



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 131.

СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2003.

СВЕСКА 9-10

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Љубица Живић, Ђорђе Живић
ПРОМЕНЕ ПАРАМЕТАРА АКУСТИЧКОГ РЕФЛЕКСА
ПОД ДЕЈСТВОМ БУКЕ 365
- Милош Жарковић, Милорад Павловић, Ана Покрајац-Симеуновић,
Јасмина Ђирић, Биљана Белеслин, Зорана Пенезић, Сања Огњановић,
Славица Савић, Јасмина Полуга, Божо Трбојевић, Милка Дрезгић
ПОРЕМЕЋАЈ ФУНКЦИЈЕ НАДБУБРЕГА У
СИНДРОМУ ХРОНИЧНОГ ЗАМОРА 370
- Александар Р. Карамарковић, Бранислав Стефановић,
Владимир Р. Ђукић, Војин Михаиловић, Нада Поповић
АНАТОМСКЕ СЕГМЕНТНЕ РЕСЕКЦИЈЕ ЈЕТРЕ У ХИРУРШКОМ
ЛЕЧЕЊУ КОЛОРЕКТАЛНИХ МЕТАСТАТСКИХ ЛЕЗИЈА 375
- Татјана Дамјановић, Нада Димковић
УЛТРАЗВУЧНО ОДРЕЂИВАЊЕ ДЕБЉИНЕ ИНТИМЕ МЕДИЈЕ
КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА КОД БОЛЕСНИКА НА ДИЈАЛИЗИ
И КОРЕЛАЦИЈА СА ФАКТОРИМА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК
АТЕРОСКЛЕРОЗЕ 382
- Јасмина Поповић, Војин Шуловић, Драгомир Вучетић,
Зоран Поп-Трајковић, Милена Вељковић
ЛАПАРОСКОПСКА БИОПСИЈА ОВАРИЈУМА
И ИНФЕРТИЛИТЕТ 389
- #### ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА
- Милош Јовановић
ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ПОСТКОНТУЗИОНОГ ХЕМАТОМА
ОРБИТЕ У ЊЕГОВОЈ ПОЗНОЈ ФАЗИ 396

- Рајко Милошевић, Милица Чоловић, Весна Чемерић-Мартиновић,
Наташа Чоловић, Марина Богуновић
ХОЧКИНОВЕ И РЕД-ШТЕРНБЕРГОВЕ ЂЕЛИЈЕ
У ПЕРИФЕРНОЈ КРВИ БОЛЕСНИКА СА ОДМАКЛИМ
СТАДИЈУМОМ ХОЧКИНОВЕ БОЛЕСТИ 400
- Бранислава Ивановић, Босилка Вујисић-Тешић, Драгана Јовановић,
Димитра Калимановска-Оштрић
ПРОМЕНЕ НА СРЦУ УЗРОКОВАНЕ МЕДИЈАСТИНАЛНИМ
СЕМИНОМОМ 403

ПРИКАЗИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Снежана Санковић-Бабић, Зоран Иванковић, Раде Косановић
УЛОГА ИМУНСКИХ ФАКТОРА У ПАТОГЕНЕЗИ
СЕКРЕЦИОНОГ ОТИТИСА МЕДИЈА 408
- Драган М. Павловић, Александра М. Павловић
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B₁₂ У НЕУРОЛОГИЈИ 412
- Сеад Малићевић, Сашко Велковски, Ива Играчки, Дејан Нешић,
Сања Мазих, Душан Митровић
ПРИМЕНА СТАНДАРДА ISO 9000 У МЕДИЦИНИ СПОРТА ... 419

ПРИКАЗ КЊИГЕ

- УВЕК ВАША – ЖИВОТ И ДЕЛО ДР КЕТРИН МЕКФЕЈЛ 424

IN MEMORIAM

- ДР ВЛАДИСЛАВА НИКОЛИЋ 425

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.

СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2003.

