне трећине случајева ове полипоидне лезије су мање од једног милиметра у пречнику.

Аденоми су најчешће бенигне неоплазме жучне кесе. Немају посебно предилекционо место у жучној кеси и могу бити повезани са калкулозом жучне кесе или холециститисом. Малигни потенцијал ових лезија остаје и даље контроверзан, при чему бројни аутори сматрају да су они само међуфаза у настанку аденокарцинома.

Конвенционална ултрасонографија се рутински користи у дијагностици обољења жучне кесе и незаменива је метода при детекцији ПЛЖК (Слика 1).

Уено (*Ueno*) и сарадници [4] су недавно употребили колор доплер (*Doppler*) ултрасонографију у испитивањима лезија жучне кесе. Мишљења су да ова техника може бити од велике користи у дијагностици малигних лезија жучне кесе. Будуће студије ће показати евентуалну предност ове технике над конвенционалним ултразвуком. Ву (*Wu*) је са групом сарадника [5] применио тзв. перкутану трансхепатичну аспирацију танком иглом (*percutaneous transhepatic fine needle aspiration*) како би анализирао полипе жучне кесе. Анализирајући 17 болесника са полипом жучне кесе већим од 10 mm у пречнику, аутори овог рада су констатовали да ова техника има користи у евакуацији холестеролских полипа, али не и карцинома. Роа (*Roa*) [6] је у свом раду проценио да је потребно да прође 15 година од настанка дисплазије до развоја карцинома жучне кесе.

МЕТОД РАДА

Ретроспективно смо анализирали 38 пацијената са ултрасонографски детектованим ПЛЖК у периоду од јануара 1995. до децембра 2000. године, третираних на Хируршком одељењу Здравственог центра у Ужицу и на Хируршкој клиници Клиничког центра у Нишу. Анализирани су демографски подаци пацијената, као и њихови симптоми и радиолошки налази. У циљу ехосонографске диференцијације ПЛЖК од калкулуса жучне кесе, ПЛЖК смо дефинисали као лезије које се пројектују у лумен жучне кесе, које не дају ултразвучну сенку и не померају се у зависности од положаја пацијента. Ако је пацијент подвргнут хируршкој процедури, макроскопски изглед лезија је поређен са резултатима који су добијени патохистолошким прегледом, као и са преоперативним ултразвучним налазом.



СЛИКА 1. Ултразвучно детектован полип жучне кесе код болесника старог 58 година.

Статистичке анализе су рађене уз коришћење Витнијевог (*Whitney*) теста, а статистичка сигнификантност је узимана за $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

У нашој студији било је 38 пацијената који су имали просечну старост од 51,2 године (са стандардном девијацијом од 12,8 година; опсег 26-80 година). Био је једнак број мушкараца и жена (19:19), са просечном старашћу мушкараца од 53,1 године ($SD=9,4$ године; опсег 27-66 године) и жена од 53,3 године ($SD=15,4$ године; опсег 26-80 година).

Укупно 36 пацијената било је са симптомима који су се могли повезати са симптомима обољења жучне кесе. Међу њима, 32 пацијента су имала болове у горњем десном квадранту абдомена који је личио на билијарну колику, а два су имала симптоме акутног холециститиса. Од преосталих четворо двоје пацијената је имало урађено скенирање доњег абдомена, које је било рађено у циљу испитивања болова у доњем абдомену. Један болесник је имао пирексију непознатог порекла, а полипи су му били откривени случајно у току ултразвучног прегледа. Други пацијент је имао епизоде жутице непознате етиологије, а на његовом ултразвучном налазу није утврђена дилатација билијарног тракта.

Преоперативни ултразвучни налази су били неконзистентни по свом садржају. Величина ПЛЖК је забележена у само 18 од 38 пацијената, а број лезија је такође био забележен у истом броју. Од 34 пацијента који су били подвргнути холецистектомији, само је 11 болесника имало и макроскопски и патохистолошки потврђене ПЛЖК у препарату добијеном оперативним путем. Од 11 пацијената који су имали ПЛЖК њих седам је имало урађену и оралну холецистографију, као додатак ултрасонографији, а у петоро њих је резултат био нормалан, што поменутој методи даје сензитивност од 29%.

Патохистолошке анализе одстрањених жучних кеса откриле су само једну нормалну жучну кесу, седам холестеролских полипа, један полипоидни холециститис и две праве неоплазије жучне кесе: један пацијент је имао аденом, док је други имао тубулозиозни

аденом са фокусом инвазивног аденокарцинома у њему. Стопа малигнитета је била 2,94% (један од 34). Није било статистички значајне разлике у односу на просечну старост пацијената који су имали хронични холециститис (52,3 године) и неопластичне полипе (52,4 године), док је онај један аденокарцином пронађен у пацијента који је имао 61 годину.

Сви пацијенти са неопластичним полипима имали су солитарну лезију већу од једног центиметра у дијаметру, док су они са ненеопластичним лезијама имали мултипле лезије мање од једног центиметра у пречнику.

Сви пацијенти, осим једног пацијента, који су подвргнути операцији имали су абнормалну патохистолошку слику жучне кесе и ти су резултати говорили да је свуда био присутан хронични холециститис, чак и када полипи нису нађени.

ДИСКУСИЈА

Тода (*Toda*) са сарадницима [7] објавио је серију од 103 болесника са полипима жучне кесе, при чему је холестеролских полипа било 66%, 14% аденоматозних, 10% аденома и 10% карцинома. У овој студији није било карцинома у полипима који су били мањи од 10 mm у дијаметру. Међу полипима који су били већи од 10 mm, 23% су дијагностиковани ултрасонографски као карциноми, док је патохистолошки код 40% потврђен малигнитет. Кубота (*Kubota*) и сарадници [8] истражили су 72 болесника са полипима жучне кесе. Утврдили су да је 47 болесника имало холестеролске полипе, осам аденоме, 16 карциноме и један болесник инфламаторни полип. Од свих бенигних полипа, 80% је имало петељку, а 61% су били мањи од 10 mm у пречнику. Међу карциномима, 88% су били већи од 10 mm, а 56% су били сесилни. Међу узнапредовалим карциномима, 100% су били већи од 18 mm у пречнику, а 75% су били сесилни. У посебној студији Кубота [9] је анализирао 26 болесника са полипом жучне кесе, где је 21 болесник имао холестеролске полипе, два болесника аденоме, а три аденокарциноме. Ова три аденокарцинома су преоперативно дијагностиковани као холестеролски полип код једног болесника и као аденоми код преостала два болесника.

У студији коју су објавили Ћиђиива (*Chijiwa*) и Танака (*Tanaka*) [10] међу 716 холецистектомисаних пацијената 44 пацијента су имала полипе, при чему је 32 болесника имало бенигне лезије а 12 карциноме. Значајни индикатори присуства малигнитета били су: лезије веће од 10 mm у пречнику, солитарне лезије и старост већа од 60 година. Пол, симптоми и калкулоза нису имали предиктивни значај у смислу постојања малигнитета. Кога (*Koga*) и сарадници [11] су, анализирајући резултате код 411 холецистектомисаних пацијената, открили 32 болесника са бенигним полипоидним лезијама и осам болесника са аденокарциномима. Међу болесницима који су имали бенигне лезије, 69% су били млађи од 60 година, а

94% је имало полипе мање од 10 mm у дијаметру. На супрот ового, 75% болесника са карциномом били су старији од 60 година и 88% је имало полипе веће од 10 mm у пречнику. Чоловић и сарадници [12] су код 476 оперисаних болесника са хроничним калкулозним холециститисом забележили 11 полипоидних лезија жучне кесе. Код девет болесника се радило о холестеролским полипима чији је број варирао од један до четири, а величина од два до шест милиметара. Знаци малигнитета нису нађени ни у једном случају. Ишикава (*Ishikawa*) и сарадници [13] испитали су полипе код 97 холецистектомисаних болесника. Нашли су девет карцинома код 67 полипа са петељком и 10 карцинома код 30 сесилних полипа. Сесилни полипи су имали просечну величину међу бенигним лезијама од 9 ± 4 mm, односно 14 ± 4 mm међу малигним полипима, што није статистички значајно. Фаринон (*Farinon*) [14] је у трогодишњем периоду анализирао 2.145 екстирпираних жучних кеса и нашао свега 11 аденоматозних полипа. Ниједан од полипа није био већи од 10 mm у пречнику, нити је показивао малигну алтерацију.

Анализом 4.343 болесника у једној јапанској болници [15] открило се укупно 111 полипа жучне кесе (2,5%), при чему су два болесника имала аденокарцином (1,8%). Ова сазнања истичу могућност трансформације полипа жучне кесе у карцином. Немачки аутори [16] предлажу холецистектомију за све полипе жучне кесе који су већи од 10 mm у дијаметру и за све лезије жучне кесе са сумњивим ултрасонографским критеријумима, посебно сесилне лезије или конкомитантно задебљање зида жучне кесе. Кинеско удружење хирурга [17] наглашава да је неопходна интервенција у случајевима када полип жучне кесе премаши величину од једног центиметра у пречнику, када су лезије солитарне, када постоји калкулоза или ако су болесници старији од 50 година. Италијански хирурзи [18] сматрају да је неопходна хируршка интервенција у свим случајевима када полип достигне 1 cm у пречнику или ако се током поновљених ултразвучних прегледа констатује нагли раст лезије.

У нашој серији постојала је једнака дистрибуција међу половима, док је у другим серијама постојала преминација жена, а неки су други аутори пронашли слабу преминацију мушкараца. ПЛЖК се јављају у свим годинама, почев од треће деценије па надаље, али су најчешће присутне у четвртој, петој и шестој деценији.

Фактори ризика за настајање ПЛЖК нису исти као они за настајање жучних каменаца, са изузетком неких јапанских серија у којима је пронађена веза са гојазношћу. Неке студије су показале постојање релације између пушења и настанка ПЛЖК.

Пацијенти су се обично жалили на болове у горњем десном квадранту који су били слични онима који су се јављали у симптоматској холелитијази. Ређа презентација укључивала је холециститис, хемобиљу и опструктивну жутицу у вези са дислокацијом полипа.

Холестеролски полипи су најчешћи од ПЛЖК и одговорни су за око 33% бенигних лезија које су ексципиране [19]. Макроскопски је лако видети холестеролске депозите у жучној кеси. Прави бенигни и малигни тумори се појављују у свакој серији са сличном фреквенцијом, од 5 до 10 %. Проблем је у томе што је веома тешко разликовати бенигне од потенцијално малигних и малигних лезија на ултразвучку. Сам ултразвук је показао сензитивност од 45 до 90 %. Ипак, то није био случај у нашој серији, где је сензитивност била 32%. Орална холецистографија је показала сензитивност од само 20% у већини серија, мада понекад може да буде од користи. Компјутерска томографија (КТ) има сензитивност за ПЛЖК од 60%, а ЕРЦП је од веома мале помоћи. Извештаји указују на то да колор доплер ултрасонографија може помоћи у преоперативној дијагнози.

Много је лезија именовано као ПЛЖК. Класификација на бенигне и малигне туморе са даљом класификацијом на праве и псеудотуморе чини се најлогичнијом. Као што је то и у нашој серији, обично је присутан и хронични холециститис. Постоје докази да, као што постоји у колону, тако постоји и у жучној кеси повезаност аденом – аденокарцином. Целуларна атипичност и дисплазија од средњег до тешког типа могу бити присутне у аденомима и у многим примерима је нађено присуство фокуса инвазивног карцинома у аденому, што је био случај и у нашој серији. Постоје извештаји о аденомима који се боје позитивно на онкофеталне антигене, као што је карцином-ембрионски антиген и алфа-фетопротеин.

Фактори који повећавају шансе да полип у жучној кеси буде малиган су старост већа од 50 година, присуство појединачног полипа, полип већи од 1 cm,

присуство каменаца, сесилна лезија чак и ако је мања од 1 cm, као и брза промена у његовој величини на серији ултразвучних налаза. Постоје докази да сесилне лезије мање од једног центиметра у дијаметру имају повећану инциденцију малигнитета у поређењу са оним променама које имају петљасту.

Коректан хируршки третман ПЛЖК је контроверзан. Слажемо се у мишљењима да пацијентима са симптоматским променама треба да буде понуђена холецистектомија и то радије лапароскопском методом. Али, шта треба радити са асимптоматичним пацијентима? За велике полипе са великим малигним потенцијалом прихваћено је да треба радити отворену холецистектомију да би могли да изведемо и процедуру ширих размера ако то буде неопходно. Ипак, други су предложили да лапароскопска холецистектомија може да буде сасвим довољна за малигне лезије ако нису пробиле ван жучне кесе, односно ако нису пробиле њену серозу. Предлаже се коришћење кесе за изношење жучне кесе као мера предострожности у циљу избегавања имплантације малигних ћелија на местима увођења троакара.

У овој студији немогуће је било предвидети природу ПЛЖК пре операције, а забрињавајуће је то што су неоплазије биле присутне, како бенигног, тако и малигног типа. Ипак, укупан број пацијената у овој студији је био мали, тако да се на основу њега не може проценити стварна стопа јављања малигних промена.

Узимајући у обзир нашу студију, као и друге студије поменуте у раду, предложили смо протокол који се може применити за наше будуће пацијенте (Схема 1). Сви пацијенти са симптоматским ПЛЖК треба да буду лапароскопски оперисани. Како ултразвук није тачна метода за дијагностику, пацијенте треба рескенирати



СХЕМА 1. Оптимални приступ у терапији полипа жучне кесе.

и, ако се други пут утврди постојање лезије, онда им треба понудити лапароскопску холецистектомију. Ако поновљени скен не покаже постојање ПЛЖК, онда га треба поновити после шест месеци и пацијент се након тога, ако лезије не постоје, може отпустити са лечења. Пацијенти који одбију операцију посматрају се шест месеци и, ако се лезије повећавају, онда им треба опет понудити хируршко лечење.

ЗАКЉУЧАК

Иако су полипи жучне кесе ретки, они представљају значајан медицински проблем јер могу претходити појави карцинома жучне кесе. На основу доступних података, предлажемо уклањање жучне кесе у случајевима постојања:

1. симптоматских лезија без обзира на њихову величину;
2. полипа већих од 10 mm, због могућности малигне алтерације;
3. полипа који показују брз раст, због опасности малигне алтерације.

Полипи мањи од 10 mm у пречнику који се случајно открију требало би да се прате ултрасонографски, периодично на шест месеци. У случају да је болесник старији од 50 година и/или има калкулозу жучне кесе, односно сесилну лезију, требало би му предложити холецистектомију. Ако се у току поновљених контролних ултразвучних прегледа установи раст полипоидне лезије, болеснику такође треба препоручити холецистектомију.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carrera GM, Ochsner SF. Polypoid mucosal lesions of gallbladder. JAMA 1958; 166:888-892.
2. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Arch Pathol 1970; 90:423-432.

3. Albores-Saavedra J, Vardaman CJ, Vuitch F. Non-neoplastic polypoid lesions and adenomas of the gallbladder. Pathol Annu 1993; 28:145-177.
4. Ueno N, Tomiyama T, Tano S, et al. Diagnosis of gallbladder carcinoma with color Doppler ultrasonography. Am J Gastroenterol 1999; 91:1647-1649.
5. Wu S-S, Lin K-C, Soon M-S, et al. Ultrasound-guided percutaneous transhepatic fine needle aspiration cytology study of gallbladder polypoid lesions. Am J Gastroenterol 1996; 91: 1591-1594.
6. Roa I, Araya JC, Villaseca M, et al. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: an estimate of the period required for progression. Gastroenterology 1996; 111:232-236.
7. Toda K, Souda S, Yoshikawa Y, et al. Significance of laparoscopic excisional biopsy for polypoid lesions of the gallbladder. Surg Laparosc Endosc 1995; 4:267-271.
8. Kubota K, Bandai Y, Noie T, et al. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? Surgery 1995; 117:481-487.
9. Kubota K, Bandai Y, Otomo Y, et al. Role of laparoscopic cholecystectomy in treating gallbladder polyps. Surg Endosc 1994; 8: 42-46.
10. Chijiwa K, Tanaka M: Polypoid lesion of the gallbladder: indications of carcinoma and outcome after surgery for malignant polypoid lesion. Int Surg 1994; 79:106-109.
11. Koga A, Watanabe K, Fukuyama T, et al: Diagnosis and operative indications for polypoid lesions of the gallbladder. Arch Surg 1988; 128:26-29.
12. Čolović R, Savić M, Havelka M, Grbić R, Čolović M, Dimitrijević A. Benigni tumori žučne kese. Acta Chir Iug 1987; 34:13-20.
13. Ishikawa O, Ohhigashi H, Imaoka S, et al. The difference in malignancy between pedunculated and sessile polypoid lesions of the gallbladder. Am J Gastroenterol 1989; 84:1386-1390.
14. Farinon AM, Pacella A, Cetta F, et al. Adenomatous polyps of the gallbladder. adenomas of the gallbladder. HPB Surg 1991; 3:251-258.
15. Moriguchi H, et al. Natural history of polypoid lesions in the gall bladder. Gut 1996 Dec; 39(96):860-2.
16. Reck T, et al. Polypoid lesions of the gallbladder—preventive cholecystectomy? Chirurg 1992 Jun;63(6):506-10.
17. Yang HL, et al. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. Br J Surg 1992 Mar;79(3):227-9.
18. Farinon AM, et al. „Adenomatous polyps of the gallbladder” adenomas of the gallbladder. HPB Surg 1991 Apr; 3(4):251-8.
19. Čolović R, Perišić-Savić M, Havelka M, Čolović M, Krivokapić Z. Holesterolski polip žučne kesice. Srp Arhiv Cel Lek 1985; 113: 1049-54.

SURGICAL TREATMENT OF GALLBLADDER POLYPOID LESIONS

Miljko A. PEJIĆ¹, Dragan J. MILIĆ²

1. Surgical Department, Health Centre, Užice; 2. Surgical Clinic, Clinical Centre, Niš

INTRODUCTION

Polypoid lesions of the gallbladder can be divided into benign and malignant categories. Malignant polypoid lesions include carcinomas of the gallbladder, which is the fifth most common malignancy of the gastrointestinal tract and the most common malignancy of the biliary tract. Benign polypoid lesions of the gallbladder are divided into true tumors and pseudotumors. Pseudotumors account for most of polypoid lesions of the gallbladder, and include polyps, hyperplasia, and other miscellaneous lesions. Adenomas are the most common benign neoplasms of the gallbladder. Cholesterol polyps are the most common pseudotumors of the gallbladder. The polyps can be single or multiple, usually less than 10 mm in size. They have no predilection for any particular gallbladder site, and usually are attached to the gallbladder wall by a delicate, narrow pedicle. No malignant potential has been identified for this type of pseudotumor. Adenomas are the most com-

mon benign neoplasms of the gallbladder. They have no predilection site in the gallbladder, and may also be associated with gallstones or cholecystitis. The premalignant nature of adenomas remains controversial. Ultrasonography (US) has been demonstrated to be significantly better in detecting polypoid lesions of the gallbladder as compared with computed tomography and cholecystography. A mass fixed to the gallbladder wall of normal thickness, without shadowing, is seen in case of gallbladder polyp. Since gallbladder cancers usually present as polypoid lesions, differentiation between benign polypoid lesion and malignant lesion can be very difficult, even with high-resolution imaging techniques.

PATIENTS AND METHODS

Retrospectively we have analyzed 38 patients with ultrasonographically detected gallbladder polyps during the period from January 1995 to

December 2000, who were treated at surgical department of Health Centre in Užice and at Surgical clinic of Clinical Centre in Nis. We have analyzed patients' demographical data as well as their symptoms and radiographic findings. If the patient was operated, pathohistological findings were analyzed also.

RESULTS

In our study 38 examined patients had mean age of 53.2 years (standard deviation of 12.8 years; range 26-80 years). The male-female ratio was 1:1.

Overall 36 patients had symptoms that could be related to gallbladder diseases. Among these patients, 32 had pain in the upper-right quadrant of the abdomen that could be defined as biliary colic, and two had symptoms of acute cholecystitis. Among remaining four patients, two were examined because of the pain in the lower part of the abdomen. One patient had high temperature of unknown origin and the gallbladder polyp was detected accidentally during the ultrasonographic examination of the abdomen. Second patient had jaundice of unknown origin, with ultrasound showing no significant changes in biliary tract.

Preoperative ultrasound findings were inconsistent. The size of the lesion was marked only in 18 out of 38 patients. Among 34 operated patients, just 11 of them had pathohistologically verified polypoid lesion.

Pathohistological analyzes of extirpated gallbladders showed one normal gallbladder, seven cholesterol polyps, one polypoid cholecystitis, and two real gallbladder neoplasms. One patient had gallbladder adenoma while the other had adenocarcinoma. Malignancy rate was 2.94% (one in 34).

All patients with neoplastic polyps had solitary lesion larger than 1 cm in diameter, while the patients with non-neoplastic lesions had multiple lesions smaller than 1 cm in diameter.

All operated patients, with the exception of one, had pathologically verified abnormal gallbladders. This results showed the presence of chronic cholecystitis even in the absence of the polyps.

DISCUSSION

Generally, no treatment is required in young patients with very small gallbladder polyps who are completely free from any symptoms. A patient with dyspeptic symptoms but no painful episodes consistent with biliary colic should be managed conservatively. Cholecystectomy is also indicated in patients with large gallbladder polyps sized over 10 mm, irrespective of symptomatology. In patients with gallbladder polypoid lesions smaller than 10 mm, cholecystectomy is indicated only if complicating factors are present, e.g., age over 50 years and coexistence of gallstones. If the gallbladder polyp is smaller than 10 mm and complicating factors are absent, the „watch-and-wait“ strategy seems to be recommendable.

CONCLUSION

Although gallbladder polyps are rare, they represent a significant health problem because they may be a precursor to gallbladder cancer. On the basis of the available data, and the results that we have gained in our study we suggest that gallbladder should be extirpated in cases when: 1. symptomatic lesions are present regardless of size; 2. polyps larger than 10 mm are present because they represent a risk for gallbladder cancer; 3. polyps are showing rapid increase in size.

Polyps less than 10 mm that are incidentally identified and not removed should be assessed by ultrasonography at least every six months. This is especially critical for sessile polyps, in which the possibility of a small cancerous polyp is greater than in pedunculated polyps. Also, asymptomatic lesions less than 10 mm in diameter should be removed if patient is older than 50 years or if he has concomitant gallbladder calculosis.

Key words: gallbladder, polyps.

Miljko PEJIĆ
Užičke republike 74, 31000 Užice
E-mail: bmpfive@ptt.yu

ИНТРАВАСКУЛАРНИ ЛИМФОМ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Јасмина ЈОВИЋ¹, Марко ЕРЦЕГОВАЦ², Бранко ДОЖИЋ³, Дубравка ЦВЕТКОВИЋ³,
Мирослава ЖИВКОВИЋ⁴, Љиљана БЕСЛАЋ-БУМБАШИРЕВИЋ²

1. Здравствени центар „Др Радивој Симоновић”, Сомбор;
2. Одељење ургентне неурологије, Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд;
3. Институт за патологију, Клинички центар Србије, Београд;
4. Клиника за неурологију, Клинички центар, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Интраваскуларна лимфоматоза је ретка лимфопрлиферативна болест коју карактерише интраваскуларна дистрибуција малигно пролиферисаних Б и ретко Т лимфоцита, што доводи до оклузије малих крвних судова и узрокује широко варијабилне симптоме и знаке болести. Процес је локализован у скоро свим органима, сем хематопоезних, са предилекцијом у централном нервном систему и кожи. Исход болести је фаталан и поред примењене терапије. У наше болеснице старе 51 годину болест је почела парцијалним епилептичним нападима са секундарном генерализацијом, након чега је клиничка слика обогаћена моторном афацијом, десностраном хемипарезом, сметњама сфинктера и когнитивним поремећајима. У више наврата је хоспитализована, при чему су спроведена детаљна дијагностичка испитивања, без дефинитивног закључка. Леталан исход је уследио седам месеци од почетка болести, а дијагноза је постављена патоанатомском обдукцијом. Богатство неуролошких и системских манифестација и веома тешко дијагностиковање стављају нас у неравноправан положај у односу на ову фаталну болест. Иако рана дијагностика не може да измени исход, она може да пролонгира време трајања и смањи интензитет тегоба, те патњу болесника. Стога је сваки нов случај драгоцен, као опомена да ово обољење не смемо заборавити.

Кључне речи: интраваскуларна лимфоматоза, Б лимфоцити, централни нервни систем.

УВОД

Интраваскуларна лимфоматоза је ретка лимфопрлиферативна болест коју карактерише оклузија малих крвних судова, артериола, капиlara и венула, малигно пролиферисаним ћелијама. Болест су први описали Пфлегер (*Pfleger*) и Таперенер (*Tappeiner*) [1] 1959. године као неоплазију крвних судова коже и назвали је неопластична ангиоедотелиоматоза, сматрајући да су малигне ћелије ендотелијалног порекла. Испитивања која су уследила показала су да се ради о необичној форми малигног лимфома [2, 3], у којој су неопластично измењене лимфоидне, а не ендотелијалне ћелије [4], па су предложени нови називи – „интраваскуларна малигна лимфоматоза” [5] и „ангиотропични лимфом великих ћелија” [6], који се употребљавају и данас. Последња деценија дефинисала је тип ћелија као већином пролиферацију Б лимфоцита [7] и веома ретко Т лимфоцита [8]. Разлог интраваскуларног накупљања малигнућ ћелија, са минималним ширењем у паренхим или без њега, остао је неразјашњен. Испитивања молекула укључених у процесе ендотел-лимфоцитне адхезије показала су да су на површини неопластичних ћелија експримирани *CD44* (*H-CAM*) рецептори, док су рецептори *CD54* (*ICAM-1*) и *CD29* (субјединица бета 1 интегрина) недостајали [9]. Чињеница да су *CD29* молекули одговорни за генерално кретање лимфоцита, односно *CD54* за трансвакуларну миграцију може евентуално објаснити дистрибуцију малигнућ ћелија.