СВЕСКА 9-10

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

Главни и одговорни уредник:
Мирјана Лапчевић

Помоћници главне и одговорне уредника:
Љубица Божиновић, Славица Жижић-Борјановић

Чланови Уређивачког одбора:

Бела Балинт, Зоран Вукашиновић, Слободан Голубовић,
Бранислав Голднер, Славољуб Живковић, Љиљана
Јаношевић, Крста Јовановић, Небојша Лалић, 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 Издавачког савета: 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. 36

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

Штампа: Панграф, Станка Пауновића 49, 11000 Београд

УПУТСТВА САРАДНИЦИМА

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

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

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

Чланци се не хоноришу, а радови се не враћају.

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

ОПШТА УПУТСТВА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Избегавати коришћење апстракта као референце.

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

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

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

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

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

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Љубица Живић, Ђорђе Живић
ПРОМЕНЕ ПАРАМЕТАРА АКУСТИЧКОГ РЕФЛЕКСА ПОД ДЕЈСТВОМ БУКЕ 365

Милош Жарковић, Милорад Павловић, Ана Покрајац-Симеуновић, Јасмина Ђирић, Биљана Белеслин, Зорана Пенезић,
Сања Огњановић, Славица Савић, Јасмина Полуга, Божо Трбојевић, Милка Дрезгић
ПОРЕМЕЋАЈ ФУНКЦИЈЕ НАДБУБРЕГА У СИНДРОМУ ХРОНИЧНОГ ЗАМОРА 370

Александар Р. Карамарковић, Бранислав Стефановић, Владимир Р. Ђукић, Војин Михаиловић, Нада Поповић
АНАТОМСКЕ СЕГМЕНТНЕ РЕСЕКЦИЈЕ ЈЕТРЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ КОЛОРЕКТАЛНИХ МЕТАСТАТСКИХ ЛЕЗИЈА ... 375

Татјана Дамјановић, Нада Димковић
УЛТРАЗВУЧНО ОДРЕЂИВАЊЕ ДЕБЉИНЕ ИНТИМЕ МЕДИЈЕ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА КОД БОЛЕСНИКА
НА ДИЈАЛИЗИ И КОРЕЛАЦИЈА СА ФАКТОРИМА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК АТЕРОСКЛЕРОЗЕ 382

Јасмина Поповић, Војин Шуловић, Драгомир Вучетић, Зоран Поп-Трајковић, Милена Вељковић
ЛАПАРОСКОПСКА БИОПСИЈА ОВАРИЈУМА И ИНФЕРТИЛИТЕТ 389

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Милош Јовановић
ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ПОСТКОНТУЗИОНОГ ХЕМАТОМА ОРБИТЕ У ЊЕГОВОЈ ПОЗНОЈ ФАЗИ 396

Рајко Милошевић, Милица Чоловић, Весна Чемерикић-Мартиновић, Наташа Чоловић, Марина Богуновић
ХОЧКИНОВЕ И РЕД-ШТЕРНБЕРГОВЕ ЋЕЛИЈЕ У ПЕРИФЕРНОЈ КРВИ БОЛЕСНИКА СА ОДМАКЛИМ
СТАДИЈУМОМ ХОЧКИНОВЕ БОЛЕСТИ 400

Бранислава Ивановић, Босиљка Вујисић-Тешић, Драгана Јовановић, Димитра Калимановска-Оштрић
ПРОМЕНЕ НА СРЦУ УЗРОКОВАНЕ МЕДИЈАСТИНАЛНИМ СЕМИНОМОМ 403

ПРИКАЗИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Снежана Санковић-Бабић, Зоран Иванковић, Раде Косановић
УЛОГА ИМУНСКИХ ФАКТОРА У ПАТОГЕНЕЗИ СЕКРЕЦИОНОГ ОТИТИСА МЕДИЈА 408

Драган М. Павловић, Александра М. Павловић
ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B₁₂ У НЕУРОЛОГИЈИ 412

Сеад Малићевић, Сашко Велковски, Ива Играчки, Дејан Нешић, Сања Мазих, Душан Митровић
ПРИМЕНА СТАНДАРДА ISO 9000 У МЕДИЦИНИ СПОРТА 419