Клиничке студије нашле су процес у скоро свим органима [10-13] са предилекцијом у централни нервни систем (ЦНС) и кожу. Хематопоезни органи су углавном поштеђени. Ток болести је некада праћен

спонтаним ремисијама [14], међутим, исход је и поред примењене агресивне терапије извесно фаталан након неколико недеља до неколико месеци. Због клиничке слике и тока болести, дијагностичке грешке су честе, а дијагноза искључиво патохистолошка.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Болесница стара 51 годину, раније здрава, јула 2001. године добија кризу свести која одговара парцијалном моторном епинападу десне половине тела са секундарном генерализацијом. После напада болесница је прегледана у болници у Нишу, где је констатован уредан неуролошки налаз, са утризом језика. Спроведене дијагностичке процедуре – електроенцефалографија (ЕЕГ), рендген (РТГ), лабораторијске анализе, компјутеризована томографија (КТ), ултразвук (УЗ) крвних судова врата – биле су уредних налаза. Следећих месеци понављале су се транзиторне афазичне сметње, као и епинапади идентични првом, праћени Тодовом (*Todd*) парализом у трајању од неколико сати. Постепено се развила слабост десне половине тела, афазичке сметње моторног типа, као и сметње сфинктера типа инконтиненције, те је болесница хоспитализована 6. новембра 2001. године на Одељењу интензивне неге Клинике за неурологију Клиничког центра у Нишу. Током хоспитализације урађена је лумбална пункција (ЛП) (протеинорахија 0,64 g/l, гликорахиа 3,4 mmol/l, при гликемији 7,1 mmol/l, нормалан број ћелија) и КТ мозга (дифузно, у белој маси супратенторијално, неправилне нехомогене благо хиподензне арее, без експанзивног ефекта, које би могле одговарати фокусима арајозе, тј. лезијама

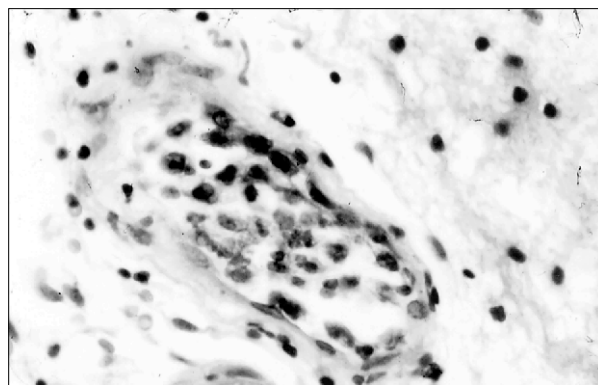
беле масе, узрокованим променама на малим крвним судовима мозга, или зонама демиелинизације). И поред третмана антиепилептицима, долази до погоршања клиничке слике и понављања епилептичних напада са протрахованим постпароксизмалним конфузним стањем, те је болесница преведена на Одељење ургентне неурологије Института за неурологију Клиничког центра Србије у Београду. Поновљена лумбална пункција показала је протеинорахију 0,70 g/l, култура ликвора била је стерилна, а налаз изоелектричног фокусирања протеина у ликвору уредан, као и рендген срца и плућа и лабораторијске анализе. Ултразвук срца био је са минималном митралном регургитацијом. Анализа вируса у крви и ликвору (*HIV*, *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *CMV*, *EBV*, *Toxoplasma gondii* и *Mycoplasma pneumoniae*) била је у свим случајевима негативна. ЕЕГ је показивао знаке глобалног успорења основне активности са фокалном акцентуацијом изнад левог фронтотемпоралног региона, која након корекције терапије прво перзистира, а потом се губи, остављајући потпуно уредан ЕЕГ налаз. Налаз нуклеарне магнетне резонанце (НМР) схваћен је као могући дисеминовани неспецифични енцефалитис вирусног порекла. На основу урађених анализа, закључено је да се вероватно ради о васкулитису ЦНС или прогресивној фокалној леукоенцефалопатији, те је одлучено да се примени имunosупресивна цитостатска (*Endoxan*) и кортикостероидна терапија. Стање пацијенткиње се поправља, те је након један и по месец хоспитализације отпуштена, са заказаним пријемом за месец дана ради примања друге дозе лека.

На пријему 15. јануара 2002. године болесница је уредног соматског налаза, док у неуролошком налазу доминира моторна афазиа, знаци деснострани хемипарезе, налоге извршава са латенцом и хода уз помоћ. ЕЕГ је показао хипервентилацијом провоцирану фокалну активност изнад левог темпоралног режња. Концентрација антиепилептика била је у терапијском опсегу, али је и поред тога болесница имала три генерализована епилептична напада. После примања ендоксана, болесница је отпуштена кући. Због лошег општег стања, малаксалости, повишене телесне температуре и одбијања хране, поново је хоспитализована 4. фебруара 2002. на Одељење интензивне неге у Нишу. У соматском налазу постоје знаци стања шока, а лабораторијске анализе показују екстремни скок трансаминаза, реналну инсуфицијенцију и хиперкоагулабилност крви, уз отежано успостављање венске линије, али са неизмењеним неуролошким налазом. УЗ срца је показао концентричну хипертрофију леве коморе са знацима хиперконтрактилности зидова, благу митралну регургитацију и значајну трикуспидалну регургитацију. Консултовани су хематолог, реуматолог, нефролог, инфектолог и трансфузиолог, који су потврдили знаке оштећења бубрега и јетре и поремећаје у васкуларном систему, али их нису етиолошки одредили. Мијелограм је указао на целуларност степена 1-2 и могућу хипоплазију костне сржи, док је осталим анализама

утврђена анемија, леукопенија, *trombophilia aquisita* и хиперкоагулопатија. Дана 21. фебруара 2002. настају сметње говора и гутања и изражени миоклонизми, док се хемипареза и даље одржава. Због тога болесница бива поново упућена у КЦС под сумњом на антифосфолипидни синдром са мултисистемским променама.

При пријему на Одељење неурологије Ургентног центра у Београду, болесница је фебрилна 38°C, бледа, тахипноична, абдомен у благом дефансу, уз едеме обе потколенице. Она је свесна, некомуникативна, афазична, са присутним клонизмима капака и слабијом реакцијом мимичне мускулатуре на болне дражи десно. При антефлексiji затеже врат. Постоје миоклонизми десне руке и ноге, мишићна снага је снижена десно, а рефлексии појачани са немим табаном десно. Лабораторијске анализе показују анемију (2,72), леукопенију (1,0), са благим променама хепатограма. Налаз ЕЕГ указује на глобално успорење мешовите тета и делта фреквенце са скоро аплатираном, нисковолтираном активношћу и интерпонованим псевдоритмичним, трифазичним, стрмим тета таласима. КТ мозга показује мултифокалне хиподензне промене. И поред примењене терапије, неуролошки налаз прогредира до коме и дана 25. фебруара 2002. године долази до престанка дисања и срчане радње.

Тражена је патоанатомска обдукција, која је имала следећи налаз: макроскопски на органима, укључујући мозак и кожу, сем анемије, нису нађене друге значајне промене. Лимфни нодуси нису увећани. Микроскопски промене на мозгу су карактерисале делимичне или потпуне оклузије капилара, посткапиларних венула и артериола великим атипичним лимфоидним ћелијама, без тенденције инвазије периваскуларног паренхима (Слика 1). Тежиште промена је у белој маси темпоралних региона, док су у другим деловима мозга, крвним судовима меких можданица и кичменој мождини, промене више дисперзне. Туморске ћелије су крупне, овалне, амфифилне цитоплазме, хиперхроматичних једара и видљивих једараца. Митозе су честе, а неке и атипичне. Око оклудираних крвних судова виде се мале зоне некрозе, реактивна глиоза и едем. Имунохистохемијски, ћелије су експримовале CD45 (*LCA*) и маркере за Б лимфоците (CD20 и CD45RA). Имунобојење за



СЛИКА 1. Оклузија артериоле мозга великим атипичним лимфоидним ћелијама (H&E, 400x)

ендотелне ћелије (Фон Вилебрандов фактор – *Von Willebrand*) и за Т лимфоците (*CD45RO* и *CD3*) је било негативно. Туморске ћелије су биле негативне и за *Cytokeratin*, *Vimentin* и *GFAP*. Дискретне оклузије малих крвних судова туморским ћелијама нађене су у кожи, плућима, слезини, срцу и танком цреву. Закључено је да се ради о интраваскуларном не-Хочкин (*non-Hodgkin*) лимфому ЦНС-а Б ћелијског фенотипа, са системском дисеминацијом.

ДИСКУСИЈА

Интраваскуларна лимфоматоза (ИВЛ) је ретко обољење, о чему сведочи и највећа до сада објављена студија на осам болесника. Болест је код наше пацијенткиње почела у 51. години, што се сматра типичним временом почетка [15]. Клиничка слика и ток болести се углавном подударао са случајевима нађеним у литератури. Наиме, деснострани хемипареза и афазија били су и у истраживањима других аутора најчешћи фокални дефицит (67-82%) [15], а когнитивна дисфункција виђа се у чак 85% оболелих [15]. Међутим, епинапад је први знак болести у свега 25% болесника [7], углавном примарно генерализовани, док су парцијални моторни епинапади са секундарном генерализацијом ретки. Иако се крвни судови коже сматрају предилекционим местом за локализацију ИВЛ, тек једна трећина оболелих има кожне манифестације у виду нодула, индурираних плакова или телеангиектазија [16], што код болеснице није примећено. Губитак телесне тежине, повишена температура уз знаке хепатореналне инсуфицијенције, настали у терминалној фази болести, забележени су у 25-50% пацијената [15]. Код највећег броја оболелих леталан исход настаје између 5. и 11. месеца од почетка болести, мада су забележени и случајеви фулминантног тока од неколико дана, до споре прогресије и трајања од 33 месеца [10, 13, 17]. Дужина трајања болести наше пацијенткиње била је просечна и износила је седам месеци.

Клиничка слика богата различитим неуролошким испадима често наводи лекара на помисао да је у питању васкулитис ЦНС или евентуално прогресивна фокална енцефалопатија, а уколико је процес локализован и у пределу кичмене мождине, са развојем синдрома *caudae equinae* или *conus medullaris* [18], доношење закључка о типу поремећаја веома је тешко. Непостојање патогномоничних дијагностичких параметара, сем биопсије мозга, захваћених органа или коже, што најчешће уследи касно, након исцрпљивања свих осталих процедура, разлог је даљих дијагностичких лутања кроз бројна системска и неуролошка обољења.

Лабораторијске анализе најчешће показују анемију (45% случајева), повишену седиментацију (75%), пораст вредности *LDH* изнад 250 *j/l* (85%) и хиперпротеинорахију (90%) [11, 13, 17], која је била верификована и код наше болеснице. Међутим, као и у овом случају, могућ је пораст титра антифосфоли-

пидних, антинуклеарних, антикардиолипинских и *LA* антитела, што води постављању погрешне дијагнозе антифосфолипидног синдрома или системских обољења (*SLE*). Ови налази могу делимично објаснити оклузију крвних судова јер тромботична микроангиопатија, као последица оштећења ендотела продукцијом туморских ћелија, директном интеракцијом малигних и ендотелних ћелија или накупљањем активираних тромбоцита уз фрагментацију еритроцита, такође доприноси сужењу лумена крвног суда [17], као и антиген-антитело реакције.

Даље испитивање обично подразумева електрофизиолошке (ЕЕГ) и модерне радиолошке технике визуелизације ткива мозга (КТ, НМР). У литератури постоје различити неуроимџинг налази, од дифузних промена дубоко у белој маси до инфарктних лезија или накупљања контраста у паренхиму и менингеама [19]. Ипак, за ИВЛ је типично постојање промена перивентрикуларно у белој маси, за разлику од лимфоматозне грануломатозе, сличне клиничке слике, али са променама у малим крвним судовима лептоменингеа и кортекса и последичном кортикалном атрофијом [15], која је, додуше, постојала и код наше пацијенткиње. Објављени су и ретки случајеви промена које више личе на туморе, на пример, типа медулобластома [20]. Дефинитивна дијагноза се поставља биопсијом или патонатомском обдукцијом.

Уколико је дијагноза постављена, неопходно је спровести агресивну хемотерапију која може увести болесника у ремисију и одложити леталан исход. Неки од протокола нађених у литератури јесу *M-BACOD* (*metotrexate*, *bleomycin sulfate*, *doxorubicin hydrochloride*, *cyclophosphamide*, *vincristine sulfate* и *dexamethasone*), *CHOP* (*cyclophosphamide*, *doxorubicin*, *vincristine* и *prednisone*), *COPP* (*cyclophosphamide*, *vincristin*, *procarbazine hydrochloride* и *prednisone*) и други [15].

ЗАКЉУЧАК

Интраваскуларна лимфоматоза је ретко обољење чије дијагностиковање представља прави изазов и подразумева висок степен сумње која ће усмерити испитивања у овом правцу. Случај који смо приказали потврђује богатство неуролошких и системских манифестација болести и резултата дијагностичких процедура, који су били разлог наших бројних дилема. Рано откривање болести, иако неће спречити њен трагичан исход, важно је, јер ће омогућити примену терапије која може унапредити квалитет живота болесника, смањити му тегобе и евентуално продужити преживљавање.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pfleger L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der System-Endotheliomatose der cutanen Blutgefäße. *Hautarz*, 1959;10:359-363.
2. Krieger C, Robitaille Y, Jothy S, Elleker G. Intravascular malignant histiocytosis mimicking central nervous system vasculitis. *An*

- immunopathological diagnostic approach. *Ann Neurol*, 1982;12: 489-492.
3. Wrotnowski U, Mills SE, Cooper PH. Malignant angioendotheliosis. An angiotropic lymphoma? *Am J Clin Pathol*, 1985; 83:244-248.
 4. Ojeda VJ, Spagnolo V. Neoplastic angioendotheliosis is, in fact, intravascular malignant lymphoma. *Acta Neuropathol (Berl)*, 1986; 72:203.
 5. Carrol TJ, Schelper RL, Goeken JA, Kemp JD. Neoplastic angioendotheliomatosis: immunopathologic and morphologic evidence for intravascular malignant lymphomatosis. *Am J Clin Pathol*, 1986;85:169-175.
 6. Sheibani K, Batifora H, Wienberg CD et al. Further evidence that «malignant angioendotheliomatosis» is an angiotropic large-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 1986;314:943-948.
 7. Davis JE, Davis LE, Kornfeld M, Mandler RN. Neurologic manifestations of intravascular lymphomatosis. *Acta Neurol Scand*, 1995;91:494-499.
 8. Sciarra A, Stasi R, Stipa E, et al. Anticorpi anti-fosfolipidi: prevalenza, significato clinico e correlazione con i livelli di citochine nella leucemia mieloide acuta e nel linfoma non-Hodgkin. *Recenti Prog Med*, 1995;86:57-62.
 9. Ponzoni M, Arrigoni G, Gould VE, Del Curto B, Maggioni M, Scapinello A, Paulino S, Cassisa A, Patriarca C. Lack of CD 29 (beta 1 integrin) and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol*, 2000;31(2):220-226.
 10. Petito CK, Gottlieb GJ, Dougherty JH, Petito FA. Neoplastic angioendotheliosis: ultrastructural study and review of the literature. *Ann Neurol*, 1987;3:393-399.
 11. Daniel SE, Rudge P, Scaravilli F. Malignant angioendotheliosis involving the nervous system: support for a lymphoid origin of the neoplastic cells. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987;50: 1173-1177.
 12. Collins KA, Davis GJ. Angiotropic large cell lymphoma. *South Med J*, 1995;88:235-238.
 13. Roux S, Grossin M, de Bandt M, Palazzo E, Vachon F, Kahn MF. Angiotropic large cell lymphoma with mononeuritis multiplex mimicking systemic vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995;58:363-366.
 14. Tateyama H, Eimoto T, Tada T, Kamiya M, Fujiyoshi Y, Kajiura S. Congenital angiotropic lymphoma (intravascular lymphomatosis) of the T-cell type. *Cancer*, 1991;67:2131-2136.
 15. Beristain X, Azzarelli B. The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol*, 2002;59(3):439-434.
 16. Wilson BB. Indurated telangiectatic plaques: malignant angioendotheliomatosis (MAE). *Arch Dermatol*, 1992;128:255-258.
 17. Sill H, Höfler G, Kaufmann P, et al. Angiotropic large cell lymphoma presentnig as thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura). *Cancer*, 1995;75:1167-1173.
 18. Saito T, Nakahara T, Abe Y, Sugiyama T, Ogata M, Sugiyama Y, Watanabe T, Honma M, Hida C, Yamamoto T. A 63-year-old man with progressive cauda equina/conus medullaris syndrome. *No To Shinkei*, 1998;50(12):1133-1141.
 19. Liow K, Asmar P, Liow M, Spanaki M, Townsend JJ, Buys S, Baringer JR, Osborn A. Intravascular lymphomatosis: contribution of cerebral MRI findings to diagnosis. *J Neuroimaging*, 2000;10(2): 116-118.
 20. Massimino M, Giardini R, Cefalo G, Simonetti F, Pollo B, Giombini S, Tesoro-Tess JD, Ponzoni M, Patriarca C. Intravascular lymphomatosis (IL) ina child mimicking a posterior fossa tumor. *Neurooncol*, 2001;51(1):46-50.
 21. Vieren M, Sciort R, Robberecht W. Intravascular lymphomatosis of the brain: a diagnostic problem. *Clinic Neurol Neurosurg*, 1999; 101.

INTRAVASCULAR LYMPHOMATOSIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM – CASE REPORT

Jasmina JOVIĆ¹, Marko ERCEGOVAC², Branko DOŽIĆ³, Dubravka CVETKOVIĆ³,
Miroslava ŽIVKOVIĆ⁴, Ljiljana BESLAČ-BUMBAŠIREVIĆ²

1. Health Centre „Dr Radivoj Simonović“ Sombor;
2. Department of Urgent Neurology, Institut of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
3. Institut of Pathology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
4. Clinic of Neurology, Clinical Centre, Niš

Intravascular lymphomatosis is an uncommon lymphoproliferative disorder characterised by intravascular distribution of neoplastic lymphoid cells (B- or T- lymphocytes), what leads to occlusion of small vessels and causes signs and symptoms of disorder. Its initial predilection sites are the brain or the skin, and hematopoietic organs are usually spared. The signs and symptoms of the disorder are attributed to vascular occlusion. Clinical course is fatal, besides therapy. In our case disorder has started with partial epileptic seizures with secundar generalisation, and after that with motor aphasia, right hemiparesis, urinary incontinence and cognitive changes. She was hospitalized for several times, completely investigated, but with no conclusion. Seven months after appearance of symptoms, she died. And diagnosis was

determined at autopsy. A myriad of neurological and sistemic manifestations are putting us in an unequal position with this fatal disease. Early diagnosis can increase survival and decrease intensity of symptoms. So every new case is important as warning that we must not forget about this disease.

Key words: intravascular lymphomatosis, B-lymphocytes, central nervous system.

Jasmina JOVIĆ
Vase Pelagića 25, 25000 Sombor
Tel: 025 33 404

* Рукопис је достављен Уредништву 28. 1. 2003. године.

ЕХИНОКОКУС КОЈИ ЈЕ РАЗОРИО КОНФЛУЕНС ХЕПАТИЧКИХ ЖУЧНИХ ВОДОВА И ДОВЕО ДО МАКСИМАЛНОГ ОПСТРУКЦИОНОГ ИКТЕРУСА

Радоје ЧОЛОВИЋ, Никица ГРУБОР, Миодраг ЈОВАНОВИЋ

Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Компликације хидатидне цисте јетре на жучним водовима јављају се у 5-25% оболелих и чине скоро две трећине свих њених компликација. Срећом, оштећење жучних водова најчешће условљава само инфекцију цисте без већих последица. Озбиљније компликације, као што су холангитис и опструкциона жутица, много су ређе. Обично су оштећени периферни жучни водови. Оштећења великих жучних водова су ређа, а оштећења на самом конфлуенсу хепатичких жучних водова су веома ретка. У таквим случајевима билијарна реконструкција може бити веома озбиљан изазов. Приказали смо случај мушкарца старог 23 године код којег је централно локализована ехинококусна циста јетре разорила спој сва три хепатична жучна вода, доводећи до максималног опструкционог иктеруса. После стандардне операције цисте, билијарна реконструкција је извршена шавном интракавиталном „мукоза на мукозу“ хепатикојејуностомијом са изврсним успехом. Више од шест година пацијент је без тегоба, а билирубин и алкална фосфатаза су у границама нормалних вредности.

Кључне речи: хидатидна циста, јетра, опструкциона жутица.

УВОД

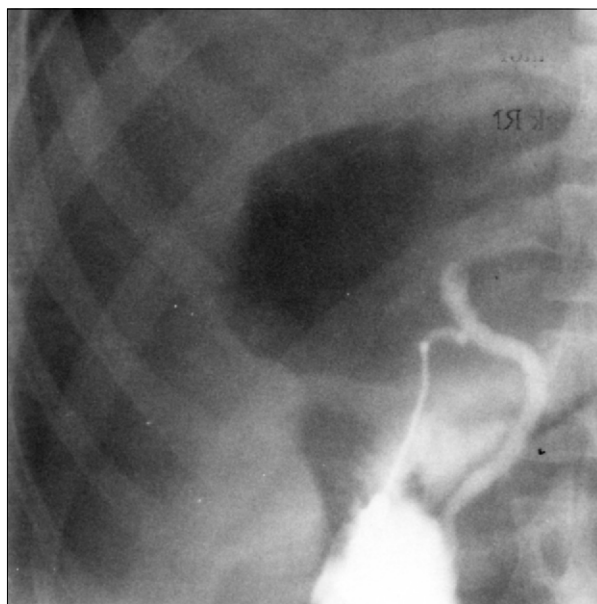
Компликације на жучним водовима најчешће су компликације ехинококуса јетре. Учесталост комуникације ехинококне цисте и жучних водова варира између 5-10% [1, 2] и 10-25% [3-5]. Ова компликација чини око 60% свих компликација ехинококуса [2]. Учесталост комуникације највише зависи од положаја и величине цисте. Централне цисте чешће доводе до ове компликације. Што је циста већа, и ризик од комуникације је већи, тако да цисте веће од 10 *cm* скоро увек комуницирају с жучним водовима. Ехинококус, срећом, најчешће доводи до оштећења сегменталних, ређе секторских, а веома ретко главних хепатичких жучних водова. Што су оштећенији већи жучни водови, последице су, по правилу, озбиљније.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

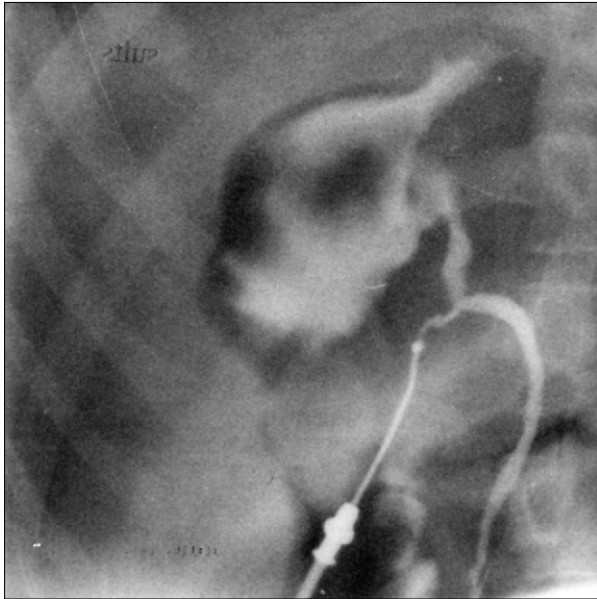
Мушкарац стар 23 године, пореклом из ендемске регије за ехинококус, примљен је због опструкционе жутице праћене сврабом и губитком апетита. Објективно, болесник је био јако иктеричан, с мноштвом ексоријација по кожи од чешања. Билирубин је био 499 $\mu\text{mol/l}$, директни билирубин 275 $\mu\text{mol/l}$, алкална фосфатаза 442 *U/l* (реф. вредности 30-90 *U/l*), *SE* 30 *mm/h*. Остали налази били су у границама нормалних вредности. Ултрасонографија је указивала на дилатацију интрахепатичких жучних водова и ехинококусну цисту промера 12 *cm*, лоцирану медијално од жучне кесе.

У болесника је урађена лапаротомија. Нађена је централно постављена ехинококусна циста јетре, леви лобус је био значајно увећан, а десни лобус је био лако смањен. Канилисан је цистикус и начињена пероперативна холангиографија, која је показала сенку

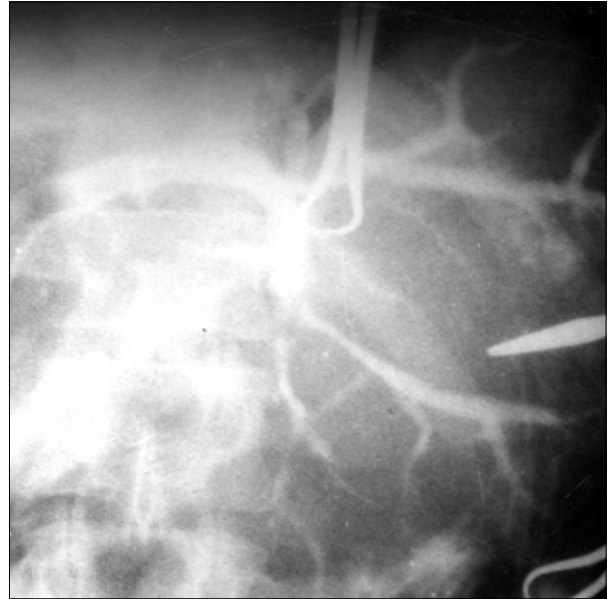
у централном делу јетре која је одговарала поменутој цисти и ампутацију заједничког хепатикуса, док је остали део холедохуса био нормалан (Слика 1). Уз давање контраста под нешто већим притиском дошло је до продора контраста у цисту (Слика 2). Жучна кеса је уклоњена, ехинококусна циста отворена, а њен садржај (хидатидна течност, хидатидна мембрана и цисте ћерке) евакуисан. На дну цисте видела се пукотина у облику слова *Y* (Слика 3) из које је истицала жуч. Фоли (Foley) катетер број 10 постављен је у леви хепатикус и начињена је холангиографија, на којој су виђени дилатирани жучни водови у хипертрофисаној левој јетри без страног садржаја (Слика 4). Затим је на исти



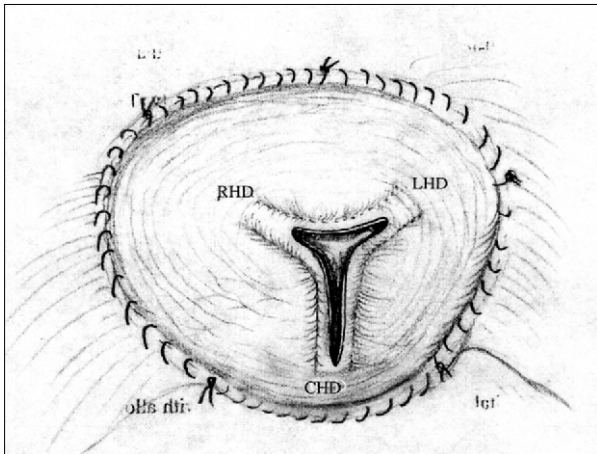
СЛИКА 1. Пероперативна холангиографија показује сенку ехинококусне цисте и ампутацију заједничког хепатикуса.
FIGURE 1. Showing on operative cholangiography with a shadow of the hydatid cyst and an obstruction of the common hepatic duct.



СЛИКА 2. Контраст дат под нешто већим притиском почиње да прелази у шупљину цисте.
FIGURE 2. Showing a passage of the dye into the cyst after it was injected under a bit higher pressure.



СЛИКА 4. Холангиографија левог хепатикуса показује хипертрофију леве јетре, али без дефеката у сенци контраста.
FIGURE 4. Showing an operative cholangiogram of the left hepatic duct and its branches, without filling defects in the hypertrophic left liver.



СЛИКА 3. Схематски приказ дефекта облика слова Y на дну кавитета (C).
FIGURE 3. Showing a schematic presentation of the defect of the hepatic ducts in the cavity (C).

RHD=десни хепатикус, LHD=леви хепатикус, CHD=заједнички хепатикус
RHD=right hepatic duct, LHD=left hepatic duct, CHD=common hepatic duct

начин начињена холангиографија и десног хепатикуса, који је био мање дилатиран од левог, али без дефеката у пуњењу. Нажалост, тај снимак је изгубљен, те га не можемо приказати.

Методом по Руу (Roix) изолована је јејунална вијуга и ретроколично је доведена у субхепатични простор, а затим је начињена интракавитарна хепатико-јејуностомија појединачним PDS шавовима 4/0, уз обострану трансинтестиналну дренажу. Постоперативни ток је био уредан. Иктерус се изгубио током три недеље. Контролна холангиографија кроз трансинтестиналне дренаже показала је одличну функцију стоме (Слика 5).



СЛИКА 5. Постоперативна холангиографија показује широку хепатикојејуналну анастомозу.
FIGURE 5. Postoperative tubes cholangiography showing a very wide hepaticojejunostomy.

Шест година после операције болесник је без икаквих тегоба и с нормалним вредностима билирубина и алкалне фосфатазе.

ДИСКУСИЈА

Растом ехинококусне цисте долази до компресије и растезања жучних водова а неретко и до атрофије и некрозе њиховог зида на месту највећег притиска [6]. На тај начин долази до појаве отвора на жучном

воду. Кад су у питању мали, периферни жучни водови, најчешће се ради о потпуном прекиду жучног вода, а кад су у питању већи, сегментални, секторски или хепатични жучни водови, најчешће се ради о бочном отвору на жучном воду. Кад дође до руптуре хидатидне мембране, доћи ће до размене садржаја између цисте и жучних водова [6]. Најпре део хидатидне течности истекне преко жучних водова, чиме циста постаје мање напета, а понекад и млитава. Пажљиво садржаја цисте у жучне водове најчешће је асимптоматско. Ипак, могу се јавити свраб и уртикарија, а ређе анафилакса или епизоде астме [7, 8]. Прелазак цисти ћерки у жучне водове и иктерус дешава се ређе [9-13]. Међутим, у ендемским подручјима то није тако редак узрок опструкционог иктеруса, тако да достиже чак 3-10% свих узрока опструкционог иктеруса [14]. Затим долази до продора жучи у цисту, чиме њен садржај постаје барем делом жуто пребојен и обично делом инфициран. Исто тако, прелаз жучи у цисту ретко даје озбиљније симптоме, иако то, практично, увек значи инфекцију дела или читавог садржаја цисте. Неретко се дешава да је само део садржаја цисте пребојен жучним бојама и инфициран, а остали део је остао непребојен и незамењен.

У већини случајева компликације ехинококуса јетре на жучним водовима решавају се сразмерно лако и успешно. Дефекти на малим периферним жучним водовима обично су терминални и најчешће се могу једноставно прешити. Међутим, оштећења већих жучних водова обично су бочна, ређе терминална. За њихово решавање може се применити примарни шав с танким атрауматским концима уколико нема опасности од озбиљније стенозе. По потреби, он се може репарирати преко *T* дрена инсерираним било кроз место дефекта, било кроз сепаратни отвор, али увек уз оментопластику. Ако је оштећење веће а жучни вод дренира мањи или атрофични део јетре, обично леви лобус (сегменте *II* и *III*) или делове сегмената *V* и *VI*, ресекција тих делова може бити најсигурније и најбоље решење.

Оштећења конfluence хепатичних жучних водова могу бити веома озбиљна, тешка за решавање и с неизвесном прогнозом. Велики дефект на тим жучним водовима може се решити на два начина. Први је да се на доњем делу, обично не много велике цисте, начини сразмерно мањи отвор, довољан за потпуно одстрањење садржаја цисте, затим да се кавитет „стерилише” и на крају да се отвор на цисти анастомозира с дефункционализованом јејуналном вијугом по Руу. Други начин је да се начини интракави-

тарна шавна хепатикојејуностомија, са што је могуће бољом апозицијом мукозе црева на епител жучних водова, такође са Руовом вијугом, како смо и ми урадили. Овај начин изводљив је само ако је циста довољно велика да омогући адекватно постављање шавова на ивице дефекта жучног вода. Верујемо да овај други начин има боље изгледе на дугорочни успех, управо због апозиције мукозе црева на епител жучног вода, што носи мањи ризик од стенозе анастомозе. Досадашњи изврстан ток од више од шест година у нашег болесника је охрабрујући.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Silaev IS, Tretiakov AA. Surgical treatment of suppurative hydatid echinococcosis of the liver (Abstr.) Vestnik Khirurgii Imeni II Grekova. 1975;114:33-36.
2. Erguney S, Tortum O, Taspinar AH, Ertem M, Gazioglu E. Les kystes hidatiques compliqués du foie. Annales de Chirurgie, Paris 1991;45:584-589.
3. Pomelov VS, Karimov ShI, Nishanov KhT. Diagnosis and treatment of hepatic echinococcosis complicated by rupture into the biliary tract (Abstr.) Khirurgia (Mosk) 1991;87-91.
4. Berrada S, Essadki B, Zeronali NO. Kyste hydatique du foie. Treatment par resection du dome sailant. Notre experience a propos d'une serie de 495 cas. Annales de Chirurgie 1993;47:510-512.
5. Settaf A, Mansori F, Sefrioni A, Slaoni A. Hydatid cysts of the liver. Therapeutic and prognostic classification-378 cases. Presse Medicale 1994;23:362-366.
6. Kune G, Sali A. Hepato-Biliary hidatid disease of the liver. In: Kune G and Sali A. (eds). The practice of biliary surgery. Blackwell sci publ. Oxford 1980;399-416.
7. Little JM. Hydatid disease at Royal Prince Alfred Hospital, 1964 to 1974; Med J Austral 1976;1:903-908.
8. Little JM, Deane SA. Hydatid disease. In: LH Blumgart (ed). Surgery of the liver and biliary tract. Churchill Livingstone, Edinburgh 1988;955-966.
9. Mittal VK, Sahariah A, Yadav RVS. Jaundice and hydatid disease of the liver. Am J Proctol Gastroenterol Colon Rect Surg 1980;6:12-17.
10. Paksoy M, Karahasanoglu T, Carkman S, Giray S, Senturk H, Ozcelik F, Erguney S. Rupture of the hydatid disease of the liver into the biliary tract. Dig Surg 1998;15:25-29.
11. Kattan YB. Intrabiliary rupture of hydatid cyst of the liver. Br J Surg 1975;62:885-890.
12. Ertan A, Sahin B, Kandilci U, Acikalin T, Cumhur T, Danisoglu V. The mechanism of cholestasis from hepatic hydatid cysts. J Clin Gastroenterol 1983;5:437-440.
13. Ovnat A, Peiser J, Avinoah E, Barki Y, Charuzi I. Acute cholangitis caused by ruptured hydatid cyst. Surgery 1984;95:497-500.
14. El-Mufti M. Surgical management of hydatid disease. Butterworths, London, 1989;1-55.

HYDATID CYST OF THE LIVER WHICH DAMAGED THE CONFLUENCE OF THE HEPATIC DUCTS CAUSING DEEP OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Radoje ČOLOVIĆ, Nikica GRUBOR, Miodrag JOVANOVIĆ

Institut for Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

Complications of the hydatid cyst of the liver on bile ducts appear in 5-25% representing almost two third of all complications of the hydatid liver cysts. Fortunately a damage to the bile ducts causes only an infection of the cyst usually without major consequences. More serious complications such as cholangitis and deep obstructive jaundice are much rarer. The defect of the bile duct usually is a periferal one. Damage to the major ducts are rarer and those on the confluence of hepatic ducts itself are the rarity. In that case biliary reconstruction may be a serious challenge.

The authors present a 23 year-old man in whom a centrally localised hydatid cyst made a major damage of the confluence of all three hepatic ducts causing deep obstructive jaundice. After standard pro-

cedure for hydatid cyst an intracavital mucosa to mucosa hepaticojunostomy was carried out with excellent success. More then six years after surgery the patient stayed symptom-free with bilirubin and alkaline phosphatase within normal limits.

Key words: hydatid cyst, liver, obstructive jaundice.

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

* Рукопис је достављен Уредништву 9. 4. 2002. године.

ЗАДЕС ПОСЛЕ ЗАДЕСА – НЕОБИЧНА СМРТ ПАЦИЈЕНТА У БОЛНИЦИ

Слободан НИКОЛИЋ, Јелена МИЦИЋ, Слободан САВИЋ

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Приказан је случај задесног смртног запушења ларингофарингеалног отвора залагајем хране у болничким условима код пацијента леченог двадесетак дана због повреда задобијених у саобраћајној несрећи. Повређени је имао вишеструке фрактуре, које су лечене конзервативно, те контузије мозга које нису клинички дијагностиковане, а чија се симптоматологија („поспаност пацијента“) тумачила морбозним процесима – мултифокалним инфарктами мозга. Механичка асфиктична повреда и смрт десиле су се када је пацијента у болници хранио његов брат за време посете. Неслужбено смо сазнали да је цео догађај био драматичан и да је особље покушало пацијенту да да прву помоћ, при чему о целом догађају у историји болести није ништа написано. Као клинички дијагностикован узрок смрти наведена је терминална фаза хроничне декомпензоване кардиомиопатије. За обдуcente постмортално дијагностиковање механичке асфиксије услед опструкције ларингофарингеалног зјапа залагајем хране у овом случају није представљала проблем.

Кључне речи: болус, асфиксија, обдукција, саобраћајна несрећа.

УВОД

Запушење ждрела и гркљана (*obturation pharyngolaryngis*) смртни је или несмртни прекид дисања или његов поремећај услед присуства страног, више-мање чврстог, предмета у ждрелу и гркљану. Ова повреда се у форензичкој патологији сврстава у групу суфокативних насилних механичких асфиксија [1]. Предмети најчешће доспевају у ове органе случајно – задесно, а то, на пример, могу бити: новчићи, кликери, дугмад, зубне протезе, полусажвакани или потпуно несажвакани комади хране (тзв. болусна смрт – *mors e bolo*). Предмети могу бити увлачени у ове органе и намерно, како убилачки (нпр. туђи прсти, гужве хартије или платна, вата, плута и сл.), тако и самоубилачки (марамница, смотуљак хартије). Некада је ово био чест начин извршења чедоморства [2].

Ретки су јатрогени задеси, када тупфери или коагулуми крви запуше ларингофарингеални отвор и узрокују смрт механичким угушењем (стоматолошке интервенције, операције органа усне дупље), или када смрт наступи рефлексно услед надражаја сензитивних ларингеалних живаца у току, рецимо, интубације [3].

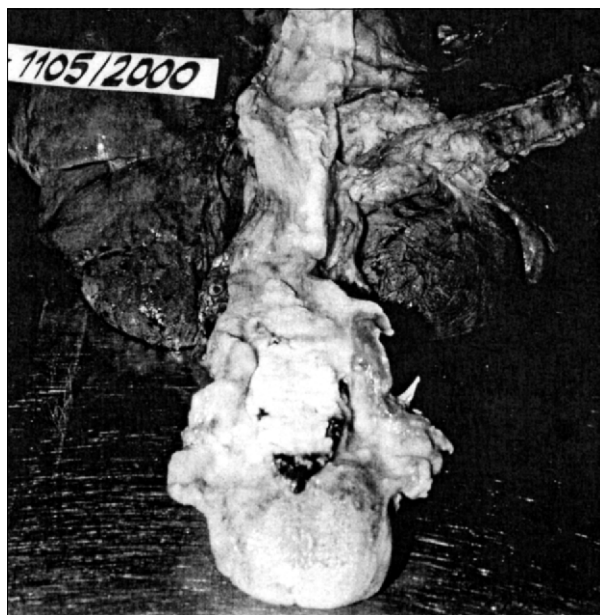
Запушење је најчешће изазвано болусом, на нивоу мезофаринкса и хипофаринкса, а ређе у висини простора између гласних жица. Углавном страдају деца и старији, душевно болесне особе и алкохолисани, при чему запушење настаје као последица журног и недовољног жвакања хране, гутања већих комада чвршће хране, говорења при једењу, поремећаја рефлекса гутања, пијаног стања уопште, лошег зубног статуса и сл. Наводи се да је болусна смрт типична за старијег мушкараца, болешљивог безубог алкохоличара, који изненада умире за кафанским столом у току јела [4]. С обзиром на најчешће околности умирања, синоним за болусну смрт је „*café coronary*“ – напрасна срчана смрт у кафани [5]. У овим случајевима тек се обдукцијом докаже да је узрок смрти механичка опструкција дисајних путева залагајем хране, а не исхемијска болест срца, на коју се прво посумња

када особи нагло позли и брзо наступи смртни исход. Лекови за умирење могу да супримирају рефлекс гутања, па су ове смрти чешће међу психијатријским болесницима [6]. Зато је потребан надзор над пацијентима током јела, нарочито у психијатријским болницама и институцијама [5].

Болусна смрт је релативно ретка у форензичкој пракси. Анализом седамдесетогодишњег обдукционог материјала Института за судску медицину у Београду утврђено је 211 случајева од укупно 2.643 случаја суфокативних асфиксија [4].

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Мушкарац, стар 71 годину, у инвалидској пензији. Не постоје хетероanamnestички подаци о ранијим хроничним болестима. Био је повређен као пешак када га је ударило путничко возило, с тим што други детаљи о околностима повређивања нису били познати у време вршења обдукције. Одмах по повређивању пребачен је у Ургентни центар у Београду, где је преминуо после двадесетодневног лечења. На пријему је пацијент био теже комуникативан, конфузан, није могао да реконструише околности повређивања, што је све вероватно било последица потреса мозга. Током лечења стање свести се поправљало. Дијагностиковани су преломи три ребра и интраторакални крвни излив са леве стране, прелом ацетабулума левог кука и доње гране леве пубичне кости, те раздерина у десној половини потиљачног предела. Фрактуре су лечене конзервативно. Десетог дана по пријему пацијент је имао дијареју. Због „сталне поспаности“, шеснаестог дана по повређивању урађен је неуролошки преглед и постављена је дијагноза: *multiinfarctus cerebri*. Последња три дана у болници пацијент је био у лошем општем стању, што се тумачило погоршањем његове основне хроничне болести срца – декомпензованом миокардиопатијом. Последњег дана лечења у историји болести је дословце

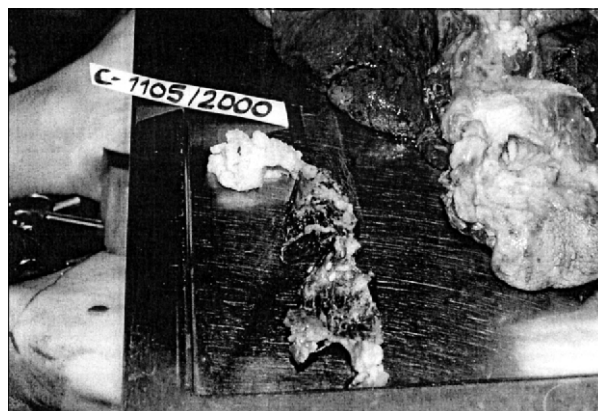


СЛИКА 1. Комад хране – болус у ларингофарингеалном простору.
FIGURE 1. A piece of food – bolus in laryngopharyngeal space.

уписано следеће: „...дошло је до погоршања општег стања и настанка иреверзибилне кардиопулмоналне инсуфицијенције и терминалне миокардиопатичне декомпензације. Примењене мере кардиопулмоналне реанимације без резултата...”, те долази до смртног исхода. Како је особа била повређена у саобраћајној несрећи, суд је наложио да се изврши судско-медицинска обдукција.

Обдукцијом је потврђено постојање свих повреда које су клинички биле дијагностиковане, али је констатована и линеарна фрактура скваме десне темпоралне кости, те контузије кортекса левог темпоралног режња великог мозга. Обдукцијом је установљен и следећи налаз: пурулентна бронхопнеумонија и едем плућа (укупна тежина плућа 1.400 грама), атеросклероза тежег степена коронарних артерија и аорте, фиброза миокарда, већи старији постинфарктни ожиљак у пределу задњег зида леве коморе срца без хипертрофије овог органа (тежина срца је била 290 грама), дилатација трикуспидног ушћа (обим је био 15 cm), стазна јетра, едем коже потколеница и тромбоза њихових дубоких вена, хронични пијелонефритис и хиперплазија простате, те сенилна атрофија и едем мозга.

У лумену мезофаринкса и хипофаринкса, као и у ларинксу изнад гласних жица нађен је чврсто углављен комад хране – болус (Слика 1). Била је то кора од банане, величине 15×4 cm, згужвана у виду меха хармонике и уврнута око своје осовине (Слика 2). У душнику и једњаку нађени су комадићи плода банане. Слузокожа базе језика, епиглотиса, пириформних јама, фаринкса и ларинкса изнад гласних жица била је отечена, модрикаста, местимично и са мрљастим крвним подливима. Од тзв. класичних општих танатолошких знакова асфиксије установљено је само присуство ретких петехијалних субсерозних хеморагија. Обдукцијом је констатовано да је пацијент



СЛИКА 2. Болус – комад коре банане.
FIGURE 2. Bolus – a piece of banana shell.

био потпуно безуб. Као узрок смрти наведена је насилна механичка асфиксија – удушење, због запушења ларингофарингеалног зјапа залагајем хране. У закључку је констатовано да су остале повреде (контузије мозга, фрактуре) нанесене тупином замахнутог механичког оруђа.

У циљу разјашњења овог судскомедицински веома интересантног случаја, одмах након урађене обдукције безуспешно смо покушали да телефоном ступимо у контакт са лекарима Ургентног центра. Незванично смо од медицинских сестара сазнали да је повређеног посеђивао његов рођени брат, који је редовно доносио намирнице и хранио га упорно, иако му је више пута речено да то не чини. Критичног дана то се поновило. Када је пацијенту нагло позлило у току храњења, његов брат је одмах позвао једну од медицинских сестара која је чак покушала кашиком да извади залагај хране из уста пацијента, што је, нажалост, било безуспешно и пацијент је умро. Мада смо на основу телефонског разговора стекли утисак да су сви на Одељењу били упознати са овим догађајем, у историји болести о околностима умирања није било написано апсолутно ништа, већ је регистровано да је дошло до погоршања општег стања и настанка иреверзибилне кардиопулмоналне инсуфицијенције и терминалне миокардиопатичне декомпензације.

ДИСКУСИЈА

Механизми умирања у овим случајевима су двојаки: или се ради о механичкој асфиктичној повреди која је последица запушења ларингофарингеалног зјапа [1], или о рефлексној смрти која настаје услед надражаја живаца слузокоже ларинкса и следственог ларингеалног спазма и срчаног застоја услед парасимпатичке рефлексне инхибиције рада срца [7].

Клинички постоје три стадијума умирања због асфиксије [3]. Први је тзв. инспираторна диспнеја, коју карактеришу дубоко дисање са ангажовањем помоћне респираторне мускулатуре, пораст крвног притиска, тахикардија, узнемиреност и модрикаста кожа лица. Све је ово реакција на смањену концентрацију

кисеоника у крви. Други стадијум је тзв. експираторна диспнеја, која је последица хиперкапније. Особа још теже дише, губи свест, појављују се конвулзије, попуштају сфинктери, кожа лица и екстремитета је цијанотична, очне јабучице и језик су у протурзији. Последњи, трећи стадијум умирања због асфиксије је терминални престанак дисања, који је последица парализе респираторног центра: особа је без свести, са површним и неправилним респирацијама, у хипотензији, практично без пулса. У овој фази обично долази до агоналног повраћања. Срце може да настави да куца још неколико минута по престанку дисања [6], а неки сматрају чак и до двадесетак минута [3].

Раније се сматрало да постоје карактеристични општи танатолошки знаци код асфиктичних повреда и да су то: 1. **субсерозна петехијална крварења**, позната као Тардијеове мрље (сматрало се да су последица пораста венског притиска и следствене руптуре периферних венула, и то специјално у растреситом ткиву конјунктива и у серозама као што су епикард и висцерална плеура); 2. **конгестија и едем коже лица, усана и језика**, као последица нагле трансудације кроз капиларе ових региона; 3. **цијаноза** због хипоксије и хиперкапније (на обдукцији су сви органи тамније пребојени); 4. **дилатација леве коморе срца** и 5. **постмортално течно стање крви** [7, 8]. Данас се у форензичкој патологији, међутим, појава свих ових општих танатолошких знакова код асфиктичних повреда не тумачи као последица асфиксије *per se*, већ као последица напрасног умирања уопште. Данас се зна да Тардијеове мрље могу настати чак и постмортално [7], а да се код утопљења, као класичне механичке суфокативне асфиксијске повреде, ретко налазе на обдукцији [3]. Неки експериментални радови показали су да што је концентрација кисеоника у крви мања у тренутку смрти, то је постмортална фибринолитичка активност већа, те се на обдукцији у тим случајевима дијагностикује течно стање крви у органима и ткивима [9] без обзира на узрок смрти. Зато Аделсон с правом сматра да не постоје специфични општи танатолошки знаци асфиксије уопште, те он ове раније описиване знаке зове „застарелим дијагностичким квинтетом” [7].

Када смрт наступи као последица надражаја сензибилних живаца ларингофарингеалне слузнице, онда грленом спазму следи брзо настали рефлексни срчани застој.

Локално се обдукцијом, поред страног предмета у ларингофарингеалном простору, могу да нађу и повреде слузокоже ових региона у виду ексоријација, хематома, едема и хиперемije [1].

Прва помоћ се мора пружити што хитније, у року од неколико минута по настанку опструкције дисајних путева болусом, да би се спречили настајање иреверзибилног оштећења мозга услед аноксије и смртни исход. Патогномонични клинички знаци су изненадна афонија и асфиксија током јела, а некад сама угрожена особа може показивати на своје грло. Од помоћи је јак удар, нпр. песницом, у леђа или у пределу стернума угроженог; на овај начин повећава

се притисак резидуалног ваздуха у плућима и дисајним путевима, те је могуће искашљати и избацити болус. Уколико је болус већи, онда се може употребити кажипрст или средњи прст, или форцепс, да се болус извади. Докле год се болус не извади из уста, нема сврхе давати пацијенту вештачко дисање [5]. Хајмлихов маневар је такође од користи, под условом да је угрожена особа свесна: угрожени се поставља у усправан положај, спасилац је с леђа обухвата и стеже својим рукама у пределу горњег дела трбуха, те на тај начин индиректно код жртве повећава притисак у дисајним путевима, који може да истисне страно тело из ларингофарингеалног отвора [4].

Утврђивање смрти услед запушења ларингофарингеалног отвора у форензичкој патологији заснива се на: 1. околностима случаја при наступању напрасне смрти; 2. налажењу страног предмета, више или мање углављеног у лумену ждрела и грклана; 3. локалном и општем танатолошком налазу; 4. искључењем других узрока смрти, код којих је у току умирања или после смрти могло доћи до агоналног доспевања страног предмета у ларингофарингеални простор (нпр. агонални рефлукс хране из желуца у ларингофарингеални отвор код напрасне срчане смрти) [1].

ЗАКЉУЧАК

Приказани случај посебно је занимљив са судско-медицинског и кривичноправног становишта. Како се радило о особи која је лечена због повреда задобијених у саобраћајној незгоди у својству пешака и која је умрла у току лечења, у кривичноправном смислу неминовно се поставља питање да ли је смрт дотичне особе у узрочно-последичној вези са повредама задобијеним у саобраћајној незгоди, односно да ли возач који је повредио пешака треба кривично да одговара и како. При том треба нагласити да је одговор на ово питање веома значајан у истражном и кривичном поступку, јер се ради о озбиљном кривичном делу (тешко дело против безбедности јавног саобраћаја, члан 201. Кривичног закона Републике Србије), за које је Законом предвиђена казна до осам година затвора у случајевима када смртни исход наступи због повреда задобијених у саобраћајној незгоди.

У конкретном случају код пацијента су постојале телесне повреде (прелом лобање са контузијама мозга, преломи ребара и костију карлице), које су, скупно процењене, биле тешке и опасне по живот и могле су довести до смртног исхода, како самостално, тако и у садејству са насталим посттрауматским компликацијама (бронхопнеумонија и тромбоза дубоких вена потколеница) и погоршањем постојећег хроничног обољења срца, као посебног личног својства организма повређеног. Међутим, на основу утврђених околности случаја и обдукционог налаза, несумњиво је доказано да је код повређеног пацијента смрт наступила услед насилног механичког удужења због запушења ждрела и грклана залагајем хране, које је настало због непажње особе која је

хранила повређеног и поред забране дате од стране медицинског особља. Дакле, овај терминални догађај није био ни у каквој вези са повређивањем у саобраћајној незгоди. Према томе, у кривичноправном смислу, овај догађај, са следственим настанком болусне смрти, довео је до прекида узрочности у односу између задобијених повреда и насталог смртног исхода. Стога извршилац кривичног дела (возач) у конкретном случају не може да одговара за смртну последицу, већ само за наношење тешких телесних повреда опасних по живот, што за собом повлачи и блажу законску санкцију.

У ширем медицинском смислу, занимљива питања и одговори у вези са овим случајем могли би бити следећи:

- Да ли треба дозволити родбини да храни своје ближње смештене у болницама, а који нису при пуној свести (па још и потпуно безуби)? Не, **без обзира** на лоше опште стање у нашим болницама.
- Да ли средњи медицински кадар треба да буде оспособљен да стручно пружи прву помоћ угроженом који се гуши залагајем хране? Да, **треба да зна и Хајмлихов захват**.
- Да ли се кашиком може залагај хране који је запао у грло гурнути још дубље ако се невешто поступа? Да, свакако, **без обзира на добре намере да се пружи помоћ**.
- Да ли су лекари одговорни за рад средњег медицинског особља? Да, и **могу сносити законске последице за њихов лош рад**.
- Да ли у овом конкретном случају постоји уопште несавесно поступање са пацијентом? Да, **очигледно**.
- Да ли је конкретна историја болести адекватан пример лоше вођене медицинске документације? Да, **свакако**. Како медицинска документација о лечењу повређеног пацијента представља значајно доказно средство у судском поступку и укључује се у судске

списе, могло би се очекивати да нека од страна у поступку овакво вођење документације огласи и **злонамерним**, односно усмереним на заташкавање догађаја који се збио, да би се прикрила евентуална одговорност медицинског особља за смртни исход.

Приказани случај представља добар пример колико је благовремено и адекватно извршена судско-медицинска обдукција значајна за комплетно медицинско, форензичко и кривичноправно решавање случајева смртно повређених особа чак и онда када се ради о наизглед клинички јасном узроку смрти.

На крају: *Aegroti, potorum in nosocomio cavete!* (Болесници, чувајте се воћа у болници!)

ЛИТЕРАТУРА

1. Milovanović M. Asfiktične povrede. U: Milovanović M. (ured.). Sudska medicina. Medicinska knjiga, Zagreb Beograd 1988; 56-8.
2. Zečević D. Asfiktične ozljede. U: Zečević D. (ured.). Sudska medicina. Jugoslavenska medicinska naklada, Zagreb 1980; 65.
3. Parikh CK. Deaths from asphyxia. In: Parikh CK. (eds). Parikhs Textbook of Medical Jurisprudence and Toxicology. Medical Publications, Bombay 1979; 181-4.
4. Veljković S. Zapušenje disajnih puteva. U: Veljković S. (ured.). Nasilne asfiktične smrti. CIBIF – Medicinski fakultet, Beograd 1999; 101-10.
5. Tedeschi GL, Ingalls TH. Asphyxiation by food (The café coronary). In: Tedeschi CG. (eds). Forensic Medicine, Vol. III. W. B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto 1997; 1614-6.
6. Spitz WU. Asphyxia. In: Spitz WU, Fisher SR. (eds). Medicolegal Investigation of Death. Thomas, Springfield 1991; 338.
7. Gordon I, Shapiro HA, Berson SD. Rapid deaths from interference with oxygenation of the tissues. In: Gordon I, Shapiro HA, Berson SD. (eds). Forensic Medicine. Churchill-Livingstone, Edinburgh London Melbourne New York 1988; 80-94.
8. Knight B. Suffocation and "asphyxia". In: Knight B. (eds). Forensic Pathology. Arnold, London Sydney Auchland 1996; 345-51.
9. Takeishi S, Tokunaga I, Hazakomo K, Maeiwa M. Fluidity of cadaveric blood after sudden death. Am J Forens Med Pathol 1986; 7: 35-7.