ПРИКАЗ КЊИГЕ

УВЕК ВАША – ЖИВОТ И ДЕЛО ДР КЕТРИН МЕКФЕЈЛ 424

IN MEMORIAM
ДР ВЛАДИСЛАВА НИКОЛИЋ 425

CONTENTS

ARTICLES

- Ljubica Živić, Đorđe Živić
CHANGES OF ACOUSTIC REFLEX PARAMETERS DUE TO EFFECT OF NOISE 369
- Miloš Žarković, Milorad Pavlović, Ana Pokrajac-Simeunović, Jasmina Čirić, Biljana Beleslin, Zorana Penezić, Sanja Ognjanović,
Slavica Savić, Jasmina Poluga, Božo Trbojević, Milka Drezgić
ADRENAL CORTEX FUNCTION IMPAIRMENT IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME 374
- Aleksandar R. Karamarković, Branislav Stefanović, Vladimir R. Đukić, Vojin Mihailović, Nada Popović
ANATOMIC SEGMENT ORIENTED HEPATIC RESECTION IN THE MANAGEMENT OF COLORECTAL
METASTASES OF THE LIVER 381
- Tatjana Damjanović, Nada Dimković
ULTRASOUND EVALUATION OF INTIMA MEDIA THICKNESS OF CAROTID ARTERIES IN DIALYSIS PATIENTS
AND CORRELATION WITH PROPOSED RISK FACTORS 388
- Jasmina Popović, Vojin Šulović, Dragomir Vučetić, Zoran Pop-Trajković, Milena Veljković
LAPAROSCOPIC OVARY BIOPSY AND INFERTILITY 395

CASE REPORTS

- Miloš Jovanović
SURGICAL TRETMENT OF POSTCONTUSION ORBITAL HEMATOMA IN ITS LATE PHASE 399
- Rajko Milošević, Milica Čolović, Vesna Čemerikić-Martinović, Nataša Čolović, Marina Bogunović
ATYPICAL HODGKIN AND REED-STERNBERG CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF A PATIENT
WITH ADVANCED STAGE OF HODGKIN'S DISEASE 402
- Branislava Ivanović, Bosiljka Vujisić-Tešić, Dragana Jovanović, Dimitra Kalimanovska-Oštrić
CARDIAC CHANGES IN MEDIASTINAL SEMINOMA 407

ПРОМЕНЕ ПАРАМЕТАРА АКУСТИЧКОГ РЕФЛЕКСА ПОД ДЕЈСТВОМ БУКЕ

Љубица ЖИВИЋ, Ђорђе ЖИВИЋ

ОРЛ одељење, КБЦ „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ: Акустички, стапедијални рефлекс представља одговор м. стапедијуса на звучни наддражај супраговорног интензитета. Саставни је део импеданцметријског испитивања, изводи се на истом апарату после тимпанометрије и неодвојиви је део у тумачењу импеданцметријских налаза. До сада најчешће праћени параметри акустичког рефлекса јесу: праг, амплитуда, излазни и улазни угао кривуље рефлекса. Циљ рада је био да се изврши детаљна анализа наведених параметара код радника изложених прекомерном дејству индустријске буке познатих физичких карактеристика (у различитом трајању) и да се установи до којих промена је дошло у наведеним параметрима код тих радника, у ком степену и под којим условима. Испитивањем су обухваћена 173 индустријска радника (346 ушију) који раде у радној јединици „Ковачница”, где се у току радног процеса ствара бука изнад дозвољених граница и неповољног фреквентног састава. Радници су подељени у две групе. Прву групу су чинили они који читаво радно време проводе у хали са буком изнад дозвољених граница, а другу радници чији је боравак у истој хали износио три часа радног времена дневно. Контролну групу су чинили радници који су све време проводили у хали, али нису имали оштећење слуха. Радници прве и друге групе су имали оштећење слуха настало искључиво као последица хроничне акустичке трауме. Код свих радника је узимана анамнеза, одређиван ОРЛ статус и вршено аудиометријско и импеданцметријско испитивање – тимпанометрија и акустички рефлекс. Резултати су показали да је праг акустичког рефлекса на 500 Hz и 1000 Hz код прве групе (95,10 dB) повећан у односу на праг рефлекса друге и контролне групе (84 dB). На вишим фреквенцијама (2000 Hz и 4000 Hz) нађено је повећање прага рефлекса код прве и друге групе (96 dB) у односу на контролну (87 dB). Амплитуда акустичког рефлекса је на фреквенцијама од 500 Hz и 1000 Hz (3,38) повећана у односу на другу (2,78) и контролну групу (2,36), а на вишим фреквенцијама је повећање израженије. Улазни угао кривуље рефлекса се код прве и друге групе кретао од 41° до 50°, а код контролне групе од 31° до 50°. Излазни угао је код највећег броја ушију прве и друге групе био од 26° до 35°, а код контролне групе од 16° до 35°. Акустички рефлекс, као неинвазивна метода, краткотрајна, објективна и једноставна за примену, не захтева сарадњу радника, што даје објективност добијеним резултатима, те су тиме избегнуте погрешне процене, импресије и субјективне реакције радника.