ACCIDENT AFTER ACCIDENT — UNUSUAL DEATH OF A PATIENT IN HOSPITAL

Slobodan NIKOLIĆ, Jelena MICIĆ, Slobodan SAVIĆ

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

The authors present a case of accidental fatal laryngopharyngeal obstruction with bolus of food, in hospital, in a patient who has been treated for twenty days because of injuries sustained in a traffic accident. The injuries were multiple fractures and brain contusions that were not clinically diagnosed, while their symptomatology (somnolence) was attributed to morbid lesions – multifocal brain infarction. Mechanical asphyxiation and death occurred when the patient was fed in hospital by his brother. Unofficially we got an information that whole event was very dramatical, and that medical staff tried to attempt resuscitative measures, but without any written note about that in medical documentation. The terminal phase of his chronic descompensated

cardiomyopathia was clinically announced as a cause of death. For forensic pathologists it was relatively easy task to prove mechanical asphyxiation due to laryngopharyngeal blockage as a real cause of death on medicolegal autopsy.

Key words: bolus, asphyxia, autopsy, traffic accident.

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

* Рукопис је достављен Уредништву 28. 2. 2002. године.

ТРОМБОЗНА ТРОМБОЦИТОПЕНИЈСКА ПУРПУРА: КЛИНИЧКО-ПАТОЛОШКЕ ОСОБИНЕ И ЛЕЧЕЊЕ

Милица ЧОЛОВИЋ¹, Владимир ЈУРИШИЋ², Наташа ЧОЛОВИЋ¹, Предраг МИЉИЋ¹

1. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд; 2. Медицински факултет, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ: Тромбозна тромбоцитопенијска пурпура (ТТП) је дисеминован облик тромбозне микроангиопатије. Класична клиничка слика се састоји од микроангиопатске хемолитичке анемије, тромбоцитопеније, неуролошких поремећаја, повишене телесне температуре и оштећења функције бубрега. У патогенези ТТП значајну улогу имају промене у ендотелним ћелијама крвних судова, индукција процеса апоптозе, повишени ендотелни протеини, присуство антитела усмерених на ендотелне ћелије, као и тромбоцитни агрегациони фактори. Код великог броја оболелих са ТТП нађена је, због присуства *IgG* антитела, смањена активност ензима протеазе за Фон Вилебрандов (*Von Willebrand*) фактор (*vWF*). Предиспонирајући фактори настанка ТТП су инфекције, колагене васкуларне болести, трудноћа, карциноми, лекови, трансплантација костне сржи и генетска преосетљивост за ТТП. Стандардно лечење је измена плазме, мада се примењују кортикостероиди, цитостатици, антиромбоцитни лекови, интравенски имуноглобулини и спленектомија.

Кључне речи: тромбозна тромбоцитопенијска пурпура, измена плазме, Фон Вилебрандов фактор.

УВОД

Тромбозна тромбоцитопенијска пурпура (ТТП) је мултисистемска болест која се карактерише повишеном температуром, микроангиопатском хемолитичком анемијом, променљивим неуролошким нападима и оштећеном функцијом бубрега [1]. Обољење је први пут описао Москович (*Moschcowitz*) у 16-годишње девојчице која је имала анемију, температуру, неуролошке поремећаје, оштећену бубрежну функцију и срчану инсуфицијенцију. Болесница је након две недеље умрла, а на аутопсији су нађени хијалини тромби у терминалним артериолама већине органа [2]. ТТП се може манифестовати различитим поремећајима, међутим, већина болесника има хемолитичку анемију са схизоцитима, тромбоцитопенију, неуролошке поремећаје и повишену телесну температуру. Време у којем се најчешће болест дијагностикује је од 35. до 41. године, са распоном од 18. до 71. године, а однос жена и мушкараца је 3:2. Морталитет је око 15%, а време преживљавања је, према резултатима савремених студија, од 75 до 92 %.

Учесталост болести је 3,7 случајева на 100.000 становника. Смртни исход је редак у особа млађих од 20 година, а расте с годинама. Клинички ток се може манифестовати у виду једне епизоде, хроничне рецидивирајуће болести и/или фамилијарног обољења.

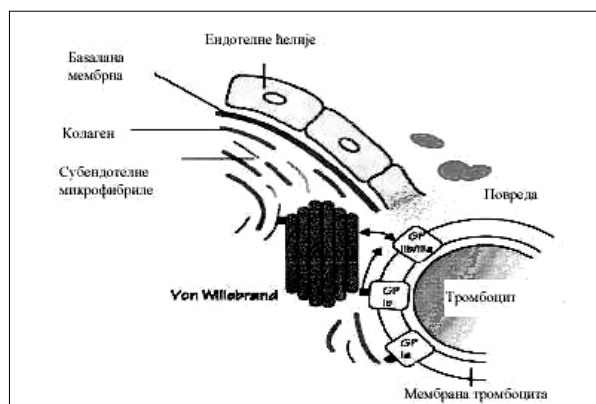
Узроци појаве тромбоза у ТТП су ненормално велике мултимере Фон Вилебрандовог (*Von Willebrand*) фактора (*vWF*), које доводе до стварања интраваскуларних тромбоцитних агрегата. Услед стварања интраваскуларних тромбоцитних агрегата настаје тромбоцитопенија, а због њиховог присуства у микроциркулацији мозга и бубрега долази до оштећења ових органа [1-5]. Најчешће су захваћени крвни судови сиве масе мозга. Неуролошке манифестације ТТП су конфузија, главобоља, хемиплегија, хемипареза, кома. Лезије у ТТП могу се наћи и у другим органима –

панкреасу, срцу, слезини и надбубрежним жлездама. Клиничке манифестације болести зависе од тежине тромбоцитопеније, али свакако зависе и од присутне делимичне или комплетне оклузије крвних судова многих органа, што доводи до различитог степена оштећења њихове функције.

Патифизиологија

Микроваскуларни тромби у крвним судовима болесника са ТТП се предоминантно састоје од агрегираних тромбоцита у терминалним артериолама и капиларима [3]. Имунохистохемијским испитивањем састава тромба нађено је обиље *vWF* и мало фибриногена [6]. Значајну улогу у настанку тромба имају промене на ендотелу, мултимере *vWF* и супстанце које индукују агрегацију тромбоцита (Слика 1).

Ендоџел. Као могући патогенетски фактор ТТП наводи се оштећење ендотела [5-7]. Оштећење ендотела може настати дејством имуних комплекса, азот-оксида, као и услед присуства антитела усмерених на ендотел крвних судова. Претходно је показано: како серум оболелих од ТТП стимулише ствара-



СЛИКА 1. Активација тромбоцита.

ње ткивног фактора коагулације у култури ћелија умбиликалне вене [8]; да су аутоантитела у ТТП плазми усмерена према антигену гликопротеин IV – GPIIb/IIIa (CD36) ендотелних ћелија и тромбоцита [9]; да антитела у плазми болесника са ТТП реагују са криптогеним антигеном ендотелних ћелија величине 43 kDa [10]. Осим тога, у плазми оболелих од ТТП откривена су антифосфолипидна антитела [11], снижена вредност простаглицина (PGI₂), снажног инхибитора агрегације тромбоцита, синтетисаног од стране васкуларних ендотелних ћелија [12–14]. Код оболелих од ТТП и HIV инфицираних нађен је p24 антиген помоћу порекла ендотелних ћелија [15]. Способност индукције апоптозе ендотелних ћелија могуће је постићи ТТП серумом и без присуства цитокина и GPIIb/IIIa. Нивои тромбомодулина, P селектина, tPA и PAI су повишени у плазми оболелих, док је ниво инхибитора пута ткивног фактора (TFPI) снижен [16, 17]. Лабораторијским испитивањем обично се открива активација макрофага и лимфоцита, као и повишени нивои рецептора за IL1, IL6, IL2, као и повишене серумске вредности TNF алфа и TGF бета.

Фон Вилебрандов фактор (vWF). То је гликопротеин крви потребан за нормалну хемостазу. Састоји се од идентичних подјединица од 250 kDa, међусобно везаних дисулфидним мостовима у мултимере, чија величина варира од 500 kDa до 20.000 kDa. Свака подјединица vWF има на свом молекулу места која се везују за неколико типова фибрилних и микрофибриларних колагена, екстраћелијски матрикс, тромбоцитне гликопротеине GPIIb/IIIa и GPIIb/IIIa, коагулациони фактор VIII, хепарин, сулфиде, ристоцетин и ботроцетин. Мултимере vWF настају у мегакариоцитима и ендотелним ћелијама [11], депонују се у гранулама тромбоцита и Вајбел-Паладијевим (Weibel-Paladi) телима ендотелних ћелија. Након активације ендотелних ћелија долази до ослобађања великих vWF мултимера из специфичних органела Вајбел-Паладијевих тела. Ове екстремно велике мултимере vWF су откривене у болесника са ТТП. Оне показују висок афинитет за рецепторе за vWF (GPIIb/IIIa) или GPIIb/IIIa на тромбоцитима, због чега се појачано везују за тромбоците. Афинитет мултимера у болесника са ТТП према рецепторима тромбоцита је већи него највећих мултимера vWF, присутних у плазми здравих особа. Везивањем vWF мултимера за GPIIb/IIIa-V рецептора и GPIIb/IIIa комплекса настаје агрегација тромбоцита [5, 11].

Године 1992. две групе истраживача, независно једни од других, изоловали су и пречистили ензим металопротеазу, величине 300 kDa, одговорну за разградњу vWF мултимера. У породичним облицима болести и хроничном рецидивирајућем облику ТТП утврђен је тежак дефицит протеазе, док су код непородичних облика болести откривена антитела на протеазу [18, 22]. Породична ТТП се наслеђује аутозомно рецесивно. Крајње велике vWF мултимере, након секреције из ендотелних ћелија, физиолошки се цепају активношћу ензима протеазе. Овај ензим

се активира бивалентним катјонима, а инхибирају га хелатори калцијума. Мултимере vWF су отпорне на протеолизу у физиолошком пуферу, постају осетљиве при ниској јонској густини и у присуству уреје, након примене гванидин хидрохлорида или у условима јаког удара крви. Ударни стрес крви у нормалној плазми одвија ланац мултимера, доводи до експресије места на ланцу vWF одговорних за везивање са тромбоцитима и повећава његову протеолизу у реакцији са протеазама. Агрегација тромбоцита изазвана ристоцетином зависна је од јачине удара крви. При већем удару крви, места за везивање vWF постају приступачнија за тромбоците и агрегација је интензивнија.

Агрегација тромбоцита. Интраваскуларна агрегација тромбоцита је основни патофизиолошки механизам настанка ТТП. Агрегацију тромбоцита у ТТП изазивају агрегациони фактори молекулске тежине 37 kDa, 59 kDa, као и калпаин (calpain). Агрегационе супстанце 59 kDa и 37 kDa су протеини који имају способност везивања за GPIIb/IIIa тромбоцита, а калпаин је калцијум-зависна цистеин протеаза [23, 24]. Калпаин изазива агрегацију нормалних тромбоцита тако што изазива протеолизу тромбоцитног мембранског GPIIb/IIIa и одваја гликокалцијин од гликопротеина. Калпаин индукује и протеолизу vWF и значајно повећава везивање vWF за тромбоците. Везивање vWF за тромбоците се остварује углавном преко GPIIb/IIIa [25].

Протеаза за vWF. ТТП се одликује рецидивирајућим појавама тромбоцитопеније са знацима исхемијског оштећења органа или без њих. Акутни облик ТТП је чешћи, није породични, не рецидивира, а настаје због присуства антитела која потпуно одстрањују протеазу из плазме. Антитела усмерена према протеази привремено су присутна у плазми и не детектују се код оболелих у ремисији болести. Одређивање протеазе у плазми је осетљив дијагностички тест за идентификацију особа са склоношћу ка ТТП. Он служи и за разликовање болесника са ТТП од болесника са хемолитичко-уремичким синдромом (ХУС). Болесници са ХУС немају дефицит vWF протеазе [24].

Хиперкоагулабилност. Болесници са ТТП имају значајно повишене нивое тромбин-антитромбин III (TAT) комплекса и FDP-D димера. Ниво тромбомодулина (TM) у плазми, P селектина, IL1, IL6, солубилних IL2 рецептора, TNF алфа, TGF бета су повишене, док су инхибитори коагулације плазме (нарочито протеин C) и инхибитор фактора ткивног пута (TFPI) снижени. У култури хуманих умбиликалних ендотелних ћелија, серум оболелих од ТТП стимулише стварање ткивног фактора коагулације и тако доприноси већој склоности ка настанку тромба зида крвног суда [26, 27].

Фибринолизна активност. Фибринолизна, као и активност ткивног активатора плазминогена у плазми оболелих од ТТП су смањене. Нивои инхибитора активатора плазминогена и комплекс инхибитора плазмин-алфа 2 антиплазмин су благо повишени [28, 29].

Аутоантитела. У болесника оболелих од ТТП присутна су антитела која реагују са разним компонентама ендотела. Услед повреде ендотелног ткива и откривања 43 *Da* антигена, стварају се анти *CD36* антитела (ГП IV) усмерена према овом, иначе скривеном, антигену [11]. У болесника са ТТП нађена су и антифосфолипидна антитела. Моноклонско антифосфолипидно антитело на $\beta 2$ GPI (фосфолипид мембране ћелија) има особине лупус антикоагуланта. Ово антитело је одговорно за појачану агрегацију тромбоцита изазвану адреналином или присуством ADP. Овај ефекат је зависан од реакције између Fc фрагмента антитела и тромбоцитних Fc γ RII рецептора. Тромбозе у болесника са аутоимуним обољењима су честе, а настају због поремећаја хомеостазе између прокоагулантних и антикоагулантних чинилаца. Учесталост ТТП у системском еритемском лупусу (SLE) је између 2-4% [29]. У SLE аутоантитела се везују за коагулационе факторе или контрарегулаторне протеине, изазивају оштећење ендотелних ћелија или њихову активацију, директно се везују за тромбоците, ремете фибринолизу и инхибирају стварање PGI₂.

Аутолизоза. У патогенези ТТП значајну улогу има апоптоза ендотелних ћелија изазвана молекулама које су присутне у плазми болесника. У току индукције апоптозе у ендотелу је уочен губитак тромбомодулина, инхибитора ткивног фактора коагулације и хепаран сулфата. Плазма оболелих од ТТП изазива од пет до шест пута веће стварање прокоагулантних микропартикула из ендотела и показује од два до три пута већу прокоагулантну активност у култури ендотелних ћелија малих крвних судова мозга и бубрега. Плазма оболелих од ТТП индукује већу експресију интерћелијских адхезионих молекула 1 (ICAM), а на бубрежним ендотелним ћелијама васкуларних адхезионих молекула 1 (VCAM). Дејством тромбоцитних микропартикула и тромбоцитних фосфолипида настаје тромбин који доводи до венских тромбоза. Хиперкоагулабилно стање у ТТП настаје због више чинилаца: дисфункције ендотела, активације тромбоцита, леукоцита и тромбоцитних микрочестица уз учешће и активацију појединих компоненти комплемента, као и атеросклерозних промена на крвним судовима. Генске промене које изазивају промене у тромбоцитима, ендотелним ћелијама и доводе до поремећаја имунских функција учествују у настанку честих артеријских тромбоза, а имајући у виду да велики број фактора игра улогу у тромбозама код ТТП, на овај начин се може објаснити постојање различитих клиничких облика ТТП синдрома [5, 30]. У тромбозама изазваним инфламацијом значајну улогу имају активирани рецептори протеаза (PAR). Постоји више врста ових рецептора и означени су PAR1, PAR2, PAR4, а активирају се дејством тромбина. Хумани тромбоцити експримирају PAR1 и PAR4 рецепторе. Активација ових рецептора је довољна или да изазове реакцију секреције тромбоцита, или њихову агрегацију. PAR1 је главни медијатор одговоран за пренос сигнала тромбина у васку-

ларним ендотелним ћелијама и већина дејства тромбина на ендотелним ћелијама се остварује преко PAR1 рецептора. Функција ендотелних рецептора је објашњена и познато је да ткивна повреда (изазвана траумом, инфекцијом, метаболичким или инфламаторним медијаторима) утиче на локално стварања коагулационих протеаза и ослобађање триптазе из мастоцита који преко PAR активирају ендотелне ћелије. Активирани ендотелне ћелије преко промене молекула на површини доприносе приближавању тромбоцита, убрзавају њихову адхезију преко експримираних молекула, као и хемиотаксу леукоцита, односно цурење протеина плазме у екстраваскуларни простор, после промена у дијаметру пора између ендотелних ћелија. Тромбин изазива ендотелну продукцију активираних фактора тромбоцита, моћног неутрофилног активатора, као и појачану продукцију IL6 и IL8. На овај начин активирани PAR рецептори изазивају оштећење ткива као одговор ендотела на активацију који доводи до мобилизације тромбоцита, леукоцита и ефекторних протеина.

ТТП се обично јавља у претходно здравих особа, али може бити испољен и код значајног броја болесника са другим обољењима. Тромбозна микроангиопатија је описана код разних инфекција, приликом примене лекова, код карцинома, у болестима везивног ткива, као и у трудноћи (Табела 1).

Фактори који доприносе настанку ТТП

ТТП је често удружена са клиничким стањима која се описују као преципитирајући фактори. Најчешће су то инфекције, малигнитети, лекови, трудноћа и трансплантација костне сржи (Табела 2).

Инфекције. ТТП може бити удружен са инфекцијама: *Shigella*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Pneumococcus*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Streptococcus*. Вирусне инфекције удружене са ТТП су: HIV, *Coxsacki B*, *Influenza*, *Epstein Barr*, *Herpes simplex*, *Echovirus* [1, 4, 5, 31].

ТАБЕЛА 1. Терминологија синдрома са тромбозом микроангиопатијом.

Идиопатска тромбозна микроангиопатија
Тромбозна тромбоцитопенијска пурпура
Спорадични хемолитно-уремички синдром
Тромбозна микроангиопатија изазвана токсинима
Вероцитотоксин којег продукује <i>Escherichia coli</i>
Токсин који производи <i>Shigella dysenteriae</i>
Породична тромбозна микроангиопатија
Аутозомно рецесивна
Аутозомно доминантна
Тромбозна микроангиопатија изазвана кинином и неким другим лековима
Тромбозна микроангиопатија после трансплантације и терапије циклоспорином А
Тромбозна микроангиопатија изазвана малигнитетима и хемиотерапијом
Тромбозна микроангиопатија изазвана неураминидазом
Хумани имунодефицијентни вирус
Трудноћа

Модификовано према Hoffman et al., 2000.

ТАБЕЛА 2. Подела ТТП према врсти настанка.

Инфекције
<i>HIV</i>
<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigela</i>
Панкреатитис
Малигнитети
Лекови
Циклоспорин А
Антинеопластични лекови
Тиклопидин
Цитокини и њихов дисбаланс
Колагене васкуларне болести
Системски еритемски лупус
Склеродерма
Дерматомиозитис
Полимиозитис
Трансплантација костне сржи
Трудноћа

ТАБЕЛА 3. Терапијски поступци.

Измена плазме
Имуноапсорптна плазма
са стафилококним протеином
„solvent-detergent” плазма
Гликокортикостероиди
Спленектомија
Антитромбоцитни лекови
Аспирин
Дипиридамол
Хемиотерапија
Винкрестин
Циклофосамид
Азатиоприн
Интравенски имуноглобулини (ИВИГ)

Малигнићейи. ТТП је описана код појаве карцинома желуца, дојке, плућа, сквамозних карцинома, тимома и лимфома [32, 33]. Клинички се промене на плућима испољавају диспнејом, а у каснијој фази болести се може развити респираторни дистрес синдром. Промене на плућима које су удружене са ТТП, било да је он настао *de novo*, или због карцинома, или је индукован лековима, настају углавном због пролиферације интима у малим крвним судовима плућа. Емболија туморском масом такође изазива и оклузију крвних судова. У класичним ултраструктурним студијама туморских емболуса Бул (*Bull*) је описао постојање фибринских влакана од 0,25 до 2 *mm* у дијаметру, прожети туморским ћелијама, еритроцитима, леукоцитима, али не и тромбоцитима [32, 33]. Васкуларна хипертрофија и хиперплазија интима је такође нађена у различитим облицима ТТП [32].

Лекови. Лекови који су удружени са појавом ТТП су пеницилин, сулфонамиди, кинин, тиклопидин, клопидогрел, орални контрацептиви, циклоспорин, кокаин, митомицин, даунорубин, цисплатина, блеомин, тамоксифен, рифампицин, деоксикоформин, пенициламин, *IFN* алфа. У *de novo* насталим облицима ТТП и *DIK* су повишени нивои цитокина *TNF* алфа, *IL1* бета, *IL6* у серуму, али не код ТТП, после примене митомина. Антиген *vWF* и ниско молекуле мултимере *vWF* су снижене у *de novo* насталим облицима ТТП, а примећене су увећане у *DIK* и ТТП изазван лековима. Међу 45.000 болесника који-

ма је уграђен коронарни стент у 63 центра у Америци и Канади током једне године, девет болесника је развило ТТП. Ранија саопштења о појави ТТП после кардиоваскуларних повреда указују на то да оштећење ендотела може бити почетни догађај за настанак ТТП [34-36]. Појава ТТП након уградње стента дијагностикована је код болесника са ТТП који су претходно припремани за уградњу стента тиклопидином. Такође, чињеница да само лечење тиклопидином изазива ТТП указује на то да је његова примена након уградње стента узрок настанка ТТП. Време протекло од примене тиклопидина до почетка првих симптома ТТП износи у просеку четири недеље, а варира од две и по недеље до осам недеља.

Интерферони и други цитокини имају имуномодулаторни ефекат на ендотелне ћелије, на разне ендотелне површинске молекуле, укључујући *MHC* антиген и интерћелијске адхезионе молекуле (*ICAM*). За *IFN* је показано да повећава адхеренцу леукоцита за васкуларни ендотел. Тај процес може да започне оштећење ендотелних ћелија, ослобађање великих *vWF* мултимера које изазивају оток ендотелних ћелија, агрегацију тромбоцита и интралуминално стварање микротромба и настанак ТТП [37, 38].

Трансплантација костне сржи (ТКС). ТТП може да настане у току алогене или аутологне трансплантације костне сржи (ТКС). ТТП у болесника са ТКС настаје или као последица озрачења целог тела или услед примене циклоспорина А. ТТП након трансплантације има висок моралитет. Удружена је са компликацијама као што су *CMV* инфекција, хепатичка вено-оклузивна болест, *GVHD* и дифузне алвеоларне хеморагије. Етиологија ТТП у току ТКС се разликује од класичне јер је активност металопротеазе у ТКС-ТТП нормална. Лечење ТТП након трансплантације костне сржи изменом плазме је безуспешно [39].

Трудноћа. ТТП је описана у трудноћи и у жена које узимају контрацептивна средства. ТТП у трудноћи треба разликовати од дефицита антитромбина *III*, који је описан у прееклампсији. Разликовање ових поремећаја је потребно јер лечење ТТП не захтева прекид трудноће. Смрт плода настаје секундарно због инфаркта у плаценти који су узроковани оклузијама децидуалних артериола и појавом тромба. У неколико саопштених случајева микроангиопатске промене нису нађене у феталним крвним судовима. Тромбоцитопенија није нађена код плода, што указује на то да фактор који изазива ТТП не пролази плаценту.

ЛЕЧЕЊЕ

Инфузије њлазме и измене њлазме

Московиц је описао ТТП у четири болесника који су се опоравили након трансфузије пуне крви [2]. Буковски (*Bukowski*) је постигао ремисију у осам од 17 ТТП болесника који су лечени са изменом крви [40]. Годину дана касније два болесника са релапсом су

лечена са изменама плазме. Скорашња саопштења о индукцији процеса апоптозе ендотелних ћелија изазвана ТТП плазмом и инхибиција апоптозе дејством нормалне плазме потврђују значај измене плазме у лечењу оболелих од ТТП. Канадска група за еферезу је приказала 102 болесника са ТТП који су лечени или инфузијом плазме, или изменом плазме. Група лечена изменом плазме је примила 21,5 l плазме, а група лечених инфузијом плазме 6,7 l [41-44]. У већини протокола примењивано је од 40 до 80 ml/kg плазме на дан. Најчешће је примењивано 40 ml/kg плазме, а код оболелих без одговора на примењену терапију препоручено је да се лечење повећа на два пута дневно по 40 ml/kg. Измена плазме препоручена је за примену код оболелих у првој епизоди или са тешким рецидивом ТТП, као и да се настави два-три дана до пораста броја тромбоцита на $150 \times 10^9/l$. Измене плазме тада могу бити замењене инфузијама плазме док се не постигне ремисија. Други су препоручили давање 65-140 ml/kg свеже замрзнуте плазме (FFP) по једној измени. У саопштењу које обухвата 70 болесника лечених стандардном терапијом измене плазме, 60 болесника је постигло комплетан одговор, а 10 је умрло [41]. Обично је волумен плазме примењен током сваке процедуре износио око 3,2 l. Број тромбоцита је био значајно виши у болесника који су постигли брз одговор у току првог, трећег или петог дана, у поређењу са болесницима који су постигли касни одговор [41]. Егзацербацију ТТП је имало 77% болесника са касним одговором, 18% је релапсирало у поређењу са 7%, колико је уочено код оних болесника који су имали брз одговор. Одговор на лечење зависи од тежине болести. Идиопатски облик ТТП треба дуже да се лечи изменом плазме јер има склоност ка рецидиву. Бел (Bell) је саопштио рецидив или егзацербацију у 52% од укупно 319 испитиваних болесника у току 30 дана. Ради спречавања рецидива болести, измене плазме треба наставити 20-30 дана по нормализовању налаза [27]. Болесници са ТТП рефрактарни на измене FFP могу да одговоре на примену криосупернатант фракције плазме. Ова фракција плазме садржи протеазе, а не садржи vWf мултимере.

Трансфузије тромбоцита су индиковане само уколико постоје крварења опасна по живот, јер доводе до брзог погоршања болести, због чега треба да се избегавају.

Имуноајсорптивна плазма са стафилококним јиројеином и solvent-detergent плазмом

Имуноајсорптивна плазма са протеином стафилококуса и solvent-detergent плазмом успешно се примењује у лечењу ТТП. Solvent-detergent плазма је најшире примењивана метода за инактивацију вируса са липидним омотачем као што су HIV, HBV, HCV. Ови производи не садрже највеће мултимере vWF [44].

Однос фактора коагулације и инхибитора у solvent-detergent плазми је као у нормалној плазми изузев у распореду vWf мултимера. Недостатак је немогућност инактивисања нелипидних вируса као што су парво вирус.

Нежељена дејства измене плазме

Терапија изменом плазме у великог броја болесника може изазвати различите хиперсензитивне реакције (температуру, грозницу, уртикарију), токсичност цитрата из плазме, смањење броја тромбоцита. Као нежељена дејства описани су едем плућа, хеморагије и инфекције после уградње супклавија катетера, пнеумоторакс, тромбоза катетра (која захтева његово уклањање), венске тромбозе (које захтевају антикоагулантну терапију), хипоксија, хипотензија и хепатитис.

Гликокортикоиди

Гликокортикостероиди су стандардна терапија за све ТТП болеснике и примењују се у дози од 1 mg/kg на дан преднизона или 200 mg на дан интравенског метил-преднисолонa (100 mg два пута дневно) који се касније може заменити преднизоном и који се постепено укида након постизања ремисије. Сваки болесник се обавезно посматра од две до три недеље, а доза преднизона се постепено снижава за 5 mg сваких 21 или 28 дана [27].