Кључне речи: акустички рефлекс, бука.

УВОД

Акустички, стапедијални рефлекс је саставни део импеданцметријског испитивања, објективне методе којом испитујемо скривене структуре средњег и унутрашњег ува, и представља одговор м. стапедијуса на звучни наддражај супраговорног интензитета. Изводи се на истом апарату после тимпанометрије и неодвојив је део у тумачењу импеданцметријских налаза.

Лушер (*Luscher*) је први 1929. године описао стапедијални рефлекс, употребљавајући мишић стапедијуса као показатеља слушне функције [1]. У својим експериментима приметио је да код зечева долази до „глувоће” рефлекса, а одговор стапедијалног рефлекса је отежан после петоминутног излагања одређеном нивоу буке.

Мерење слушне акустичке импеданције звучном стимулацијом постало је значајан дијагностички фактор захваљујући радовима Меца, Линдена, Јергера и других [2–6]. Оно нам омогућује боље упознавање са статичким и динамичким карактеристикама стапедијалног рефлекса као важних елемената у оцени стања трансмисионог апарата, рефлексног лука м. стапедијуса, у разликовању ретрокохлеарних од ендокохлеарних оштећења, објективном одређивању прага слуха, објективном представљању рекрутмана, месту парализе н. фацијалиса и друго.

Радови Борга, Нилсона, Закрисона и Браска истичу значај акустичког рефлекса у процени аудитивних ефеката буке [7–12].

Акустички рефлекс се изводи чистим тоновима, и то најчешће од 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz и 4000 Hz супраговорног интензитета, као и белим шумом. Контракцијом м. стапедијуса долази до укрупњавања ланца слушних кошчица, што повећава импеданцију која се преко бубне опне одражава на количину рефлектоване енергије емитованог звука. Све се то региструје на волтметру, а графички се може приказати у виду кривуље стапедијалног рефлекса.

До сада најчешће праћени параметри акустичког рефлекса јесу: праг, амплитуда, улазни и излазни угао.

Праг стапедијалног рефлекса се добија најмањим интензитетом звука који може да изазове контракцију мишића, а графички то је она видљива дефлексија криве која почиње наддражајем а завршава се његовим престанком. Звучна стимулација иде преко акустичког нерва, а њена јачина се креће од 70 dB до 100 dB по Дјупсленду, односно од 70 dB до 95 dB по Јепсену [13].

Амплиијуга акустичког рефлекса представља динамичку промену акустичке импеданције која је резултат контракције интраауралних мишића. Посебно су је изучавали Фрајс (*Freis*) и Валенца (*Valenza*) (1975)