Сплектомија

Сплектомија се не сматра првом линијом лечења иако је значајна за болеснике резистентне или зависне од измена плазме, као и за превенцију релапса [45].

Антиагрегациони лекови

Агрегација тромбоцита нађена у ТТП довела је до примене антиагрегационих лекова као што су аспирин, дипиридамол, сулфинпиразон и декстран [46]. Поред добро познатог инхибиторног дејства аспирина на агрегацију тромбоцита, аспирин инхибира стварање тромбина. Различити облици оштећења ендотела повећавају адхезивност тромбоцита на ендотел, активираних различитим агонистима који изазивају пораст стварања тромбина. Активација тромбоцита арахидонском киселином изазива почетак стварања тромбина. Овај ефекат се може инхибирати аспирином. У већини центара ТТП болесници се лече аспирином у дози од 100 mg на дан и дипиридамом у дози 225 mg на дан без значајнијих компликација од крвављења. Два саопштења су приказала примену тиклопидина у превенцији и лечењу ТТП. Међутим, савремене студије показују како овај лек може да буде преципитирајући фактор у развоју ТТП. Простацклин (PGI2) је такође примењиван у ТТП са различитим резултатима и сматра се да има значајну примену код рефракторних облика ТТП.

Хемотерапија

Винкрестин је ефикасан код оболелих са рефрактарним облицима ТТП, код којих није постигнут успех лечењем изменом плазме и применом корти-

костерида. Он мења гликопротеинске рецепторе на мембрани тромбоцита. Примењује се у дози од 1,4 mg/m² на дан првог, четвртог, седмог и десетог дана од почетка лечења [47].

Циклофосфамид и азатиоприн су понекад ефикасни у болесника са рецидивом ТТП. Циклоспорин А изазива ремисију у болесника који су подвргнути трансплантацији костне сржи, или након неуспеха са изменом плазме, или као примарно лечење (два болесника) [47].

Интравенски имуноглобулини (ИВИГ)

IVIg су примењивани у лечењу ТТП као примарна или додатна терапија, али без шире употребе. Дозе варирају од 250 mg до 3 g/kg на дан током 1-5 дана. IVIg се примењују као адјувантна терапија код рефракторних болесника.

Трудноћа и ТТП

Труднице са ТТП су успешно лечене изменама плазме, инхибиторима тромбоцита и кортикостероидима. Жене које преживе ТТП у трудноћи требало би да буду упозорене да се болест може поновити у следећој трудноћи. Због ризика хроничне бубрежне инсуфицијенције или смрти, трудница би требало да се лечи као и друге особе. Ако се ТТП не санира, плазмаферезе се могу продужити у постпарталном периоду. Прекид трудноће се може извршити у тешким облицима ТТП. Понављано давање плазме или фракција плазме током трудноће корисни су код неких болесница са хроничним релапсирајућим облицима ТТП [48].

Релапси

Релапси су обично блажи у односу на прве епизоде и могу се контролисати применом инфузија плазме. Профилакса применом плазме, примена кортикостероида и антиромбоцитних лекова могу се применити у неким стањима за која је познато да доводе до рецидива, као што су трудноћа, инфекције и хируршке интервенције. Жене које у анамнези истичу постојање ТТП не би требало да узимају орална контрацептивна средства. Успех лечења зависи од клиничке слике. Труднице и оболели са ТТП која је индукована тиклопидином, кинином или ентеричном инфекцијом одговарају брзо и потпуно. Оболели са ТТП која је индукована дејством лекова (митомичин) или после алогене ТКС обично не показују позитиван успех на измене плазме. Потребно је направити диференцијалну дијагнозу између ТТП од ХУС, јер ХУС не показује позитиван успех лечења на измену плазме, што је главни начин лечења ТТП. Разликовање случајева ТТП због конгениталног дефицита протеазе од болести насталих услед неутрализације протеазе антителима је веома важно како би се проценило да ли су довољне само трансфузије плазме да контролишу болест, док се компликоване

и скупе процедуре примењују код постојања имунских облика болести. Лечење ТТП и даље је емпиријско, а ефекат се не може предвидети.

ЗАКЉУЧАК

ТТП је мултисистемски поремећај удружен са многим предиспонирајућим стањима. Скорашње студије указују на то да оштећење ендотела и интерреакција између ендотела и тромбоцита, као и процес индукције апоптозе, која је изазвана многобројним солубилним медијаторима у серуму, доводе до ослобађања абнормалних мултимера ν WF, активације тромбоцита и стварања тромбоцитних тромба у микроциркулацији. Основни узрок настанка ТТП је наследни или стечени недостатак ензима, металопротеазе, који разграђује велике мултимере ν WF.

Измене плазме морају се започети што пре, као и адјувантна терапија. У рефракторних болесника треба да се размотре алтернативне методе лечења, укључујући примену имуносупресивних лекова, винкристин и IVIg. Релапси су обично благи, али имају и даље значајан морталитет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Levine SP. Thrombotic thrombocytopenic purpura and other forms of nonimmunologic platelet destruction. In Wintrobe's Clinical Hematology, vol 1. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM(eds). Williams Wilkins, 10th ed. 1999;1612-1622.
2. Moschowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. Arch Intern Med 1985;36:294-297.
3. Amorosi EL, Ultmann JE. Thrombotic thrombocytopenic purpura: report of 16 cases and review of the literature. Medicine 1966;45:139-159.
4. Foerster J. Red cell fragmentation syndromes. In: Lee R, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer J, Rodgers G (eds): Wintrobe's Clinical Hematology 10th edition Lippincott, Williams Wilkins Philadelphia, New York 1999;1305-1320.
5. Lammle B, Furlan M. New Insights into the Pathogenesis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. American Society of Hematology, Education Book 1999: 243-248.
6. Asada Y, Sumiyoshi A, Hayashi T. Immunohistochemistry of vascular lesion in thrombotic thrombocytopenic purpura, with special reference to factor VIII related antigen. Thromb Res 1985;38: 469-479.
7. Hirokawa S, Koyama T. Thrombomodulin as a clinical marker in thrombotic thrombocytopenic purpura. Np R Jpn J Clin Med 1993; 51:129-134.
8. Wada H, Minami N, Shirakawa S. Cytokine levels in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Np R Jpn J Clin Med 1993;51:151-154.
9. Tandon NN, Rock G, Jamieson GA. Anti-CD36 antibodies in thrombotic thrombocytopenic purpura Br J Haematol 1994;88: 167-170.
10. Koenig DW, Barley-Maloney L, Daniel TO. A western blot assay detects autoantibodies to cryptic endothelial antigens in thrombotic microangiopathies. J Clin Immun 1993;13:204-211.
11. Moake J. Studies on the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Hematol 1997; 34: 83-89.
12. Remuzzi G, Zoja C, Rossi EC et al. Prostacyclin in thrombotic thrombocytopenic purpura. Semin Thromb Hemost 1987;6: 391-394.

13. Chen YC, McLeod, Hail ER et al. Accelerated prostacyclin degradation in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1981;2: 267-269.
14. Moake JL, Byrnes JJ. Thrombotic microangiopathies associated with drugs and bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:485-497.
15. Laurence J, Mitra D. Apoptosis of microvascular endothelial cells in the pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 1997;34: 98-105.
16. Katayama M, Handa M, Araki Y et al. Soluble P-selectin is present in normal circulation and its plasma level is elevated in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1993;84: 702-710.
17. Koyama T, Nishida K, Ohdama S et al. Determination of plasma tissue factor antigen and its clinical significance. *Br J Haematol* 1994;87:343-347.
18. Furlan M, Robles R, Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving vWf fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996; 87:4235-4244.
19. Tsai HM. Physiologic cleavage of vWf by plasma protease is dependent on its confirmation and requires calcium ion. *Blood* 1996; 87:4245-4254.
20. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Wasserman M et al. Deficient activity of vWf cleaving protease in chronic relapsing thrombocytopenic purpura. *Blood* 1997;89:3097-3103.
21. Furlan M, Robles R, Solenthaler M, Lammle B. Acquired deficiency of vWf cleaving protease in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1998; 91: 2839-2846.
22. Gerritsen HE, Robles R, Lammle B, Furlan M. Partial amino acid sequence of purified von Willebrand factor cleaving protease. *Blood* 1998;91:1654-1661.
23. Chen S, Lian EC. Purification and some properties of a 59 kDa platelet aggregating protein from the plasma of a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1988;72:318a (abstract).
24. Furlan M, Robles R, Gabusera M et al. vWf-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998;339:1578-1584.
25. Siddiqui FA, Lian EC. Platelet agglutinating protein p37 from a thrombotic thrombocytopenic purpura forms complexes with platelet membrane glycoprotein IV (CD36) *Biochem Intern* 1992;27:485-496.
26. Wada H, Kaneko T, Ohiwa M et al. Increased levels of vascular endothelial cell markers in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1992;39:20-24.
27. Bell WR. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome relapse, frequency, pathogenesis and meaning. *Semin Hematol* 1997; 34:134-139.
28. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 1997;34:159-166.
29. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988;23:380-384.
30. Bombelli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood* 1997;89:2429-2442.
31. Gordon L, Kwaan H. Cancer and drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Seminars in Hematol* 1997;34:117-25.
32. Murgo AJ. Thrombotic microangiopathy in the cancer patients including those induced by chemotherapeutic agents. *Semin Hematol* 1987;24:161-177.
33. Bull B, Rudenberg M, Dacie J et al. Microangiopathic haemolytic anaemia. Mechanisms of red cell fragmentation. *Br J Haematol* 1968;14:643-648.
34. Page Y, Tardy B, Zeni F et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidin. *Lancet* 1991;337:774-746.
35. Steinhubl S, Tan W, Foody J, Topol E. Incidence and clinical course of thrombotic thrombocytopenic purpura due to ticlopidine following coronary stenting. *JAMA* 1999; 281:806-810.
36. Chen DK, Kim JS, Sutton DM. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine use. *Arch Intern Med* 1999; 159: 311-314.
37. Rachmani A, Avigdor M, Zoukla et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura complicating chronic myelogenous leukemia treated with Interferon- α . *Acta Haematol* 1998;100:204-206.
38. Ravandi-Kashani F, Cortes J, talpaz M, Kantarjian H. Thrombotic microangiopathy associated with interferon therapy for patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1999; 85: 2583-2588.
39. Herzog GP, Schriber JR. Transplantation associated TTP/HUS. *Seminars in Haematol* 1997;34:126-133.
40. Bukowski RM. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: a review *Progress in Thrombosis. Haemostasis* 1980;6: 287-337.
41. Serode R, Gottschall JL, Aster RH. Thrombotic thrombocytopenic purpura; early and late responders. *Am J Hematol* 1997; 54: 102-107.
42. Clark W, Rock G, Buskard N et al. Therapeutic plasma exchange: An update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131:453-462.
43. Rock G. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2000;109: 496-507.
44. Gaddis TG, Guthrie TH Jr, Drew MJ et al. Treatment of plasma refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with protein A immunoabsorption. *Am J Hematol* 1997; 55: 55-58.
45. Mant M, Turner AR, Ritchie D, Larratt LM. Splenectomy during partial remission in thrombotic thrombocytopenic purpura with prolonged plasma exchange dependency. *Am J Hematol* 1999; 62: 56-57.
46. Rose M, Rowe JM, Eldor A. The changing course of thrombotic thrombocytopenic purpura and modern therapy. *Blood* 1993; 7:94-103.
47. Bird J, Cummins D, Machin S. Cyclophosphamide in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1990; 336:565-566.
48. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Am J Hematol* 1996;51:1-6.
49. McCrae KR, Cines D. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome. In: *Hematology, Basic Principles and Practice*, chapter 128,
50. Hoffman R, Benz EJ, Shatill SJ, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P. *Hematology, Basic Principles and Practice*, 3rd Edition, Churchill Livingstone (edited by) Ronald Hoffman et al (3rd ed. 2000), McCrae KR, Cines D. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome, chapter 128, 2126-2138.

THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: CLINICAL-PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT

Milica ČOLOVIĆ¹, Vladimir JURIŠIĆ², Nataša ČOLOVIĆ¹, Predrag MILJIĆ¹

1. Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. School of Medicine, Kragujevac

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is disseminated form of thrombotic microangiopathy. Classic clinical presentation is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, fluctuating neurologic symptoms, fever and impaired renal function. In the pathogenesis of TTP important role have changes in endothelial cells of small blood vessels, apoptosis, elevated endothelial derived proteins, anti-endothelial cell antibodies and platelet aggregating factors. In vast majority of patients with TTP deficient protease activity for von Willebrand factor (vWF), due to the presence of IgG antibodies is reported. Predisposing factors for development of TTP are infections, collagen vascular diseases, pregnancy, cancer, drugs,

bone marrow transplantation, and genetic susceptibility to TTP syndrome. Plasma exchange transfusions is the standard way of treatment. Additional treatment modalities with corticosteroids, cytotoxic drugs, antiplatelet drugs, intravenous immunoglobulins and splenectomy are applied.

Key words: thrombotic thrombocytopenic purpura, plasma exchange, Von Willebrand factor.

Milica ČOLOVIĆ
E-mail: marcolov@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 19. 9. 2002. године.

ПРЕПОРУКЕ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ОСОБА СА РИЗИКОМ ЗА НАСЛЕДНИ
КАРЦИНОМ ДОЈКЕ И ЈАЈНИКА

Синиша РАДУЛОВИЋ, Мирјана БРАНКОВИЋ-МАГИЋ, Радмила ЈАНКОВИЋ,
Момчило РИСТАНОВИЋ

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Већ неколико година се зна да су мутације *BRCA 1* и *BRCA 2* гена основни узрок настанка наследних карцинома дојке и јајника. Оптимално лечење особа са ризиком за настанак наследних карцинома дојке и јајника није у потпуности дефинисано. Методе контролних прегледа оваквих особа ограничене су недовољном ефикасношћу. Превентивне хируршке интервенције јесу ефикасне, али узрокују значајан физички или психички морбидитет. Генетско тестирање требало би спроводити у генетским саветовалиштима, уз објашњење недостатака како самог тестирања, тако и постојећих терапијских процедура.

Кључне речи: *BRCA*, наследни карцином дојке, карцином оваријума, профилактичка хирургија.

УВОД

Процењује се да ће у нашој земљи у 2003. години код око 4.000 жена бити дијагностикован карцином дојке, а од исте болести умреће 1.500 особа. Исто тако, око 740 жена оболеће од карцинома оваријума, а умреће око 350 жена. Један од значајнијих фактора ризика за оболевање од ових болести представља позитивна породична анамнеза, мада је она присутна код малог броја оболелих. Анализе показују да су жене које у породици имају оболеле од карцинома дојке од један и по до два и по пута изложеније ризику оболевања у односу на оне које у породици немају ниједан случај карцинома дојке [1].

Постојање две или више особа у фамилији оболелих од карцинома дојке довољан је критеријум за дијагнозу „фамилијарног” карцинома дојке. Осим генетске предиспозиције, чешће оболевање у породици може имати узрок и у неком заједничком фактору ризика, социокултуролошком фактору (на пример, обичај да се прво дете рађа у касној животној доби), а може бити и случајност. Прави „наследни” карцином дојке је последица наслеђивања генских мутација по аутозомалном доминантном типу. Значи, половина женске деце мајке са мутацијом гена сигурно ће наследити поремећај, а то се може десити и мушком потомству. Наследни карциноми дојке често настају у млађем животној добу, чешће су билатерални, синхроно или метахроно. У оваквим породицама чешћа су и друга малигна обољења, а посебно карцином јајника.

Генска етиологија наследног карцинома дојке

Постојање аутозомалне доминантне предиспозиције за карцином дојке формално су доказали Њумен (*Newman*) и сарадници [2] 1988. године, а иста група истраживача је на делу 17. хромозома (17q21) пронашла ген одговоран за наслеђивање предиспозиције за оболевање [3]. У октобру 1994. године ген назван *BRCA 1* мапиран је, а мутације у њему откри-

рене у члановима породица са наследним карциномима дојке и јајника [4, 5]. Како мутације нису биле присутне код апсолутно свих оболелих особа, убрзо је лоциран нов ген, назван *BRCA 2*, на делу 13. хромозома (13q12) [6], а у децембру 1995. године ген је и мапиран [7, 8].

Анализа фамилија са наследним карциномима дојке и јајника, од којих су најмање четири оболеле особе, показује да се 87% оваквих фамилија може повезати са мутацијама у *BRCA 1* или *BRCA 2* генима [9]. Породице које чешће оболевају и од карцинома дојке и од карцинома оваријума више су повезане са мутацијама у *BRCA 1* гену, а карциноми дојке код мушкараца често су последица мутација у *BRCA 2* гену (Табела 1). У оваквим породицама чешће су и мутације других гена, као што су *p53* (Ли-Фраумени синдром), *PTEN* (Кауденова болест), *STK11* (Појц-Јегеров синдром) и вероватно *ATM* и *CHK 2* гени.

Функција протеина који су производ тумор-супресорних гена *BRCA 1* и *BRCA 2* још није у потпуности јасна [10, 11]. Ипак, верује се да је њихова улога значајна за механизме који поправљају покидане двоструке ланце ДНК [9].

Ненормална функција *BRCA* гена, као последица мутације, „олакшава” настанак соматских мутација које убрзавају процес канцерогенезе. Интересантно је да су, за разлику од других тумор-супресорних гена, соматске мутације *BRCA* гена у ненаследном карциному ретке.

ТАБЕЛА 1. Пропорције наследних карцинома дојке и оваријума повезане са *BRCA 1* и *BRCA 2* генима.

TABLE 1. Proportion of hereditary breast and ovarian cancer linked to *BRCA 1* or *BRCA 2*, by family history.

Фамилије	Повезаност са		
	<i>BRCA 1</i>	<i>BRCA 2</i>	Други гени
Сви	52%	35%	13%
Само жене са карциномом дојке	25%	37%	35%
Карциноми и дојке и јајника	80%	15%	5%
Жене и мушкарци са карциномом дојке	19%	77%	4%

Преваљенција мутација *BRCA* гена

С обзиром на то да постојеће методе тестирања нису у потпуности ефикасне, учесталост мутација *BRCA* гена у популацији вероватно је већа него што је то објављено у литератури. Мутације *BRCA 1* гена доказане су код 3,5% до 6,2% жена са раним карциномом дојке, а код 2,1% до 3,4% оболелих детектоване су мутације *BRCA 2* гена [13, 14]. Исто тако, показано је да пацијенти са карциномом јајника имају учесталост мутација *BRCA 1* гена 4-5%, а мутација *BRCA 2* гена 1-2% [15, 16].

Мутације, како *BRCA 1*, тако и *BRCA 2* гена, откривене су код 21-73% особа које су се тестирале због позитивне породичне анамнезе [17]. Вероватноћу за детекцију мутација повећавају следећи фактори: обољење у раној животној доби, билатерални карциноми дојке, карциноми и дојке и оваријума у породици, карцином дојке мушкараца итд. Искуство након тестирања 10.000 особа широм света указује на то који су то подаци из породичне анамнезе који би открили мутацију *BRCA* гена са вероватноћом од $\geq 10\%$. Ови подаци приказани су у табели 2 [18].

С обзиром на то да су методе за детекцију мутације недовољно осетљиве, особе са „негативним” резултатом а позитивном породичном анамнезом морају се информисати да можда носе ризик од наследне форме болести и да је неопходно да спроведу мере раног откривања болести.

Први резултати испитивања учесталости мутација *BRCA* гена у нашој популацији показали су присуство мутација *BRCA 1*, али не и *BRCA 2* гена у четири од 12 породица са високим ризиком оболевања од карцинома дојке или оваријума [19].

ТАБЕЛА 2. Породична анамнеза која указује на 10% и већу вероватноћу детекције *BRCA* мутације.

TABLE 2. Family structure with a 10% or greater probability of detecting a germline *BRCA* mutation.

- Карцином дојке пре 50. године код две и више особа
- Карцином дојке пре 50. године код једне жене, карцином јајника у било којој животној доби код једне жене или више жена
- Карцином дојке после 50. године код једне жене или више жена, карцином јајника код две или више жена
- Карцином дојке код мушкараца са било каквом анамнезом карцинома дојке или јајника

ТАБЕЛА 3. Распон процене ризика за оболевање (до 70 година) особа са *BRCA* мутацијама.

TABLE Range of cancer risk estimates (to age 70) associated with deleterious germline *BRCA* mutations.

Болест	<i>BRCA 1</i>	<i>BRCA 2</i>
Дојка, жене	46-85%	23-85%
Јајник	16-63%	9-27%
Дојка, мушкарци	?	око 6%
Простата	до 25%	5-7,5%
Панкреас	?	1,5-2%
Остало	колон	желудац, глава и врат

Особе које припадају одређеним етничким групама могу имати повећан ризик за специфичне мутације *BRCA* гена. На пример, Ашкенази (Јевреји пореклом из централне и источне Европе) показују мутације *BRCA* гена са учесталошћу од 1:40 [20]. Слично се може рећи и за популацију Исланда и Холандије [21, 22].

Ризик оболевања за особе са *BRCA* мутацијама

У табели 3 представљене су процене ризика за оболевање од карцинома оних особа које имају мутацију *BRCA* гена. Овакве особе чешће оболевају од карцинома дојке и јајника, али и од карцинома простате и панкреаса. Мутације *BRCA 2* гена повезане су са чешћим оболевањем и од карцинома желуца, главе, врата и др.

Нису познати сви фактори који утичу на пенетрабилност наследне предиспозиције. Могуће је да постоји и ген-специфична или мутација-специфична разлика у ризику за развој болести.

Клинички аспекти карцинома дојке/јајника са мутацијама *BRCA* гена

Најважнија карактеристика тумора код особа са *BRCA* мутацијама јесте њихова појава у раној животној доби. У једној анализи ризик за оболевање до 50. године живота за носиоце *BRCA 1* мутација износио је 49%, а 28% за *BRCA 2* мутације [9]. Код Ашкенази жена са мутацијом у *BRCA 1* гену 79% карцинома дојке настаје пре 50. године [23]. Код жена са *BRCA 1* мутацијама 61% карцинома јајника дијагностиковано је пре 50. године, а 24% код *BRCA 2* мутације [24].

Карциноми дојке повезани са *BRCA* мутацијама су обично инфилтративни дуктални карциноми, чешће слабо диферентовани, анеуплоидни, са високим индексом пролиферативности, мерено проточним цитометром или бојењем Ki-67. Ови тумори најчешће немају естрогене рецепторе, али *BRCA 2* везани тумори су обично естроген рецептор позитивни. Прекомерна експресија *HER-2/neu* је ретка, посебно код *BRCA 1*, али су мутације *p53* гена честе [25].

Карциноми јајника повезани са *BRCA* мутацијама нису интензивније проучавани. Предоминира високи градус, а најчешће су серозне или ендометроидне хистологије. Као и код тумора дојке, честе су мутације *p53* гена.

Упркос неким неповољним хистопатолошким особинама, прогноза карцинома дојке удруженим са *BRCA* мутацијама није лошија у односу на болеснике без мутације [26, 27]. Међутим, како се на мутације тестирају само пацијенткиње које су живе, овакав закључак може имати озбиљну грешку у методологији. Поједине студије са Јеврејима Ашкенази популације [28, 29] утврдиле су да болеснице са *BRCA* мутацијама краће живе од оних без мутација. Интересантно је да, за разлику од карцинома дојке, жене са карциномом оваријума удруженим са *BRCA* мутацијом дуже живе од болесница без мутација [30].

На основу наведених података нема јасних индикација које би биле разлог за промену системске адјувантне терапије карцинома дојке удруженог са мутацијама у *BRCA* генима.

Контролни прегледи жена са BRCA 1 или BRCA 2 мутацијама

Препоруке које ће бити изнете нису резултат проспективних испитивања, већ су последица консензуса експерата из ове области у САД и Европи [31, 32]. У табели 4 представљен је програм контролних прегледа који се препоручује носиоцима мутације *BRCA* гена.

Жене је потребно подстицати и обучити да већ са 18 година започну самопреглед дојки и да то чине једном месечно. Од 25. године препоручује се да се уради мамографија, и то сваке године. Теоријски, постоји ризик за канцер као последице честих мамографија, али за то нема претклиничких или клиничких доказа. Међутим, проспективне студије указују на то да се карциноми често јављају у интервалу између две мамографије [33]. Разлог за то јесте чињеница да је око 70% карцинома дојке удружених са *BRCA 1* мутацијама хистолошког грађуса 3, тј. да су то тумори великог пролиферативног потенцијала [34]. Инциденција „интервалног” карцинома дојке може се значајно смањити редовним, полугодишњим клиничким прегледом, посебно код младих жена са великим ризиком оболевања, код којих су оправдане сумње на осетљивост мамографског прегледа. Препоруке за скрининг програм мушких особа са наследном предиспозицијом нису у потпуности јасне (Табела 4).

Женама са ризиком за наследни карцином јајника препоручују се два пута годишње трансвагинални ултразвук (*TUS*) и мерење *CA125* у крви. Скрининг може започети нешто касније од онога за карцином дојке с обзиром на то да се већина ових карцинома дијагностикује после 35. године. *TUS* омогућава увид у величину и морфологију јајника. Увећан јајник, као и солидна или цистична морфологија суспектни

су знаци неоплазије. Показано је да *TUS* има осетљивост од 98,4%, а специфичност 99,8% [35]. Додатком *CA125 TUS*-у, специфичност прегледа достиже 100% и омогућава да предиктивна вредност оваквих мера износи 27%. *TUS* није пожељно радити у време овулације, како би се смањила учесталост лажно-позитивних резултата. За жене које су носиоци *BRCA 1* мутација високог ризика препоручује се започињање *TUS* и мерење *CA125* у серуму и пре 35. године, односно требало би да између 25. и 35. године почну са овим прегледима и да их понављају у интервалима од шест месеци до годину дана [31].

Особе са ризиком за наследни карцином требало би да обрате пажњу и на ране знаке карцинома простате, колона и других малигнитета [36].

Превентивне мере за носиоце BRCA мутација

Мере превенције могу бити хируршке и нехируршке. Од хируршких превентивних метода испитиване су профилактичка мастектомија и оофоректомија [37]. Док нису били доступни резултати проспективних клиничких студија које су испитивале ефикасност наведених метода, статистичари су развијали теоријске моделе ефекта мастектомије или оофоректомије на дужину живота носилаца мутација *BRCA* гена. Тако жена са мутацијом старости 30 година добија од три до пет година живота ако се подвргне профилактичкој мастектомији, а шест месеци до годину и по дана после оофоректомије. Како карцином дојке код носилаца мутација настаје у просеку од 38. до 43. године у случају мутација у *BRCA 1* гену, а од 41. до 45. године када је мутан *BRCA 2* ген, јасно је да корист од превентивних хируршких метода опада са старашћу особе која се на овај начин лечи и да су интервенције од мале користи за особе која има 60 и више година [38].

Прва проспективна студија ефикасности профилактичке мастектомије урађена је на 139 жена са *BRCA* мутацијама, од којих је 76 оперисано а 63 је праћено контролним прегледима и мамографијом [39]. Ниједан случај карцинома дојке није дијагностикован у оперисаној групи жена, док је у контролној групи било осам канцера.

Анализирано је 639 жена са високим ризиком за наслеђивање карцинома дојке после супкутане (90%) или тоталне (10%) мастектомије. Операција је смањила инциденцију карцинома дојке за 90%, а ниједна од 26 особа са доказаном мутацијом *BRCA* гена није добила карцином, иако је медијана времена праћења после хируршке интервенције износила 13,4 године [40].