и према њиховом мишљењу повећање амплитуде од две јединице до пет јединица 10 dB изнад прага реверзисано је за нормално уво. На почетку контракције м. стапедијуса крива која се бележи заклапа са хоризонталном равни угао који називамо *улазни угао*. Валенца је посебно изучавао ове углове и дошао до закључка да се улазни угао налази у границама од 31° до 69° и зависан је од брзине којом се одиграва читав циклус контракција [1]. На крају контракције м. стапедијуса крива која се бележи заклапа са хоризонталном равни угао који се назива *излазни угао*. Валенца је такође закључио да се излазни угао креће од 16° до 68° [1]. Бука примарно делује на слух као примарни орган свих звучних дражи. Дејство буке, било да се ради о краткотрајном дејству јаке буке, или дугим дејству буке нешто слабијег интензитета, одвија се тако што најпре бивају оштећени високи тонови, нарочито око 4000 Hz, јер су они смештени у базалном завоју – који је и први на удару звучним таласима – будући да је то најслабије исхрањен предео [14]. Аудиограм код особа осетљивих на штетно дејство буке, а који су изложени прекомерном дејству буке показује у почетном стадијуму скотом на 4000 Hz од 30 до 35 dB. Ако бука и даље делује, скотом се продубљује, оштећење захвата и ниже фреквенције, док после 25-30 година радног стажа доводи до тешког перцептивног оштећења слуха.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се изврши детаљна анализа параметара акустичког рефлекса код радника који су изложени прекомерном дејству индустријске буке познатих физичких карактеристика у различитом трајању. Ова анализа вршена је код радника са различитим степеном оштећења слуха, у поређењу са радницима који су имали практично нормалан слух а радили су под истим условима.

Значај испитивања је у томе да се потврди хипотеза о корисности увођења акустичког рефлекса у батерију тестова за сложену процедуру борбе против штетног деловања буке.

МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћена група од 173 индустријска радника (346 ушију) који раде у радној јединици „Ковачница”, где се у току радног процеса ствара бука изнад дозвољених граница неповољног фреквентног састава. Радници су подељени у три групе. Прву групу су чинили радници који читаво радно време проводе у хали са буком изнад дозвољених граница – 132 радника (264 уха). Другу групу су чинила 42 радника (84 уха) чији је боравак у хали износио три сата радног времена дневно. Трећу – контролну – групу чинили су радници који су све време проводили у хали, али нису имали оштећење слуха. Радници прве и друге групе су имали различите сте-

пене оштећења слуха који су настали искључиво као последица хроничне акустичке трауме. Код свих радника је узимана анамнеза, одређиван ОРЛ статус, вршена су аудиометријска и импеданцметријска испитивања – тимпанометрија и акустички рефлекс.

Испитивање акустичког рефлекса смо вршили на 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz и 4000 Hz чистим тоновима, контралатералном и ипсилатералном стимулацијом на апарату *Interacustics AZ 70*. Кривуља је бележена X-Y писачем.

РЕЗУЛТАТИ

Извори буке у хали „Ковачница” су: машине на којима радници раде – ковачки чекић, ковачка преса, ротационе пећи, машине које довозе и одвозе материјал, сам процес ковања, као и системи за хлађење и загревање. Однос измереног и дозвољеног нивоа буке:

- а) ковачки чекић – измерени ниво буке 103 dB, а дозвољени 90 dB
- б) ковачка преса – измерени ниво буке 97 dB, а дозвољени 84 dB
- в) ротационе пећи – измерени ниво буке 96 dB, а дозвољени 84 dB
- г) околна бука – измерени ниво буке 97 dB, а дозвољени 84 dB

Бука је континуирано импулсна, највећа прекорачења измереног дозвољеног нивоа буке су на високим фреквенцијама – од 1000 Hz до 8000 Hz, где је човече уво и најосетљивије.

Испитујући степен оштећења слуха код ове групе радника, налазимо код највећег броја ушију оштећење скотом на 4000 Hz – 174 уха (50,29%). Почетни скотом на 4000 Hz од 20 до 40 dB нашли смо код 97 ушију (28,04%), а скотом од 40 до 60 dB на 4000 Hz код 77 ушију (22,25%). То је и најчешће оштећење слуха које настаје под дејством буке. Код 94 испитиваних ушију (27,17%) нашли смо оштећење слуха на високим фреквенцијама од 1000 Hz до 8000 Hz до 60 dB. Тешко перцептивно оштећење слуха веће од 60 dB нашли смо код 30 ушију (8,67%), и то у групи радника који су у току целог радног времена изложени прекомерном дејству буке. Такође смо потпуни губитак слуха на фреквенцији од 4000 Hz нашли код радника ове групе, и то код 16 ушију (4,62%). Код 32 испитивана уха (9,25%) нашли смо да је слух у границама нормале – од 0 до 20 dB (Табела 1).