После супкутане мастектомије, карцином дојке може настати у микроскопским остацима жлезданог ткива, па многи аутори препоручују тоталну мастектомију као методу избора. Психосоцијалне последице тоталне мастектомије нису у потпуности испитане, мада је јасно да супкутана мастектомија, истовремено са реконструкцијом дојки, има мање нежељених последица. Упркос ефикасности, профилактичка ма-

ТАБЕЛА 4. Препоруке за контролне прегледи особа са ризиком за наследне карциноме дојке и јајника.

TABLE 4. Suggested surveillance program for individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer.

Орган	Врста прегледа	Учесталост	Године када почети
Дојка	Самопреглед	Месечно	18
	Клинички преглед	Сваких шест месеци	25
	Мамограм		25
Мушка дојка	Само преглед	Месечно	?
	Клинички преглед	?	?
	Мамограм	Годишње	?
Јајник	Трансвагинални ултразвук	Сваких 6-12 месеци	30-35
	CA125	Сваких 6-12 месеци	30-35

стектомија није шире прихваћена, пре свега због значајног физичког и психолошког морбидитета.

Салпинго-оофоректомија се чешће спроводи, посебно када жена са мутираним *BRCA* генима заврши рађање деце и близу је менопаузи. Ако се спроведе лапароскопски, има низак морбидитет. Препоручује се комплетно уклањање јајника и јајовода, а хистеректомија није неопходна. Није сасвим јасно када треба препоручити операцију. Наследни карцином јајника се обично јавља између 48. и 51. године, па би то значило да оофоректомију треба препоручити касније, како би се смањила нежељена дејства прераног губитка функције јајника: губитак фертилитета, повећан ризик за кардиоваскуларне болести и остеопорозу и појава симптома менопаузе. Ипак, званичан став експерата је да профилактичку оофоректомију треба урадити одмах по завршетку жељене репродукције или после 35. године [41].

Две проспективне студије доказале су да профилактичка оофоректомија значајно снижава ризик оболевања од карцинома јајника, а интересантно је да су ове студије показале и снижење ризика за настанак карцинома дојке [42, 43]. У студији Кауфа (*Kauf*) и сарадника 170 жена са мутацијама *BRCA* гена бирало је салпинго-оофоректомију или контролне прегледе. Хируршка интервенција смањила је ризик за настанак карцинома јајника за 85%, али и ризик за карцином дојке за 68% [42]. Ребек (*Rebeck*) и сарадници [43] показали су да билатерална салпинго-оофоректомија смањује ризик настанка карцинома јајника за 96%, а карцинома дојке за 53%.

Због овако ефикасних резултата профилактичких мера, све се више препоручује тестирање особа са високим ризиком за наследне форме карцинома дојке и оваријума.

Нехируршке могућности превенције нису довољно испитане. Хемиопревенција је једна од могућности. Тамоксифен је селективни модулатор естрогенних рецептора и први лек за који је показано да смањује инциденцију карцинома дојке код здравих жена. У проспективној клиничкој студији названој *P-1* студија, 13.000 жена са повећаним ризиком за карцином дојке (1,7% ризика за период од пет година према моделу Гејла – *Gail*) узимало је 20 *mg* тамоксифена дневно или плацебо. После праћења од четири године, показано је да лек смањује инциденцију естроген-рецептор позитивних тумора дојке за 49% у односу на плацебо [44]. Међутим, објављене су и студије које нису показале превентивни ефекат тамоксифена [45, 46] мада дизајн ових испитивања није био исти као код *P-1* студије. Анализом испитаница из *P-1* студије које су носиоци *BRCA 2* мутација показано је да тамоксифен смањује инциденцију естроген-рецептор позитивних карцинома дојке за 62%, али и да не мења ризик за оболевање жена са мутацијама *BRCA 1* гена [47].

Ефикасност тамоксифена у секундарној превенцији, тј. у смањењу ризика за настанак контралатералног карцинома дојке болесница са оперисаним раним карциномом, анализирана је ретроспективно

на носиоцима мутација које су примале тамоксифен као адјувантну хормонотерапију. Тамоксифен је смањио ризик за настанак контралатералног карцинома дојке код жена са *BRCA 1*, односно *BRCA 2* мутацијама које су га узимале од две до четири године за 75% [48]. Међутим, има података да тамоксифен може и повећати ризик од поновног оболевања, посебно естроген-негативних карцинома дојке [49]. Познато је одраније да су тумори дојке код носиоца мутација *BRCA 1* гена најчешће (80%) естроген-негативни [50].

Не треба изгубити из вида ни нежељена дејства терапије тамоксифеном, од којих су најчешћа тромбоболитија вена, карцином ендометријума и катаракта. Код жена у пременопаузи може узроковати губитак коштане масе. Све наведено указује на то да још није јасно који лек употребити (тамоксифен или, њему сличан, ралоксифен), када започети терапију и колико дуго је спроводити ако се жели ефикасна хемиопрофилактика за носиоце мутација *BRCA* гена. Најбоље је овакву примену лекова ограничити, барем за сада, на контролисана клиничка испитивања.

Особама са мутацијама *BRCA* гена многи експерти саветују измене у начину живота и исхрани, мада поузданих података о ефикасности оваквих мера нема. Препоручују се физичке вежбе, престанак пушења, чешће конзумирање воћа и поврћа, одржавање оптималне телесне масе, а не препоручује се терапија супституције естрогена и прогестерона.

ЗАКЉУЧАК

Тестирање и скрининг жена са наследним карциномима дојке и оваријума требало би спроводити кроз генетска саветовалишта. Генетичарима, онколозима, медицинским сестрама у тиму требало би придружити и психологе. Важно је објаснити значај тестирања, правилно тумачити резултате и објаснити ефикасност превентивних мера, ограничења методолошких поступака, а истовремено спречити психолошке последице тестирања. Тестови доказивања мутација морају бити валидирани, али, будући да су скупи, једино се могу спроводити у сертификованим лабораторијама [51]. Националним програмом за наследне канцер-синдроме требало би обухватити читаву мрежу онколошких установа у земљи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collaborative Group for the Study of Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358:1389-99.
2. Newman B, Austin MA, Lee M, et al. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:3044-48.
3. Hall JM, Lee MK, Newman B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250:1684-9.

4. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1. *Science* 1994;266:66-71.
5. Raičević-Maravić L, Radulović S. Breast cancer susceptibility gene 1 - BRCA 1. *Arch Oncology* 2000;8(1):21-3.
6. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994;265:2088-90.
7. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA 2. *Nature* 1995;378:789-92.
8. Raičević-Maravić L, Radulović S. Breast cancer susceptibility Gene : BRCA 2. *Arch Oncol* 2001;9(2):115-7.
9. Ford D, Faston DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
10. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA 1 and BRCA 2. *Cell* 2002;108:171-82.
11. Raičević L, Radulović S. BRCA 1 and BRCA 2 genes in breast and ovarian cancer pathogenesis. *Ann Academy of Studenica* 2/1999;11-12.
12. Moynahan ME, Pierce AJ, Jasin M. BRCA 2 is required for homology-directed repair of chromosomal breaks. *Mol Cell* 2001;7:263-72.
13. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1215-23.
14. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-9.
15. Berchuck A, Heron KA, Carney ME, et al. Frequency of germline and somatic BRCA 1 mutations in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2433-7.
16. Smith SA, Richards WE, Caito K, et al. BRCA 1 germline mutations and polymorphisms in a clinic-based series of ovarian cancer cases: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001;83:586-92.
17. Szabo CI, King MC. Population genetics of BRCA 1 and BRCA 2. *Am J Hum Genet* 1997;60:1013-20.
18. Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA 1 and BRCA 2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002;20:1480-90.
19. Papp J, Raičević L, Milasin J, Dimitrijević B, Radulović S, Olah E. Germline mutation analysis of BRCA 1 and BRCA 2 genes in Yugoslav breast/ovarian cancer families. *Oncology Reports* 1999;6:1435-8.
20. Tonin P, Serova O, Lenoir G, et al. BRCA 1 mutations in Ashkenazi Jewish women. *Am J Hum Genet* 1995;57:189.
21. Petrij-Bosch A, Peelen T, van Vliet M, et al. BRCA 1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nat Genet* 1997;17:341-5.
22. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA 2 mutation in male and female breast cancer families from Ice-land with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996;13:117-9.
23. Warner E, Foulkes W, Goodwin P, et al. Prevalence and penetrance of BRCA 1 and BRCA 2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1241-7.
24. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
25. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1138-45.
26. Johannsson OT, Ranstam J, Borg A, et al. Survival of BRCA 1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden. *J Clin Oncol* 1998;16:397-404.
27. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA 2. *J Clin Oncol* 1999;17:3396-402.
28. Chappuis PO, Kapusta L, Begin LR, et al. Germline BRCA 1/2 mutations and p27 (Kip1) protein levels independently predict outcome after breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:4045-52.
29. Foulkes WD, Wong N, Brunet JS, et al. Germ-line BRCA 1 mutation is an adverse prognostic factor in Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Clin Cancer Res* 1997;3:2465-9.
30. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283:2260-5.
31. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II BRCA 1 and BRCA 2. Cancer Genetics Studies Consortium. *JAMA* 1997;277:997-1003.
32. Eisinger F, Alby N, Bremond A, et al. Recommendations for medical management of hereditary breast and ovarian cancer: the French National Ad Hoc Committee. *Ann Oncol* 1998;9:939-50.
33. Brekelmans CT, Seynaeve C, Bartels CC, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA 1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001;19:924-30.
34. Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: differences between cancers in carriers of BRCA 1 and BRCA 2 mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997;349:1505-10.
35. Jacobs I, Davies AP, Gridges J et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br Med J* 1993;306:1030-4.
36. Branković-Magić M, Janković R, Radulović S. Molecular genetics of breast cancer: Possible clinical implication. *Archive of Oncology* 2002;10(3):168-9.
37. Branković-Magić M, Janković R, Radulović S. Breast cancer susceptibility genes: Options for those carrying BRCA 1 mutations. *Archive of Oncology* 2002;10(3): 119-22.
38. Pichert G, Bollinger B, Buser K, Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 2003;14:9-19.
39. Meijers-Heijboer H, Van Geel B, Van Putten WJL et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J Med* 2001;345:159-64.
40. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1633-42.
41. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow up. *JAMA* 1995;273:491-7.
42. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA 1 or BRCA 2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
43. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA 2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
44. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
45. Powles T, Eeles R, Ashley S et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
46. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial. *Lancet* 1998;352:93-7.
47. King MC, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA 1 and BRCA 2. *JAMA* 2001;286:2251-61.
48. Narod SA, Brunet JS, Ghadiarian P et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA 1 and BRCA 2 carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet* 2000;356:1876-81.
49. LiCi, Malone KE, Weiss NS et al. Tamoxifen therapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1008-13.
50. Osin P, Crook T, Powles T et al. Hormone status of in situ cancer in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *Lancet* 1998;351:1487.
51. Raičević-Maravić L, Radulović S. Genetic testing for cancer susceptibility; point of view from a country with limited resources. *Journal of B.U.ON* 2000;5:273-6.

MANAGEMENT OF INDIVIDUALS AT RISK FOR HEREDITARY BREAST AND OVARIAN CANCER

Siniša RADULOVIĆ, Mirjana BRANKOVIĆ-MAGIĆ, Radmila JANKOVIĆ, Momčilo RISTANOVIĆ

Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

Germline mutations in BRCA 1 and BRCA 2 gene have been recognized as hereditary predisposition for breast and ovarian cancer for many years. The optimal clinical management of individuals at risk for hereditary breast and ovarian cancer are not completely defined. Current surveillance options are restricted in their effectiveness as well as limitations of the techniques. Surgical prevention interventions are effective, but may be complicated by physical and psychological morbidity. Genetic testing, which plays a role in defining risk, requires careful pre- and post-test counseling to discuss the limitations of testing itself and available management strategies.

Key words: BRCA, hereditary breast cancer, ovarian cancer, prophylactic surgery.

Siniša RADULOVIĆ
Institut za onkologiju i radiologiju Srbije
Pasterova 14, 11000 Beograd
Tel: 011 361 23 87
E-mail: sinisar@ncrc.ac.yu

ОСАМДЕСЕТ ГОДИНА НАСТАВЕ ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ НА МЕДИЦИНСКОМ ФАКУЛТЕТУ УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ (1922-2002)

Јован МИЋИЋ¹, Драган МИЦИЋ²

1. Европски центар за мир и развој Универзитета за мир, Уједињене нације (ECPD)
2. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Катедра за интерну медицину и интерне клинике основане су у пролеће 1921. године. За ванредне професоре именовани су проф. др Раденко Станковић и проф. др Димитрије Антић, а за контрактуалног професора именован је др Александар Игњатовски, бивши редовни професор Универзитета у Варшави. Годину дана касније за ванредног професора изабран је др Александар Радосављевић. Основане су четири интерне клинике (Пропедевтичка интерна клиника и Прва, Друга и Трећа интерна клиника), које су биле смештене у баракама Опште државне болнице и Војне државне болнице. Када је завршена изградња зграда Интерне клинике и Опште државне болнице, интерне клинике су смештене у ове зграде као установе Медицинског факултета. Било је правило: један професор – једна клиника. Настава из интерне медицине почела је 31. октобра 1922. године из пропедевтике за студенте петог семестра. Наставу је водио проф. др Раденко Станковић, управник Пропедевтичке интерне клинике. Овај датум узет је за почетак наставе интерне медицине на Медицинском факултету у Београду. Наставу из интерне систематске клинике почео је проф. др А. Игњатовски 23. марта 1923. године, док су проф. др Д. Антић и проф. др А. Радосављевић држали наставу из области интерне медицине, којом су се претежно бавили. После Другог светског рата настава интерне медицине отпочела је у разрушеним зградама у тешким материјалним условима. Пропедевтичка интерна клиника преименована је у Четврту интерну клинику, која је наставила да се бави кардиологијом. Потом следе реформе, али је сигурно најзначајнија законска одлука да се клинике претварају у болнице, издвајају из Медицинског факултета и организују као Клинички центар Медицинског факултета, потом Универзитетски и најзад Клинички центар Србије, као база за наставу. У градским болницама, касније клиничко-болничким центрима, формирају се наставне базе. Изградњом Клиничког центра (завршена поликлиника) долази до нове реформе. Наиме, формирају се институти које чине специјализоване гране интерне медицине и хирургије, нестaje интерна медицина као целина, већ је Катедра интерне медицине једина организација која окупља сараднике и наставнике, води и организује наставу. Наставници и сарадници раде у специјализованим институтима, имају двојни радни однос. Тако су оформљени институти за пулмологију и туберкулозу, за гастроентерологију и хепатологију, кардиоваскуларни систем, ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма и други. То је данашње стање интерне медицине, односно њених специјализованих делова по институтима заједно, са сродним хируршким специјалностима.

Кључне речи: интерна медицина, клиника, институт, Клинички центар, катедра.

Интерна клиника, као Катедра за интерну медицину, основана је у пролеће 1921. године, када су за ванредне професоре изабрани др Раденко Станковић и др Димитрије Антић (30. јуна 1921. године). Маја месеца 1921. године за контрактуалног професора је изабран др Александар Игњатовски, бивши редовни професор Универзитета у Варшави. Овај избор потврђен је указом Његовог величанства краља 5. јуна 1922. године. У фебруару 1922. године број професора за интерну медицину попуњен је избором у ванредног професора др Александра Радосављевића. Први шеф Катедре био је проф. др Александар Игњатовски.

ОРГАНИЗАЦИЈА НАСТАВЕ ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ И ОСНИВАЊЕ КЛИНИКА

Интерна медицина као предмет била је подељена овако: проф. др Раденко Станковић – интерна пропедевтика, проф. др Димитрије Антић – специјална патологија и терапија метаболизма и органа за варење, проф. др Александар Радосављевић – специјална патологија и терапија органа за дисање, проф. др Александар Игњатовски – остали део спе-

цијалне патологије и терапије и клиника интерне медицине.

Одмах по оснивању катедре покренуто је питање оснивања клиника. Медицински факултет је у то време склопио споразум са Министарством народног здравља и Министарством војске и морнарице, по коме Општа државна болница у Београду и Прва армијска војна болница стављају на располагање факултету материјал потребан за предавања. По овом споразуму, проф. др Димитрије Антић остао је у Општој државној болници, у којој је пре постављења за професора Медицинског факултета био шеф интерног одељења, које је постало Друга интерна клиника, док је Треће унутрашње одељење ове болнице, чији је шеф био проф. др Александар Радосављевић, постало Трећа интерна клиника. Обе клинике су биле смештене у дрвене бараке и кућице. Проблем је био где сместити Интерну пропедевтичку клинику проф. др Раденка Станковића и Прву интерну клинику проф. др Александра Игњатовског. Проф. др Раденко Станковић добио је Прво унутрашње одељење Опште државне болнице, а благодарећи предусретљивости војног саниитета проф. др Александар Игњатовски добио је једно одељење у Војној болници.

Став је био: један професор – једна клиника; није било могуће да буду два или више професора на једној клиници. Тако су формиране четири интерне клинике. Клинике су постојале фиктивно, јер су оне, као и болесници и опрема, припадали болници, здравственој установи у којој су формиране. Тако су створени услови за отпочињање наставе интерне медицине. Услови за рад су били врло тешки, јер су клинике биле смештене у баракама. Посебна тешкоћа за наставу била је припадност болницама. Тек касније, када су клинике постале установе Медицинског факултета, наука, настава и здравствена струка дошле су до пуног изражаја, а клинике су се развијале успешно као школске установе.

Због просторних тешкоћа да се сместе формиране интерне клинике, тадашњи декан проф. др Војислав Суботић предложио је проф. др Александру Игњатовском да прибави скицу за зграду Интерне клинике. Проф. др Игњатовски поднео је Факултетском савету скицу на одобрење, која је углавном представљала зграду Интерне клинике у Варшави, чији је шеф био проф. др А. Игњатовски. Савет је ову скицу усвојио, а планови за изградњу били су готови у пролеће 1923. године. Убрзо после тога почела је и изградња зграде за Интерну клинику.

Посебна тешкоћа у настави била је формална позиција клиника, јер су болнице и опрема стављене на располагање Медицинском факултету, а фактички су припадале болницама. Наставници и сарадници су схватили да болнице нису установе у којима се може успешно обављати наука, настава и здравство као струка, јер су оне здравствене установе. Тражили су да се клинике конституишу као установе Медицинског факултета, будући да су клинике школске, научно-наставне и здравствене установе. Ево како су то, у то време, изразили професори. Проф. др Димитрије Антић је написао:

„Недостаци за ову клинику и друге долазе услед њене заједнице са Интерним одељењем Опште државне болнице. Због ове заједнице долазиле су – а не дају се ни сада избећи, као ни убудуће – многе незгоде. Чести покушаји које смо чинили сви на факултету који смо у тој заједници, да се отклоне те незгоде једним правилником, који треба да регулише однос између Медицинског факултета и Опште државне болнице, односно Министарства просвете и Министарства социјалне политике и народног здравља, остали су без успеха. Овакви нерегуларни односи ометају много и у сваком погледу правилан рад клиничара. Зато је тежња да се клиникама осигура потпуна самосталност и независност.”

Све се средило када су клинике конституисане као установе Медицинског факултета и када је завршена изградња нове зграде Интерне клинике и зграда Опште државне болнице 1927/28. године, у које су смештене интерне клинике Медицинског факултета. Усељење је обављено у недовршену зграду, јер су клинике морале да напусте баракe по одлуци Министарства здравља.

Клиника је потпуно завршена у јесен 1930. године и на великој свечаности отворио ју је Њ. в. краљ Александар I Карађорђевић.

Ово искуство није послужило за наук нашој власти, која је, противно већини наставника и сарадника Медицинског факултета, донела законски декрет којим су клинике проглашене болницама, одвојене од факултета и организоване као здравствене установе – Клинички центар, те служе као база Медицинског факултета за извођење наставе. Настао је нов период развоја и рада.

Градске болнице су преименоване у клиничко-болничке центре и постале база за наставу, с тежњом да се изједначе са Клиничким центром Медицинског факултета, како се звао у почетку.

Касније долази до поделе интерне медицине и хирургије на поједине уже струке и обједињавања сродних грана интерне и хирургије у институте.

ИНТЕРНА ПРОПЕДЕВТИЧКА КЛИНИКА

Интерна пропедевтичка клиника основана је у јесен 1921. године. За управника је постављен проф. др Раденко Станковић (1880-1956), који је дошао из Берлина као један од најпознатијих кардиолога у то време у Европи. Оснивач је наше кардиолошке школе и струке. Још 1922. године донео је електрокардиографски апарат на клинику.

Клиника је при оснивању имала 32 постеље на Првом унутрашњем одељењу Опште државне болнице. То су биле две баракe, у које је смештена клиника, а које је Министарство народног здравља ставило на располагање Медицинском факултету. Клиника је остала у овим баракама до септембра 1929. године, када се преселила у још незавршену зграду Интерне клинике.

Први болесници примљени су 31. октобра 1922. године. Истог дана проф. др Раденко Станковић отпочео је са предавањима интерне пропедевтике за студенте петог семестра. Овај датум узет је као почетак рада на настави интерне медицине на новооснованој клиници Медицинског факултета Универзитета у Београду. Проф. др Раденко Станковић добио је кредит за опрему клинике 26. децембра 1926. године. Године 1924. набављен је рендген апарат за радиоскопију (*Siemens Expirator*), који је 1932. године, после усељења у нову зграду, замењен јачим уређајем (*Heliophos Siemens*). Исте те године набављен је електрокардиографски апарат фирме *Siemens*, који је у сталној употреби.

Када се клиника преселила у нову зграду, добила је други спрат са 50 постеља за болеснике. У партеру десно смештен је рендген апарат са осталом опремом, којим је од почетка руководио др Стојан Дедић. Канцеларија проф. др Раденка Станковића, управника клинике, била је на другом спрату, у левом ходнику, прва врата. На мансарди су били станови за медицинске сестре, као и две собе за лекаре асистенте Интерне пропедевтичке клинике. Др Милета Маргаршевић је од 1932. године становао на мансарди, као лекар клинике, данас професор у пензији.

На клиници је била смештена Поликлиника фонда за здравствену заштиту студента, за које су вршили сви рендгенски прегледи према потреби студената. Такође, 20. новембра 1933. године основана је специјална амбуланта за рак, којом је руководио хонорарни професор др Фердинанд Блументал. На овој клиници су интерну медицину специјализирали лекари који су заинтересовани за кардиологију.

На клиници су била запослена само три тзв. указана асистента: др Чедомил Плавшић, др Лазар Станојевић и др Драгиша Костић, а као старији лекари били су др Стојан Дедић и др Војислав Арновљевић. Проф. др Р. Станковић сматрао је да онај ко хоће да гради универзитетску каријеру не може да се бави приватном праксом. Будући да је др Стојан Дедић, који је био старији од др Војислава Арновљевића, обављао приватну праксу, за доцента је изабран др Војислав Арновљевић, док је др Стојан Дедић биран касније. Асистенти дневничари били су др Милан Асенијевић и др Милета Магарашевић. На специјализацији интерне медицине били су др Божидар Ђорђевић, др Јован Славковић и др Љубомир Јовановић, који је касније постао шеф Интерног одељења у војној болници.

Када је проф. др Р. Станковић новембра 1932. године постао министар просвете, напустио је клинику. Заменио га је доц. др Војислав Арновљевић, који је 15. јула 1933. године изабран за ванредног професора и именован за управника Интерне пропедевтичке клинике.

После ослобођења 1946. године клиника се вратила у своју зграду и добила нов назив: Четврта интерна клиника!

По ослобођењу 1945. године проф. др Раденко Станковић, који је пре Другог светског рата био министар просвете и краљев намесник, није враћен на факултет и клинику, затворен је, осуђен и послат на робију у митровичку казнионицу. За време рата и окупације није припадао ниједној политичкој организацији, али га је нова власт прогласила непријатељем. У затвору је доживео велика понижења. По изласку са робије био је јако лошег здравственог стања, убрзо је умро и сахрањен је у Београду.

Управник Четврте интерне клинике проф. др Војислав Арновљевић, због морално-политичке неподобности, удаљен је са Медицинског факултета 1949. године. Касније је изабран у Српску академију наука и уметности (САНУ). Рехабилитован је на свечаности дана Медицинског факултета 2000. године, са осталим професорима који су из истих разлога удаљени са факултета.

За управника је именован проф. др Чедомил Плавшић. Клиника је наставила да се бави кардиологијом, чије темеље су поставили проф. др Раденко Станковић и проф. др Војислав Арновљевић.

ПРВА ИНТЕРНА КЛИНИКА

Ова клиника је основана 1921. године и била је смештена на једно одељење Војне болнице, а доцније у баракама Опште државне болнице. Имала је 20 постеља за жене и 20 постеља за мушкарце. За управника је постављен проф. др Александар Игњатовски (1875-1955), који је дошао из Варшаве, где је био професор и управник Интерне клинике. Проф. др Александар Игњатовски отпочео је са предавањима 23. марта 1923. године – уводно предавање „Задаци интерне медицине“. Предавања су се одржавала у клиничкој слушаоници Опште државне болнице.

Пре завршетка нове зграде Интерне клинике, клиника се морала преселити у недовршену зграду 1928. године, јер је декретом министра морала да напусти бараке. Клиника је смештена на Првом спрату нове зграде. У партеру лево био је стан проф. др Александра Игњатовског, капела у којој је обављана верска служба (проф. др А. Игњатовски био је врло побожан), као и апартмани у које су смештене познате личности (као што је био патријарх Варнава).

Тако су створени оптимални услови за науку, наставу и стручни рад. Клиника као установа Медицинског факултета могла се у потпуности посветити своме раду, што није било могуће док је била смештена у болници општег типа.

Поред проф. др А. Игњатовског у звању асистента били су др Марија Мелешкић и др Радивоје Павловић, док су остали лекари били волонтери или дневничари. Касније се повећао кадар клинике и за асистенте су изабрани др Павле Богдановић, др Илија Димитријевић и др Љубица Митровић. Асистенти дневничари били су др Радивоје Беровић и др Бранислав Јовановић. Касније је др Р. Павловић прешао на Фармаколошки институт, а на његово место постављен је др Бранислав Станојевић. На место покојног др Вука Бошковића указом за асистента је постављен др Радивоје Беровић, а асистент др Бранислав Станојевић је изабран у звање универзитетског доцента. У то време на клиници ради велики број лекара волонтера и асистената дневничара (др Павле Дрецун и др). За време окупације и кратко време по ослобођењу клиника је била смештена у згради Дечје клинике. Са Дечје клинике Прва дечја клиника је 1946. године враћена у своју зграду, да би 1949. године била премештена у Институт за рак (Онколошки институт), где се налазила до 1958. године, да би се у лето исте године Прва и Друга интерна клиника и физички спојиле у Интерну А клинику и сместиле у зграду раније Друге интерне клинике, која је пре тога у великој мери адаптирана и из које су исељене друге установе – Медицина рада и Управа клиника и института. (Ове клинике су спојене 1956. године, али су се физички спојиле 1958. године по адаптирању зграде Друге интерне клинике). После ослобођења пензионисан је управник проф. др Александар Игњатовски, а за управника клинике је постављен проф. др Бранислав Станојевић. Наставници на овој клиници били су професори др Радивоје Беровић, др

Станоје Стефановић и др Јован Славковић, а асистенти др Алексије Милосављевић, др Јосип Конечни, др Душан Ђурић, др Вера Перишић, др Десанка Протић-Хлушичка, др Милосав Ристић, а лекари др Ранко Стефановић, др Јелисавета Миленковић-Кротин, др Радмила Калановић-Кангрга, др Стеван Савин, др Драгослав Ивановић и др Зоран Роловић, који су касније бирани за наставнике Медицинског факултета.