Тимпанометријска испитивања су показала да се комплијанса код групе радника стално изложених прекомерном дејству буке код највећег броја ушију – 173 (65,52%) налази изнад 0,9 cm³. Код групе радника који су буци изложени само три сата током радног времена комплијанса се код највећег броја ушију налази од 0,5 до 0,9 cm³, и то 49 ушију (59,75%). Код контролне групе се комплијанса код свих испитиваних ушију налази у границама од 0,4 до 0,9 cm³.

ТАБЕЛА 1. Степен оштећења слуха испитиваних радника.
TABLE 1. Hearing impairment in investigated workers.

СТЕПЕН ОШТЕЋЕЊА СЛУХА HEARING IMPAIRMENT LEVEL	ГРУПА I GROUP I	ГРУПА II GROUP II
Слук у границама 0-20 dB Hearing between 0-20 dB (normal hearing)	21 (7.95%)	11 (13.41%)
Почетни сцотом 20-40 dB на 4000 Hz Beginning scotom from 20-40 dB at 4000 Hz	57 (21.39%)	40 (48.78%)
Скотом 40-60 dB на 4000 Hz Scotom from 40-60 dB at 4000 Hz	63 (23.86%)	14 (17.07%)
Пад на високим фреквенцијама 1000-8000 Hz до 60 dB Fall on high frequencies from 1000-8000 Hz below 60 dB	77 (29.16%)	17 (20.74%)
Тешко перцептивно оштећење слуха веће од 60 dB Hard perceptive hearing impairment above 60 dB	30 (11.37%)	
Потпуни губитак на фреквенцији од 4000 Hz Complete hearing loss at 4000 Hz	16 (6.07%)	

Средња вредност потребне јачине звука за изазивање стапедијалног рефлекса – праг рефлекса – код радника I групе за фреквенцију од 500 Hz износи 95,10 dB, код радника II групе 74,72 dB, а код контролне групе 84,38 dB.

За фреквенцију од 1000 Hz средња вредност јачине звука за изазивање рефлекса износи: код радника I групе 95,24 dB, код радника II групе 82,43 dB и код радника контролне групе 86,56 dB.

На фреквенцији од 2000 Hz: код радника I групе износи 96,82 dB, код II групе 94,20 dB и код III групе 85,62 dB.

На фреквенцији од 4000 Hz износи: код I групе 97,84 dB, код II групе 95,40 dB и код III групе 86,40 dB (Табела 2).

Амплитуду акустичког рефлекса смо мерили за свако уво, и то на прагу и 10 dB изнад прага. Упоредиване вредности су представљале однос површина које смо добијали мерењем квадратића на посебном оригиналном формулару, шрафираном између ових двеју површина. Обележавање је било у релативним јединицама: тако да је амплитуда на прагу рефлекса обележена са L1, а 10 dB изнад прага означава колико је она пута већа у односу на претходну. При анализи амплитуде пратили смо просечне вредности у односу на фреквенцију стимулишућег тона и у односу на праг рефлекса.

Код радника прве групе амплитуда је била већа на праговима рефлекса вишим од 90 dB. Веће амплиту-

де су забележене на праговима од 100 dB и 105 dB и фреквенцијама од 1000 Hz и 2000 Hz. Пронашли смо да је нешто већа зависност амплитуде од интензитета прага рефлекса, где су варијације амплитуде биле веће у оквиру сваке фреквенције.

Код друге групе радника амплитуда се креће у границама од две јединице до пет јединица. Нешто веће вредности амплитуда забележене су код ове групе радника на фреквенцији од 2000 Hz и праговима од 95 до 100 dB.

Код контролне групе радника амплитуда се налази у границама од 2 до 2,66 (Табела 3).

Анализирајући узлазне углове кривуље стапедијалног рефлекса код прве групе радника, налазимо да се код највећег броја ушију и на свим испитиваним фреквенцијама он налази од 31° до 60°, с тим што их је највише између 41° и 50°. Узлазне углове мање од 31° налазимо код највећег броја ушију на 4000 Hz. Код друге групе радника узлазни угао се код највећег броја ушију налази од 41° до 50°. Код контролне групе радника узлазни угао се код највећег броја ушију налази од 31° до 50°.