ДРУГА ИНТЕРНА КЛИНИКА

Друга интерна клиника основана је 1921. године и смештена је у баракe Опште државне болнице. То је било Друго одељење, чији је шеф био др Димитрије Антић. По избору за професора др Димитрије Антић (1874-1955) постављен је за управника Друге интерне клинике. Студије медицине и специјализацију интерне медицине завршио је у Бечу. Учествовао је у ратовима 1912-1918. године. За време Другог светског рата и окупације наше земље пензионисан је и једно време је провео у логору на Бањици.

Проф. др Д. Антић одржао је прво приступно предавање у хируршком амфитеатру 29. октобра 1923. године из специјалне патологије и терапије абдоминалних органа.

У баракама је клиника остала све до 1927. године, када је усељена у нову зграду Опште државне болнице, којој је касније дозидан амфитеатар.

На клиници су као асистенти радили: др Душан Борић и др Марија Горопевшек. Касније, 25. марта 1930. године, за редовног професора изабран је др Димитрије Антић, а асистент др Душан Борић унапређен је у доцента. Указани асистенти били су: др Драгослав Шећеров, др Јован Живковић, др Рафаило Рубеновић, док су остали лекари били волонтери или дневничари, др Ђорђе Бркић, др Јован Буријан и др Србислав Поповић. Клиника је у почетку и нешто касније била у склопу Опште државне болнице, без својих постеља за болеснике, а за наставу су коришћени болесници Унутрашњег одељења болнице. Исти случај је био и са другим интерним клиникама.

За време немачке окупације клиника је прво пресељена на грудно одељење Опште државне болнице, а затим у зграду Дечје клинике. Управника клинике проф. др Д. Антића удаљили су са клинике окупатори и он је одведен у логор на Бањицу. По ослобођењу 1946. године клиника је враћена у своју зграду, која је реновирана, јер је бомбардовањем била много оштећена. За управника је поново постављен проф. др Димитрије Антић. По одласку у пензију проф. др Д. Антића за управника је постављен проф. др Душан Борић. Проф. др Д. Борић је суспендован 1948. године због морално-политичке неподобности, а за управника је именован доц. др Ђорђе Бркић. Академик Душан Борић је рехабилитован са другим професорима на дан Медицинског факултета 2000. године.

На Другој интерној клиници асистенти су били: др Јован Буријан, др Сотир Станковић, др Василије

Јовановић, др Драгослав Иванковић, др Живојин Јевтић, затим лекари др Стефанија Врцељ, др Љубиша Глишић, др Јован Мићић, др Властимир Младеновић, др Милан Стојановић, др Софија Родић, др Марија Јанчић и др Јасмина Љаљевић-Тугегић. Када су 20. јуна 1956. године спојене Прва и Друга интерна клиника у Интерну клинику А, за управника је постављен проф. др Бранислав Станојевић, а клиника, као што је већ речено, смештена је у зграду Друге интерне клинике, односно Опште државне болнице, која је реновирана.

ТРЕЋА ИНТЕРНА КЛИНИКА

Трећа интерна клиника основана је 1923. године тако што је Треће унутрашње одељење Опште државне болнице проглашено за клинику. Клиника је смештена у три дрвене баракe са 30 постеља, где је остала до 1927. године. За управника је постављен шеф овог одељења, изабрани проф. др Александар Радосављевић (1877-1956), који је студије медицине завршио у Бечу. По завршетку студија добио је на поклон микроскоп од свог стрица и на њему је утврдио Кохов (*Koch*) бацил у свом испљувку. Учествовао је у ратовима и једно време био лекар војводе Радомира Путника. Усавршавао се у Паризу (болница *Val-de-Grace*). Од 1927. године налази се заједно са Другом интерном клиником у новоотвореној згради унутрашњег одељења Опште државне болнице, која има 85 постеља. Ова клиника је имала лабораторију, рендген кабинет, салу за вештачки пнеумоторакс, слушаоницу и читаоницу. На клиници су били доценти др Јеврем Недељковић и др Владимир Спужић и хонорарни асистент др Љубица Митровић, као и особље Опште државне болнице (два примаријуса, два асистента, секундарни лекар) и бројни волонтери. На клиници су радили др Војислав Даниловић, др Борислав Божовић, др Богдан Граовац, др Миодраг Богдановић, др Слободан Вукобратовић, др Милоје Девечерски, др Владимир Славковић, др Милојко Љаљевић, др Миљковић Стевановић, др Бранислав Стојимировић, др Драгољуб Слијепчевић, др Михаило Петровић, др Стојан Кнежевић, др Рајко Рувидић, др Србољуб Секулић и др Добривоје Миладиновић. На овој клиници се развила ендокринологија, алергологија и имунологија, пулмологија и нефрологија, као и специјализована дијагностика за поједине уже гране интерне медицине.

На клинику су примани болесници са свим унутрашњим обољењима, а сходно задацима факултета нарочита пажња се обраћала на болести дисајног прибора, нарочито на туберкулозу плућа. Потребе за бројем постеља стално су се повећавале. Овом делу интерне медицине посвећена су два семестра; у зимском семестру предавања се односе на нетуберкулозу, у летњем семестру на туберкулозна обољења дисајних органа. Практичне вежбе обављају студенти на лежећим болесницима, групе су имале од осам до десет студената под руководством доцента или асистента.

На иницијативу клинике 1928. године основано је Фтизиолошко друштво (сада Фтизиолошка секција СЛД), које одржава повремене састанке са стручним програмом. Организовано је испитивање Калметове антитуберкулозне вакцине код нас 1933. године. Основано је и Југословенско фтизиолошког друштво, које је маја 1934. године одржало свој први научно-стручни конгрес у Загребу (на Брестовцу), у Љубљани и Тополшици. Из Треће интерне клинике издваја се Фтизиолошко одељење и формира Фтизиолошка клиника, а за управника је именован проф. др Јеврем Недељковић. Ова клиника је смештена у зграду грудног одељења Опште државне болнице. Фтизиолошка клиника и грудно одељење ОДБ спајају се у једну установу, а одлуком Извршног већа Србије, уз сагласност Медицинског факултета, фебруара 1952. године оснива се Институт за ТБЦ Србије у којој је укључена и Фтизиолошка клиника. Када је 1952. године удаљен проф. др Ј. Недељковић, за директора Института постављен је проф. др Милић Грујић. На Институту раде проф. др Милан Путник, проф. др Јулка Поповић, проф. др Манојло Лабан, грудни хирург доц. др Мане Будисављевић и др. За време окупације клиника је премештена на Анатомски институт, а после ослобођења враћена је у своје просторије. После пресељења Прве интерне клинике у зграду Онколошког института, Трећа интерна клиника је пресељена у зграду Прве интерне клинике. Када је проф. др А. Радосављевић пензионисан, за управника је постављен проф. др Владимир Спужић.

Одлуком Савета Медицинског факултета, 26. јуна 1956. године спојене су Трећа и Четврта интерна клиника у Интерну клинику Б, а за управника је именован академик Радивоје Беровић.

ЧЕТВРТА ИНТЕРНА КЛИНИКА

После ослобођења 1945. године Интерна пропедевтичка клиника се из Дечје клинике вратила у своју зграду и променила име у Четврта интерна клиника. Смештена је на оба крила на другом спрату зграде. Управник је био проф. др Војислав Арновљевић. На клиници су радили: проф. др Чedomил Плавшић, проф. др Лазар Станојевић, доц. др Божидар С. Ђорђевић, старији асистент др Мара Ђорђевић-Јоксић и асистенти др Радмила Аранђеловић-Вучинић, др Маја Мазовец и др Ана Атанацковић.

Проф. др Војислав Арновљевић је 1949. године, због политичке неподобности, удаљен са Медицинског факултета. Касније је изабран за члана САНУ. За управника је именован проф. др Чedomил Плавшић. Клиника је наставила да се бави кардиоваскуларним обољењима. Затим на клиници раде др Владан Јосиповић, др Иван Ламбић, др Ратомир Антић, др Срећко Недељковић, др Миленко Лалић, др Љубица Божиновић, др Бранислав Кузмановић, др Вукосава Ђурић, др Борица Балог, др Светозар Кнежевић, др Градимир Стојановић и др Зденко Лувентал (Lövental).

Одлуком Савета Медицинског факултета од 26. јуна 1956. године спојене су Трећа и Четврта интерна клиника у Интерну клинику Б, а за управника је именован академик Радивоје Беровић. Дотадашњи управник проф. др Чedomил Плавшић напустио је клинику, отишао у Опатију и основао Завод за таласотерапију.

СТУДИЈЕ МЕДИЦИНЕ

Студије медицине на Медицинском факултету трајале су пет година. Шестогодишње студије уведене су 1956/57. године, а 1960/61. године поново враћене на пет година. Шестогодишње студије су поново уведене 1990/91. године. Организована је и летња пракса за студенте треће, четврте и пете године 1948/49, а после три године та пракса је укинута. Настава интерне медицине траје пет семестара (две и по године).

За време окупације на Медицинском факултету није било наставе, нити је вршен упис нових студената. Студенти који су имали оверену наставу и семестре имали су право на полагање испита. Тако је до 30. септембра 1944. године дипломирало 162 студената. По ослобођењу Комисија за признавање диплома поништила је само 16 диплома стечених за време окупације.

ДАЉЕ РЕФОРМЕ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА И ЊЕГОВИХ КЛИНИКА

Медицински факултет после ослобођења почео је са радом 1. априла 1945. године. За декана је именован проф. др Јеврем Недељковић, а за продекана проф. др Владимир Ф. Вујић.

Прва реформа на Универзитету у Београду извршена је 1948. године када су формиране велике школе. Формирана је Велика медицинска школа, коју су чинили Медицински, Фармацеутски и Ветеринарски факултет. Када је 1948. године основан Стоматолошки факултет, постао је члан ове заједнице. Ова реорганизација није успела и кратко је трајала, тако да су 1954. године укинуте велике школе, а факултети враћени у заједницу Универзитета у Београду.

Клинике Медицинског факултета – наравно, и интерне – после ослобођења су изванредно радиле, иако у тешким условима и упркос немаштини и великим разарањима након рата. Корените промене настају 1954. године, када се укида Општа државна болница, а клинике се издвајају из Медицинског факултета, проглашавају болницама и организују као здравствене установе. Затим је 1973. године спроведено удруживање Медицинског факултета и клиника као здравствених уснова у Сложену организацију удруженог рада под називом Медицински факултет. Клинике и институти Медицинског факултета су радне организације. Цео процес је спроведен на брзину по новом закону о удруженом раду. Ова реорганизација је спроведена упркос противљењу ве-

ћине запослених и, као што се очекивало, није дала никакво побољшање, већ се негативно одразила, како на образовање, тако и на здравство. Посебно се негативно одразила на научно-наставни процес на Медицинском факултету. Реорганизација на Универзитету спроведена је као у привреди и фабрикама по систему радних организација и основних организација удруженог рада (ООУР). Интерна клиника А и Интерна клиника Б 1983. године ушле су у новоформирану Клинички центар Медицинског факултета, организујући се као ООУР Интерна медицина.

Базичне промене настају када се клинике Законом проглашавају за болнице и издвајају из Медицинског факултета и организују као здравствене установе. Овако организоване постале су посебне организације са самосталним финансирањем, које је уведено 1. јануара 1957. године. Закон о удруженом раду посебно се негативно одразио на Универзитет и факултете (донет 1976. године) стварањем ООУР-а уз већ уведено самостално финансирање. Било је то тешко време за Универзитет, факултете и клинике, јер се није знало како регулисати радни однос наставног особља на клиникама. Нађено је решење двојног радног односа у две радне организације као јединствено радно време. То је стварало велико незадовољство, посебно код ненаставног особља. Није било могуће раздвојити целину рада наставног особља у науци, образовању и здравственој струци, што је захтевао овај „зуровски“ закон, како га је народ назвао. Наведено тројство у раду наставног особља чини природну целину коју они изводе на клиникама као школским установама. Двојни радни однос наставника на клиникама задржао се и до данас.

Закон о удруженом раду укинут је 1986. године, али је двојни радни однос наставника на клиникама остао, што је регулисано посебним правилником између Медицинског факултета, Клиничког центра и других клиничко-болнички центара као база за наставу.

Учињена је велика грешка што су клинике издвојене из Медицинског факултета и проглашене болницама и тиме створени бројни проблеми. Материјално јаче здравство потискује наставу, што се одражава на квалитет наставе, а наставно особље се утапа у здравствену струку. Није искоришћена негативна пракса при оснивању клиника да се не може успешно изводити настава у болницама.

ИНТЕРНА КЛИНИКА А

Интерна А клиника настала је спајањем Прве и Друге интерне клинике 20. јуна 1956. године. За управника је постављен проф. др Бранислав Станојевић. Прва интерна клиника се 22. августа 1958. године преселила из Онколошког института у адаптирану зграду Друге интерне клинике и тако је ова клиника почела да функционише као целина. Стационар су сачињавали А, Б и Ц одељење са шест одсека. А одељење, чији је начелник академик Јован Славковић, има два одсека. Шеф Првог одсека је проф. др Мирослав Ковачевић, а Другог одсека проф. др Јо-

сип Конечни. Први одсек се углавном бави кардиологијом, а Други одсек хематологијом и општом интерном медицином. Б одељење, чији је начелник проф. др Ђорђе Бркић, има такође два одсека: Трећи одсек, чији је шеф проф. др Душан Ђурић, бави се углавном ендокринологијом и болестима метаболизма, а Четврти одсек, са шефом проф. др Десанком Протић-Хлушичком, поред реуматологије бави се општом интерном медицином. Ц одељење начелника академика Станоја Стефановића са Петим одсеком, чији је шеф проф. др Вера Перишић, бави се гастроентерологијом и хепатологијом, док се Шести одсек, чији је шеф проф. др Стеван Савин, бави нефрологијом.

На клиници су организовани и кабинети за пулмолошка испитивања, електрокардиолошка и хемодинамска испитивања, за реуматске болести локомоторног апарата и система и болести везивног ткива, за ендокрине болести и болести метаболизма, за алергологију и клиничку имунологију, за хепатолошку ендоскопију и перитонеалну дијализу, за болести крви, за ендоскопска и гастроентеролошка испитивања, за болести бубрега, за експерименталну медицину, за лечење малигних обољења гастроентеролошког порекла, за болести крви и крвотворних органа, за хепатологију, гастроентерологију и др.

Клиника је имала опремљен Р₀ кабинет и општу и биохемијску лабораторију, са посебно организованом хематолошком лабораторијом и лабораторијом за одређивање хормона.

У оквиру болесничких одсека организоване су јединице интензивне неге: за болести крви и крвотворних органа (доцније организована и стерилна соба), коронарна јединица, за ендокрине и метаболичке поремећаје, за хемодијализу, за хепатологију и гастроентерологију. После смрти академика Ј. Славковића, начелник Одељења је постао проф. др Ј. Конечни, а проф. др Милосав Ристић начелник Првог одсека, на коме се углавном обрађивала хематологија. По одласку у пензију проф. др Б. Станојевића, директор клинике је постао проф. др Ђ. Бркић, начелник Одељења проф. др Душан Ђурић, а проф. др Јован Мићић шеф Трећег одсека.

По одласку у пензију проф. др Ђ. Бркића, за директора клинике постављен је академик С. Стефановић. У то време (1983. године) клиника је имала 17 професора, шест доцената, осам асистената и једног научног сарадника. Лекара на специјализацији, лекара опште праксе и лекара специјалиста било је 33.

С обзиром на то да се клиника третира као болница, повећава се број ненаставног особља, а клиника је све више оптерећена здравственом проблематиком. Међутим, клиника, благодарећи изузетно квалитетном и ускоспецијализованом научном, наставном и здравственом струком за комплетну област интерне медицине, решавала је најкомпликованије проблеме из интерне медицине и њених ужих грана.

На клиници су редовно одржавани семинари и научни скупови који су били од великог значаја за школовање младих лекара.

ИНТЕРНА КЛИНИКА Б

Интерна Б клиника настала је спајањем Треће и Четврте интерне клинике 20. јуна 1956. године и смештена је у зграду Интерне клинике (где су раније биле Трећа и Четврта интерна клиника). За директора је постављен академик Радивоје Беровић. Управник Четврте интерне клинике проф. др Чедомил Плавшић напустио је клинику и основао Завод за таласотерапију у Опатији.

Клиника је подељена на јединице, односно секторе.

СТАЦИОНАРНИ СЕКТОР. Одељење за кардиологију, начелник акад. Божидар Ђорђевић. На одељењу су проф. др Владан Јосиповић, проф. др Иван Ламбић и проф. др Ратомир Антић. Ово одељење се бавило кардиологијом. Основана је и прва коронарна јединица са најсавременијом опремом за лечење кардиоваскуларних обољења. За шефа Коронарне јединице постављена је проф. др Љубица Божиновић. Учинила је много на развоју ургентне кардиологије као модерне и савремене гране медицине.

Одељење за ендокринологију и болести метаболизма, са гастроентерологијом, начелник акад. Борислав Божовић.

Одељење за алергологију и имунологију, начелник акад. Војислав Даниловић. На овом одељењу развијена је и пулмолошка служба, руководилац проф. др Миодраг Богдановић. Академик Даниловић изучавао је ендемску нефропатију, док је нефрологију водио проф. др Бранислав Кузмановић.

Проф. др Рајко Рувидић био је задужен за хематологију и болести крви, под руководством акад. Р. Беровића, који се бавио хематологијом. Проф. др Рајко Рувидић формирао је Хематолошки одсек и јединицу за интензивну негу „Проф. др Радивоје Беровић”. Унапредио је ову медицинску дисциплину, како у научном, тако и у здравственом смислу. На клиници је посебно организована служба која се бавила изучавањем коагулације крви и болестима крвотворних органа којом је руководио проф. др Зоран Роловић.

Проф. др Срећко Недељковић организовао је јединицу која се бавила интензивном дијагностиком обољења срца, развијене су коронарографија и друге савремене дијагностичке методе за болести срца и крвних судова. Проф. др Владимир Славковић руководио је Функционом дијагностиком.

ПОЛИКЛИНИЧКИ СЕКТОР. Овај сектор чине: пријемна служба, општа интернистичка амбуланта и специјалистичке амбуланте – кардиолошка, алерголошка и пулмолошка, нефролошка, ендокринолошка, хематолошка, гастроентеролошка и реуматолошка.

СЕКТОР КЛИНИЧКИХ ЛАБОРАТОРИЈА. Биохемијска и општа лабораторија, хематолошка, нефролошка, ендокринолошка, гастроентеролошка, кардиолошка са ЕКГ, ултразвук и *Rđ* кабинетом, пулмолошка, алерголошко-имунолошка и експериментална лабораторија.

СЕКТОР ПОМОЋНИХ МЕДИЦИНСКИХ СЛУЖБИ. Рендгенолошки кабинет, дијагностичке интервенције, стерилизација и апотека. Клиника је

савремено опремљена за научну, наставну и стручну делатност. Због статуса клинике, услед потреба у здравству, повећавао се број ненаставног особља. Наставно особље успевало је да одржи ниво неопходан за науку и наставу. На клиници су изучавани епидемиологија коронарне болести, ендемски нефритис, распрострањеност алергијских болести, епидемиологија хроничног бронхитиса и хронични опструктивни респираторни синдром. Посебно је велику улогу одиграла Коронарна јединица, која је омогућила настанак и развој ових неопходних јединица и других установа. Клиника је имала четири редовна професора, четири ванредна, два доцента (један у *Rđ* кабинету), двадесет асистената, седам лекара специјалиста и једног специјалисту рендгенолога и три лекара на специјализацији.

По одласку академика Радивоја Беровића у пензију на положају управника смењивали су се академици Божидар Ђорђевић, Војислав Даниловић и Борислав Божовић.

КЛИНИЧКИ ЦЕНТАР МЕДИЦИНСКОГ
ФАКУЛТЕТА

Развој Медицинског факултета пратио је развој земље за високообразованим кадром. У том смислу се развијала и настава интерне медицине. Број кадрова се повећавао, развијале су се постојеће дисциплине и уводиле нове, скоро истовремено када су увођене у развијеним светским медицинским школама. Клинике су издвојене из Медицинског факултета и организоване као Клинички центар Медицинског факултета, који је здравствена установа. Дуго се дискутовало са представницима власти који су били против да се у назив стави „Медицинског факултета”. На притисак већине наставника наведени назив је усвојен, али за кратко, јер је касније назван Универзитетски клинички центар, да би убрзо Законом био преименован у Клинички центар Србије – назив за болничке установе – и дефинитивно одвојен од Медицинског факултета и Универзитета. Тако је Клинички центар Србије постао само база за наставу Медицинског факултета. Исти статус су добили и клиничко-болнички центри у граду.

ИЗГРАДЊА НОВЕ ЗГРАДЕ
КЛИНИЧКОГ ЦЕНТРА

После дужег времена створени су услови за изградњу нове зграде за клинике Медицинског факултета – Клинички центар. Председник комисије за изградњу био је академик Борислав Божовић. Комисија је дала идејни програм, а инжењери пројектанти (архитекти Драгош Балзарено, Светослав Гавриловић и Влада Стојаковић) су израдили пројекат за изградњу нове зграде. Расписан је и народни зајам за изградњу нове зграде Клиничког центра. Затим се приступило изградњи прве фазе Клиничког центра.

Камен темељац постављен је 20. октобра 1976. године. Поставио га је председник Скупштине Републике Србије Живан Васиљевић са академиком Бориславом Божовићем, председником Одбора за изградњу нове зграде.

Израђен је поликлинички део и стационарни део за интерне клинике. По пројекту и одлуци комисије, највећи број постеља добила је Клиника за кардиологију (46), док су остале, према потреби, добиле мање. Исто тако, Клиника за ургентну медицину добила је око 40 постеља. Наравно, концепт је подразумевао клиничку, научно-школску и ускоспецијализовану здравствену установу као целину Интерне медицине. Клиника, по Закону, може имати само неколико постеља, док болница не може имати мање од двеста постеља општег болничког типа.

Овај концепт није одговарао власти и малом броју наставника, па је академик Б. Божовић смењен, основана је нова комисија за изградњу Клиничког центра, која је наставила са радом. Клинички центар Медицинског факултета отворен је 1. јануара 1983. године. За директора је постављен дипломирани правник Милош Сретеновић. Поликлиника је отворена 1. марта 1987. године. Амбуланте, лабораторије и рендген кабинети Поликлинике модерно су опремљени. На тај начин су омогућене савремена дијагностика и терапија.

Спојене су Интерне клинике А и Б у ООУР Интерна медицина. За руководиоца је именован проф. др Миловоје Стевановић. Оформљене су клинике за: кардиологију (управник проф. др Срећко Недељковић), за алергологију и имунологију (управник проф. др Милојко Љаљевић), за гастроентерологију и хепатологију (управник проф. др Вера Перишић), за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма (управник проф. др Јован Мићић), нефрологију (управник проф. др Стеван Савин), пулмологију (управник проф. др Миодраг Богдановић).

Стационарни део зграде је грађевински завршен, али није опремљен и усељен до данашњег дана. Године 1988. следи нова реформа и реорганизација која се коренито одразила на базе у којима се изводи настава из интерне медицине. Формирани су институти спајањем специјализованих интерних клиника са одговарајућим специјализованим хируршким дисциплинама. Ови институти смештени су у посебне зграде. Тако је интерна медицина подељена на уже специјалности и престала је да постоји организационо као целина.

Настава интерне медицине је коренито измењена. Катедра интерне медицине је на тај начин постала једина кохезиона целина и веза између појединих интерних дисциплина.

Клиничке дисциплине добиле су назив институти, што је био природан назив за установе које се баве фундаменталним научним истраживањима, а не за клинике, које су школске установе, док су болнице здравствене институције. Према томе, Клинички центар чине институти, а не клинике, па би он требало да носи назив Институтски центар, а не Клинички. Тако је створена прилична збрка.

Исељењем Војномедицинске академије (ВМА) у нову зграду, у њихове старе зграде које су дате Клиничком центру усељени су поједини институти.

Тако су оформљени следећи институти као наставне базе за извођење наставе из интерне медицине: Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, који је смештен у зграду бивше Интерне клинике Б, а Одељење за ендокрину хирургију у зграду бивше Друге хируршке клинике (директор проф. др Јован Мићић), Институт за урологију и нефрологију, који је смештен у зграду Уролошке клинике и једну зграду бивше ВМА (директор проф. др Владимир Илић), Институт за пулмологију, настао из Клинике за пулмологију и Института за ТБЦ, смештен је у зграду Института за ТБЦ (директор проф. др Миловоје Стевановић), Институт за кардиоваскуларне болести, настао из Интерне клинике за кардиологију и Клинике за кардиоваскуларну хирургију, смештен је на Другу хируршку клинику и Одељење Ц бивше Интерне клинике Б (директор проф. др Срећко Недељковић), Центар за алергологију и имунологију, који је смештен у бившој згради Интерне клинике А (директор проф. др Милојко Љаљевић), Институт за дигестивне болести, који чине Интерна клиника за гастроентерологију и хепатологију и хирургију дигестивног система, смештен је у бившој Првој хируршкој клиници и згради бивше Интерне А клинике (директор проф. др Света Лекић).

У новој згради Поликлиника је модерно опремљена и институти имају развијену амбулантску делатност. Такође су модерно опремљене централна лабораторија и специјализоване лабораторије, *Rö* служба и инвазивна дијагностика, нуклеарна медицина и дневна болница.

Овом организацијом интерна медицина је потпуно раздељена према ужим специјалностима, а настава се изводи на појединим институтима, односно модерној организацији високо и уско специјализованим институцијама болничко-здравствене службе у којој се обавља настава из интерне медицине. Тако је настала јако велика здравствена организација – Клинички центар.

Оно што је посебно оптеретило Клинички центар и учинило га болничком установом јесте оформљење Ургентног центра. То је мамутска установа која би морала бити здравствена установа Републике Србије за решавање ургентне проблематике, а никако у саставу Клиничког центра. То је посебно допринело да Клинички центар постане енормно велика високоспецијализована здравствена установа и база за наставу Медицинског факултета.

Болнице у Београду постале су клиничко-болнички центри, формално декретом изједначене са Клиничким центром Србије, тако да смо добили велики број специјализованих и ускоспецијализованих установа, док су специјалистичка служба и примарна здравствена заштита потпуно занемарене, а оне су темељ здравствене службе.

Да би апсурд био доведен до краја, декретом су специјалистичке службе домова здравља припојене,

потпуно вештачки и без икаквог смисла, појединим дисциплинама Клиничког центра и клиничко-болничким центрима. Ова неприродна организација није заживела и убрзо је укинута. Многе установе је нису ни прихватиле, нити реализовале.

Данас се поставља питање шта са оваквим клиничким центром и оволиким бројем клиничко-болничких центара радити и како их издржавати, што ће бити велики изазов за нову власт.

НАСТАВНЕ БАЗЕ ЗА ИНТЕРНУ МЕДИЦИНУ У КЛИНИЧКО-БОЛНИЧКИМ ЦЕНТРИМА У БЕОГРАДУ

Клинике и институти Клиничког центра Србије су наставне базе за извођење наставе из интерне медицине. Због великог броја студената, а да би се обезбедила квалитетнија и практичнија настава (то су разлози за отварање нових база), основан је већи број база за наставу интерне медицине у болницама (касније клиничко-болничким центрима) у Београду. Основна жеља болница да постану базе за наставу јесте циљ да добију назив клиника и да се болнички лекари бирају у наставничка звања.

Прва наставна база за интерну медицину отворена је у болници „Др Драгиша Мишовић” (касније Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић”) 1953. године. За руководиоца је постављен проф. др Фран Булић. У КБЦ „Звездара” отворена је наставна база за интерну медицину 1955. године, а за руководиоца је постављен проф. др Михаило Андрејевић.

У КБЦ „Земун” база за интерну медицину је отворена 1970. године, а за руководиоца је постављен проф. др Иван Ламбић.

Институт за реуматологију Србије постао је наставна база за интерну медицину 1965. године, руководиоца је била прим. др Загорка Беровић, а наставу је изводио проф. др Јосип Конечни. Касније је за руководиоца постављена проф. др Јулијана Николић, која је била и директор Реуматолошког института.

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње” постао је наставна база за интерну медицину 1995. године. За руководиоца је постављен проф. др Милован Бојић.

КБЦ „Бежанијска коса” постао је наставна база за интерну медицину 1997. године, а руководиоца је доц. др Мирјана Кротин.

Тако су овим реформама болнице у Београду postale клиничко-болнички центри, а поједини њихови делови базе за наставу интерне медицине. Постајала је стална тежња да се изједначе са Клиничким центром, док се њихова основна, болничка, односно здравствена улога стављала у други план. Према утицају на власт, ове установе су опремане са модерном и скупocenом опремом, а отварање су и високоспецијализоване клинике и установе, које по стандардима нису биле потребне (клинике и институти за кардиоваскуларну хирургију и клинике за друге ускоспецијализоване области, које нису имале ни научно-стручно, нити економско оправдање).

Настава из интерне медицине, по плану Катедре, изводи се по наставним базама. У КБЦ где нема довољно наставника за комплетну наставу интерне медицине помажу наставници из Клиничког центра, односно одговарајућих грана интерне медицине. То је данашње стање за извођење наставе интерне медицине на Медицинском факултету у Београду.

У Клиничком центру Србије и наставним базама у КБЦ изводе се сви видови постдипломске наставе, за магистеријуме и докторате, као и за све струке – основне и уже специјализације из појединих области.

Обрађују се бројни научни пројекти које финансира наша република, а многи се обрађују у заједници са страним истакнутим научницима и установама, који се и финансирају углавном из страних извора.

УЏБЕНИЦИ ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ

ЗА ОСНОВНУ - РЕДОВНУ НАСТАВУ - ДО 1941. ГОДИНЕ

1. Игњатовски, А. Клиничка семиотила и симптоматска терапија I део 1925, II део 1931 и III део 1935 (уџбеник).
2. Борић, Д. Клиничко-лабораторијски практикум, 1925.
3. Антић, Д. и Борић Д. Клиничко-лабораторијски практикум; 1951. ново допуњено издање.
4. Лемешкић, М. Лабораторијски практикум.

ПОСЛЕ ДРУГОГ СВЕТСКОГ РАТА - ОД 1946. ГОДИНЕ

1. Botteri, I. Интерна медицина I и II. Медицинска књига Београд – Загреб.
2. Радосављевић, А. Плућне болести. Медицинска књига Београд – Загреб, 1951.
3. Интерна медицина, том I и II (уџбеник), уредник академик С. Стефановић, Медицинска књига Београд – Загреб, 1975, 1978, 1980 и IX издање Стефановићев уџбеник, Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 1994. Главни уредник проф. др Милосав Ристић.
4. Интерна медицина (уџбеник), уредник проф. др Д. Манојловић, Завод за уџбенике и наставна средства, 1996. и 2000.
5. Специјална клиничка физиологија (уџбеник за студенте), уредник академик С. Стефановић, Медицинска књига Београд – Загреб, 1975, 1978, 1981.
6. Антић, Р. Интерна пропедевтика. Дечје новине, 1990.
7. Ристић, М. Клиничка пропедевтика. Завод за уџбенике и наставна средства, Београд, 1990.
8. Пропедевтика интерне медицине, уредник Д. Манојловић, Савремена администрација, 1995.
9. Стајић, М. и Грбић, Р. Клиничка пропедевтика. Савремена администрација, Београд, 2001.

ПРЕВЕДЕНИ УЏБЕНИЦИ

1. Cecil i Loeb. Уџбеник интерне медицине. Медицинска књига Београд – Загреб, 1959.
2. Major i Delp. Физичка дијагностика. Медицинска књига Београд – Загреб, 1961.

Наведени су само учбеници који се користе у редовној, основној настави. Наставници и сарадници Интерне катедре написали су велики број учбеника и монографија које су намењене за постдипломске студије, посебно за усавршавање у струци – основне и уже специјализације из појединих ужих грана интерне медицине, затим за остале лекаре, студенте и здравствене раднике који са колегама из развијених земаља раде на научним пројектима и у писању књига које су од међународног значаја.

НАСТАВНИЦИ И САРАДНИЦИ КОЈИ СУ УМРЛИ

ИНТЕРНА КЛИНИКА А

Наставници: проф. др Бранислав Станојевић, проф. др Ђорђе Бркић, академик Станоје Стефановић, проф. др Јован Славковић, дописни члан САНУ, проф. др Јован Буријан, проф. др Јосип Конечни, проф. др Душан С. Ђурић, проф. др Мирослав Ковачевић, проф. др Стеван Савин, проф. др Десанка Протић-Хлушичка, проф. др Милосав Ристић, проф. др Радоје Вељовић, проф. др Ранко Стефановић, проф. др Надежда Паштракуљић.

Асистенти: др Србислав Поповић, виши научни сарадник.

ИНТЕРНА КЛИНИКА Б

Наставници: академик Радивоје Беровић, академик Божидар С. Ђорђевић, академик Борислав Божовић, проф. др Владан Јосиповић, проф. др Богдан Граовац, проф. др Ратомир Антић, проф. др Бранислав Стоимировић, проф. др Бранислав Кузмановић, проф. др Михаило Петровић, проф. др Наталија Симин, проф. др Дејан Бошковић, проф. др Србољуб Секулић.

Асистенти: др Борица Балог, др Ана Атанацковић, др Слободан Вукобратовић (пре смрти напустио клинику).

ИНСТИТУТ ЗА ПЛУЋНЕ БОЛЕСТИ И ТУБЕРКУЛОЗУ

Наставници: проф. др Јеврем Недељковић, проф. др Милић Грујић, проф. др Јулка Поповић, проф. др Ђорђе Путник, проф. др Манојло Лабан.

КБЦ „ДР ДРАГИША МИШОВИЋ”

Наставници: проф. др Фран Булић, проф. др Светозар Нагулић.

КБЦ „ЗВЕЗДАРА”

Наставници: проф. др Михаило Андрејевић, проф. др Василије Јовановић, проф. др Борислав Најдановић, проф. др Сотир Станковић, проф. др Драгослав Иванковић, проф. др Обрен Поповић.

Асистенти: др Милан Стевановић

ОНКОЛОШКИ ИНСТИТУТ

Наставник: проф. др Алексије Милосављевић.

РЕУМАТОЛОШКИ ИНСТИТУТ

Наставник: проф. др Јулијана Николић.

КЛИНИКА ЗА БАЛНЕОКЛИМАТОЛОГИЈУ

Наставници: проф. др Властимир Годић, проф. др Михаило Радић, проф. др Милан Бојанић, виши стр. сарадник др Милош Миљанић.

Клинику напустио проф. др Томислав Штрасер и отишао у Швајцарску, где и данас живи.

Ова клиника је касније затворена.

КБЦ „БЕЖАНИЈСКА КОСА”

Наставник: доц. др Светлана Паранос.

НАСТАВНИЦИ И САРАДНИЦИ КОЈИ СУ У ПЕНЗИЈИ

ИНТЕРНА КЛИНИКА А

Наставници: проф. др Вера Перишић, проф. др Стефанија Врцељ, проф. др Љубиша Глишић, проф. др Софија Родић, проф. др Јован Мићић, проф. др Јелисавета Миленковић-Кротин, проф. др Марија Јанчић, проф. др Драгослав Ивановић, проф. др Станоје Банковић, проф. др Павле Симић, проф. др Драгољуб Манојловић, проф. др Божидар Банићевић, проф. др Милица Нешовић, доц. др Бојана Анојичић.

Асистенти: др Радмила Калановић-Кангрга, др Лела Глицић.

ИНТЕРНА КЛИНИКА Б

Наставници: проф. др Рајко Рувидић, проф. др Миодраг Богдановић, проф. др Милоје Девечерски, проф. др Срећко Недељковић, проф. др Миленко Лалић, проф. др Милојко Љаљевић, проф. др Љубица Божиновић, проф. др Владимир Славковић, проф. др Миливоје Стевановић, проф. др Драгољуб Слијепчевић, проф. др Зоран Роловић, проф. др Светозар Кнежевић, проф. др Добривоје Миладиновић, проф. др Градимир Стојановић, проф. др Велимир Вујачић.

Асистенти: др Наталија Вербић, др Нада Глигорова, др Вукосава Ђурић, др Радмила Аранђеловић-Вучићевић.

ИНСТИТУТ ЗА ПЛУЋНЕ БОЛЕСТИ И ТУБЕРКУЛОЗУ

Наставници: проф. др Олга Ђурић, проф. др Бранислава Мијушковић.

КБЦ „ЗВЕЗДАРА”

Наставници: проф. др Петар Королија, проф. др Драгослав Росић. Проф. др Гордана Прелевић напустила КБЦ и отишла у Лондон, где и данас живи.

КБЦ „ЗЕМУН”

Наставници: проф. др Иван Ламбић, проф. др Михаило Стајић, проф. др Петко Ристић.

РЕУМАТОЛОШКИ ИНСТИТУТ

Наставници: проф. др Властимир Младеновић,
проф. др Душан Вукотић.

НАСТАВНИЦИ И САРАДНИЦИ
КОЈИ ДАНАС РАДЕ

ИНСТИТУТ ЗА ЕНДОКРИНОЛОГИЈУ, ДИЈАБЕТЕС И
БОЛЕСТИ МЕТАБОЛИЗМА

Наставници

Ван. проф. др Светозар Дамјановић – директор
Проф. др Предраг Ђорђевић
Проф. др Вера Поповић-Бркић
Проф. др Драган Мицић
Проф. др Мирослава Замаклар
Проф. др Милка Дрезгић
Ван. проф. др Божо Трбојевић
Ван. проф. др Небојша Лалић
Доц. др Срђан Поповић
Доц. др Александра Кендерешки
Доц. др Светлана Вујовић
Доц. др Милош Жарковић

Асистенти

Асист. др Мирјана Драгашевић
Асист. др Весна Димитријевић-Срећковић
Асист. др Јасмина Ђирић
Асист. др Марина Николић-Ђуровић
Асист. др Милан Петаков
Асист. др Катарина Лалић
Асист. др Александра Јотић
Асист. др Зорана Пенезић
Асист. др Ђуро Мацут

КЛИНИКА ЗА НЕФРОЛОГИЈУ ИНСТИТУТА
ЗА УРОЛОГИЈУ И НЕФРОЛОГИЈУ

Наставници

Проф. др Љубица Ђукановић – директор
Проф. др Видосава Нешић
Ван. проф. др Владимир Оштрић
Доц. др Биљана Стојмировић
Доц. др Вишња Лежајић
Доц. др Дијана Јовановић

Асистенти

Асист. др Сања Симић
Асист. др Марина Савин
Асист. др Милан Радовић
Асист. др Радомир Наумовић
ИНСТИТУТ ЗА ХЕМАТОЛОГИЈУ

Наставници

Проф. др Даринка Бошковић – директор
Проф. др Милица Чоловић
Ван. проф. др Градимир Јанковић
Ван. проф. др Милан Петровић
Ван. проф. др Иво Елезовић
Доц. др Драгица Томић
Доц. др Мирјана Готић

Доц. др Ружица Јанчић-Недељков
Доц. др Нада Сувајџић
Доц. др Биљана Михаљевић

Асистенти

Асист. др Предраг Миљић
Асист. др Андрија Богдановић
Асист. др Милена Донфрид
Асист. др Ана Видовић

ИНСТИТУТ ЗА АЛЕРГОЛОГИЈУ И ИМУНОЛОГИЈУ

Наставници

Ван. проф. др Мирјана Богић
Доц. др Санвила Рашковић

Асистенти

Асист. др Бранка Боначи-Николић
Асист. др Јасна Балабан
Асист. др Војислав Ђурић
Асист. др Александра Перић-Попадић
Асист. др Весна Томић-Спирић
Асист. др Зоран Димчић

ИНСТИТУТ ЗА КАРДИОВАСКУЛАРНЕ БОЛЕСТИ

Наставници

Проф. др Драгослав Аврамовић
Проф. др Миодраг Грујић
Проф. др Михаило Матић
Проф. др Миодраг Остојић – дописни члан САНУ
Проф. др Зорана Васиљевић-Покрајчић
Проф. др Петар М. Сеферовић
Ван. проф. др Даница Цветковић-Матић
Ван. проф. др Димитра Калимановска-Оштрић
Ван. проф. др Босиљка Вујисић-Тешић
Доц. др Милан Недељковић
Ван. проф. др Биљана Обреновић-Кирћански
Ван. проф. др Милица Станојевић
Доц. др Биљана Радојковић
Доц. др Јован Перуничкић

Асистенти

Асист. др Александар Аранђеловић
Асист. др Анђела Кушић-Пајић
Асист. др Бранко Белеслин
Асист. др Ана Ђорђевић-Диклић
Асист. др Бранислава Ивановић-Крстић
Асист. др Горан Милашиновић
Асист. др Предраг Митровић
Асист. др Ивана Недељковић
Асист. др Сениша У. Павловић
Асист. др Милан Петровић
Асист. др Мина Радосављевић
Асист. др Драган Симић
Асист. др Горан Станковић
Асист. др Бранислав Стефановић
Асист. др Весна Стојанов
Асист. др Сениша Стојковић
Асист. др Владан Вукчевић
Асист. др Небојша Радовановић

ИНСТИТУТ ЗА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЈУ
И ХЕПАТОЛОГИЈУ*Наставници*

Проф. др Радивоје Грбић
 Проф. др Мирко Булајић
 Проф. др Нада Ковачевић
 Проф. др Мирјана Перишић
 Ван. проф. др Томица Милосављевић
 Ван. проф. др Рада Јешић
 Доц. др Миленко Угљеша
 Доц. др Горан Јанковић
 Доц. др Миодраг Крстић
 Доц. др Драган Томић

Асистенти

Асист. др Драгана Поповић
 Асист. др Срђан Шурановић
 Асист. др Предраг Дугалић
 Асист. др Мирјана Стојковић
 Асист. др Александра Павловић
 Асист. др Ђорђе Ђулафић
 Асист. др Ненад Мијалковић

ИНСТИТУТ ЗА ПЛУЋНЕ БОЛЕСТИ И ТУБЕРКУЛОЗУ

Наставници

Проф. др Весна Бошњак-Петровић
 Проф. др Гордана Радосављевић-Ашић
 Ван. проф. др Марија Митић-Миликић
 Ван. проф. др Предраг Ребић
 Доц. др Драгана Јовановић
 Доц. др Виолета Вучинић
 Доц. др Весна Шкодрић
 Доц. др Драгица Пешут

Асистенти

Асист. др Бранислава Миленковић
 Асист. др Миодраг Вукчевић
 Асист. др Људмила Нагорни-Обрадовић
 Асист. др Сања Радовановић
 Асист. др Александра Илић

НАСТАВНА БАЗА ЗА ИНТЕРНУ МЕДИЦИНУ
КБЦ „ДР ДРАГИША МИШОВИЋ”*Наставници*

Проф. др Максимилијан Коцијанчић
 Проф. др Михаило Божанић
 Проф. др Радослав Ђебашек
 Ван. проф. др Нада Костић
 Доц. др Синиша Димковић
 Доц. др Зорица Чапаревић

Асистенти

Асист. др Светлана Јелић
 Асист. др Слободан Ристић
 Асист. др Вера Бакић
 Асист. др Милица Деклева
 Асист. др Милица Радојковић
 Асист. прип. др Милутин Булаић

НАСТАВНА БАЗА ЗА ИНТЕРНУ МЕДИЦИНУ
КБЦ „ЗВЕЗДАРА”*Наставници*

Проф. др Михаило Здравковић
 Проф. др Новак Деспотовић
 Ван. проф. др Милутин Мирић
 Ван. проф. др Владимир Вукчевић
 Ван. проф. др Младен Давидовић
 Ван. проф. др Снежана Ђурица
 Доц. др Радмила Стевић
 Доц. др Драгољуб Милошевић
 Доц. др Нада Димковић

Асистенти

Асист. др Наташа Марковић
 Асист. др Теодора Бељић
 Асист. др Данијела Ђорђевић
 Асист. др Петар Сфорцан
 Асист. др Небојша Деспотовић

НАСТАВНА БАЗА ЗА ИНТЕРНУ МЕДИЦИНУ
КБЦ „ЗЕМУН”*Наставници*

Ван. проф. др Градимир Голубовић
 Ван. проф. др Стеван Пљеша
 Доц. др Биљана Путниковић
 Доц. др Душица Челекетић-Попов

Асистенти

Асист. прип. др Никола Ђукић
 Асист. прип. др Гордана Маглић

ИНСТИТУТ ЗА РЕУМАТОЛОГИЈУ

Наставници

Ван. проф. др Нада Пилиповић
 Доц. др Радмила Петровић
 Доц. др Немања Дамјанов
 Доц. др Росанда Стојановић
 Доц. др Нада Вујасиновић
 Доц. др Марија Петровић-Радак

Асистенти

Асист. др Павле Вукојевић
 Асист. др Гордана Радуновић

ИНСТИТУТ ЗА КАРДИОВАСКУЛАРНЕ
БОЛЕСТИ „ДЕДИЊЕ”*Наставници*

Ван. проф. др Милован Бојић
 Доц. др Раде Бабић
 Доц. др Александар Н. Нешковић

Асистенти

Асист. др Зоран Поповић
 Асист. др Небојша Тасић
 Асист. др Драган Бојић
 Асист. прип. др Александар Николић
 Асист. прип. др Петар Оташевић

НАСТАВНА БАЗА ЗА ИНТЕРНУ МЕДИЦИНУ
КБЦ „БЕЖАНИЈСКА КОСА”

Наставници

Ван. проф. др Мирјана Кротин
Доц. др Никола Милинић
Доц. др Драгомир Марисављевић

Асистенти

Асист. прип. др Бранислав Миловановић

ШЕФОВИ КАТЕДРЕ ИНТЕРНЕ МЕДИЦИНЕ
ОД ОСНИВАЊА ДО ДАНАС

Проф. др Александар Игњатовски
Проф. др Раденко Станковић
Проф. др Димитрије Антић
Академик Коста Тодоровић
Проф. др Бранислав Станојевић
Академик Радивоје Беровић
Академик Станоје Стефановић
Академик Борислав Божовић
Проф. др Душан С. Ђурић
Проф. др Милосав Ристић
Проф. др Јован В. Мићић
Проф. др Драгољуб Манојловић
Проф. др Предраг Ђорђевић
Проф. др Михаило Здравковић
Проф. др Нада Ковачевић

Дат је кратак преглед наставе интерне медицине на Медицинском факултету Универзитета у Београду за последњих осамдесет година. Описан је развој клиника за интерну медицину, бројне реформе кроз које су прошле, до њиховог претварања у болнице – здравствене установе, које су постале базе за извођење наставе. Укратко је изнет настанак Клиничког центра (Медицинског факултета, потом Универзитета и нај-

зад Србије), као базе за наставу. Такође је изнето оснивање наставних база у болницама, касније клиничко-болничким центрима у Београду.

Упркос свим реформама и трансформацијама, настава из интерне медицине је извођена на завидном научном и стручном нивоу. Наставници и сарадници на клиникама, поред редовне и постдипломске наставе, раде и здравствену струку и руководиоци су здравствених установа, што представља велико оптерећење и рад, практично, без слободног времена и одмора. Поред магистеријума и доктората, морају се усавршити кроз опште и уже специјализације у струци да би успешно и високоспецијализовано обављали посао у здравству, односно у области којом се баве. Уз то треба додати и научне пројекте, писање научно-стручних радова, уџбеника и монографија.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ђорђевић, С. Претходни напори око оснивања и почетка рада Медицинског факултета. СА, 1970, 98, 12, 1407-1418.
2. Ђурић, Д. Шездесет година рада и постојања Интерне клинике А Медицинског факултета Универзитета у Београду. СА, 1983, 111, 9-10, 1237-1278.
3. Магарашевић, М. Медицински факултет у Београду и његове интерне клинике. СА, 2000, 128, 7-8, 304-307.
4. Медицински факултет Универзитета у Београду 1920-1935. Лито штампа Драгољуба П. Ђурђевића, Београд, 1935.
5. Медицински факултет Универзитета у Београду 1920-2000. Осамдесет година рада. Медицински факултет у Београду, 2000, 137-152.
6. Мићић, Ј. и Мићић, Д. Прилог за историју развоја ендокринологије на Медицинском факултету у Београду. СА, 2001, 129, 97-98.
7. Педесет година Медицинског факултета Универзитета у Београду. Медицински факултет, Београд, 1970.
8. Станојевић, В. Удео Српског лекарског друштва и његових чланова у оснивању Медицинског факултета у Београду. Споменица Српског лекарског друштва, 1972, 137-146.

EIGHTY YEARS OF TEACING INTERNAL MEDICINE AT SCHOOL OF MEDICINE UNIVERSITY OF BELGRADE

Jovan Mičić, MD, MSc, PhD, Dragan Micić, MD, MSc, PhD

ORGANISATION OF TEACHING INTERNAL MEDICINE. The Department for Internal Medicine and Internal Clinics were founded in spring 1922. Dr. Radenko Stankovic and Dr. Dimitrije Antic were appointed as part-time Professors, while Dr. Aleksandar Ignjatovski, a former Full-time Professor of the Warsaw University, was appointed as professor under contract. A year later, Dr. Aleksandar Radosavljevic was appointed as Part-time Professor. In the General State Hospital and Military Hospital, certain wards were turned into clinics. II and III Internal Clinics were situated in the barracks, while the Propedeutic and I Internal Clinics were located in the Military Hospital. Upon the construction of the buildings of the Internal Clinic and General State Hospital, the Propedeutic and I Internal Clinics were permanently placed in the new building, and II and III Internal Clinics in the General State Hospital.

Teaching of Internal Medicine started 31 October 1922. Dr. R. Stankovic delivered a lecture in Propedeutics for students of the fifth term. This date marks the beginning of teaching internal medicine at the newly established School of Medicine, University of Belgrade. Dr. A. Ignjatovski started lecturing Internal medicine 23 March 1923, whereas Dr. D. Antic and Dr. A. Radosavljevic also delivered lectures in the areas of Internal Medicine within their professional scope.

At the beginning, the clinics belonged to the General State Hospital. It was impossible to teach successfully in hospital, therefore upon the professors' request, the clinics were separated and thus became the institutions belonging to the School of Medicine - educational institutions, while hospitals were health institutions. The rule was 'one professor - one clinic'.

After the Second World War, teaching Internal Medicine was begun in demolished buildings in very difficult financial circumstances. The Propedeutic Internal clinic was renamed IV Internal Clinic, which continued dealing predominantly with cardiology. III and IV Internal Clinics were placed in the building of the Internal Clinic, II Internal Clinic remained in the General State Hospital and I Internal clinic was moved to the new building of the Institute for Oncology.

REFORMS OF SCHOOL OF MEDICINE AND ITS CLINICS. Out of the School of Medicine, Veterinary Medicine, Pharmacy and Stomatology, the Grand Medical School was formed. After several years, it was closed down, and the schools were returned to the University. The most important alteration was made when, according to the Law, the Clinics were isolated from the School and proclaimed hospitals, health institutions and organised into the Clinical Centre of the

School of Medicine, then University Clinical Centre, and finally the Clinical Centre of Serbia as the teaching base. Within city hospitals, later on Clinical Hospital Centres, the teaching bases for Internal Medicine and other subjects were established. With introducing self-management and the Law on Associated Labour with independent financing, there came hard times for the School of Medicine and Clinics. The Law had negative effects upon the Schools - University and it had to be abolished. The next step in the reform was merging of I and II Internal Clinics into the Internal B Clinic. Within the Clinics, out of specialized departments for certain branches of Internal Medicine there were formed clinics (Clinic for Cardiology, Pulmonology, Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases and so on). The Internal A Clinic was situated in the building of the General State Hospital and the Internal B Clinic in the building of the Internal Clinic, where there were also III and IV Internal Clinics.

CONSTRUCTION OF CLINICAL CENTRE. After a long time, there were created conditions for constructing a new building for locating clinics - the Clinical Centre. The foundation stone was laid 20 October 1976, and the first phase including the polyclinics was completed 1 January 1983. The preliminary concept of the bed capacity of 30 to 50 at Internal Clinics was altered and the Institutes were established. Firstly, the Internal Clinics was altered and the Institutes were established. Firstly, the Internal A and B Clinics were joined into the Basic Organisation of Associated Labour Internal Medicine. Afterwards, certain specialized Internal Clinics with respective surgical branches were linked and the Institutes were established (Institute for Cardiovascular Diseases, Institute for Pulmonology and Tuberculosis, Institute for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases and so on). The Institutes were located at the former buildings of the clinics as well as the vacant buildings of the Military Medical Academy, which moved into the new modern building at Banjica. Thus, Internal Medicine was organisationally closed down, while assistants and professors were gathered at the Department for Internal Medicine which represented the organisation for teaching Internal Medicine. Professors and assistants from certain specialized Institutes taught certain disciplines, and at the Clinical Hospital Centre bases where teaching staff was deficient, the Clinical Centre professors were of assistance.

A colossal Emergency Centre was established within the Clinical Centre, providing services for the whole of the Republic and beyond, which is completely illogical since it should be the Republic Health

Institution rather than the part of the Clinical Centre. Also, the Clinical Centre as the health institution is enormous and represents the teaching base. The first directors were lawyers and, as of recently, professors of the School of Medicine. By separating Clinics from the School of Medicine, teaching and allied staff have a double working status as unique, so financially more potent health sector has gradually pushed aside the teaching one being rather underestimated in such organisation. Ministers for Health and Directors of the Clinical Centre great executive power for appointing directors. There started an unprecedented systematic degradation of teaching staff, since assistant professors or newly appointed associate professors were appointed as managers over their own teachers, full-time professors. It is unusual that those young people accepted their big, delicate roles to manage their professors in front of whom they had taken their board exams or defended their masters' and doctoral theses in not so distant past. There has only been one case of a junior professor refusing to be the director of his own professor.

The stationary section of the Clinical Centre including the Internal Clinics was completely constructed but has not been equipped or occupied yet.

Deans were authorised, by the University Law, to appoint professors and assistants. Thus, a large number of them were appointed without any high scientific and teaching quality standards, and afterwards promoted, while certain highly competent professors were dismissed from the University.

By altering the system and passing the new University Law, the situation has improved and the University is returning to its roots.

Today, such Clinical Centre as the teaching base of the School of Medicine and the School itself represent a big problem, primarily the financial one. Thus, it will be very hard to re-establish the right relationship between these two institutions.

Key words: internal medicine, clinics, institutes, Clinical centre.

Jovan MIČIĆ
Resavska 68/IV
11000 Beograd
Tel: 011 684 680

* Рукопис је достављен Уредништву 3. 12. 2002. године.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 131

JULY - AUGUST 2003

NUMBER 7-8

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 NERVIOUS SYSTEM – CASE REPORT	328
Radoje Čolović, Nikica Grubor, Miodrag Jovanović HYDATID CYST OF THE LIVER WHICH DAMAGED 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