Анализирајући излазне углове код прве групе испитиваних радника код највећег броја ушију на испитиваним фреквенцијама они се налазе од 16° до 45°. Највећа заступљеност је у интервалу од 26° до 35°. Од нижих ка вишим фреквенцијама опада број ушију чије криве заклапају углове веће од 45°. Код друге групе радника, код највећег броја ушију се из-

ТАБЕЛА 2. Средње вредности јачине звука потребне за изазивање акустичког рефлекса.
TABLE 2. The medium value of sound intensity sufficient for causing acoustic reflex.

ПРАГ РЕФЛЕКСА REFLEX THRESHOLD	ФРЕКВЕНЦИЈА FREQUENCY			
	550 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Група I Group I	95.10 dB	95.24 dB	96.82 dB	97.84 dB
Група II Group II	74.72 dB	82.43 dB	94.20 dB	95.40 dB
Група III Group III	84.38 dB	86.56 dB	85.62 dB	86.40 dB

ТАБЕЛА 3. Средње вредности амплитуде акустичког рефлекса.
TABLE 3. The medium value of acoustic reflex amplitude.

АМПЛИТУДА AMPLITUDE	ФРЕКВЕНЦИЈА FREQUENCY			
	550 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
Група I Group I	3.31	3.38	4.09	2.66
Група II Group II	2.52	2.68	2.80	2.36
Група III Group III	2.36	2.45	2.50	2.08

лазни углови налазе од 36° до 45°. Код треће (контролне) групе, код највећег броја ушију излазни угао се налази од 26° до 35°.

ДИСКУСИЈА

У нашим испитивањима индустријских радника који су били изложени прекомерној буци у различитом временском трајању дошли смо до закључка да је степен оштећења слуха највећи код радника прве групе. Анализом наших резултата смо нашли да код 90,75% радника постоји оштећење слуха настало као последица хроничне акустичке трауме (буке), а да је код 9,25% радника слух у границама нормале иако су радили под истим условима.

Тимпанометријским испитивањем смо нашли да је комплијанса повећана код прве и друге групе радника у односу на трећу (контролну) групу.

Сматрамо да ова разлика у количини пропуштене звучне енергије према унутрашњем уву говори о индивидуалној преосетљивости на штетно дејство буке.

Анализом параметара акустичког рефлекса нашли смо да је потребна јачина звука за изазивање стапедијалног рефлекса већа код прве и друге групе у односу на контролну групу. Сматрамо да је то последица смањења метаболичких процеса који настају због недостатка кисеоника. Код особа изложених прекомерном дејству буке, а који су осетљиви на њено штетно дејство смањена је излазна енергија из рецепторних ћелија и као таква није довољна, по нашем мишљењу, да изазове надражај слушног нерва. Повећање звучне енергије потребне за пренос надражаја на акустички нерв постиже се повећањем интензитета самог стимулуса, што онда доводи до повећања самог прага слуха.

Амплитуда акустичког рефлекса је у зависности од временаведеног у буци, па је највећа код радника прве групе.

Кривуље акустичког рефлекса се разликују по изгледу код радника све три испитиване групе, што се објективно показује и разликама у величини улазних и излазних углова испитиваних радника.

Вршећи код свих радника обе методе импеданцметрије, тимпанометрију и акустички рефлекс, утврдили смо да је за могућност слуха важан не само праг слуха исказан на аудиометријској кривуљи по

појединим фреквенцијама, већ и праг непријатности и бола на већем интензитету, што показује и појава акустичког рефлекса.

Уколико је слушно поље између прага слуха и прага рефлекса уже, могућности слушне перцепције су мање услед појаве рекрутмана. У том смислу говори и пораст амплитуде акустичког рефлекса, као и његова заморљивост. Све ово иде у прилог доприносу који акустички рефлекс може дати дијагностици слушног оштећења услед буке и примени одговарајућих мера.

ЗАКЉУЧАК

Борба против штетног дејства буке захтева сложен поступак у коме ниједна метода сама по себи није довољна за сагледавање проблема. У том смислу смо као допунску методу досадашњим процедурама увели систематско испитивање акустичког рефлекса, објективне методе која је лако изводљива.

Нарочити допринос истраживању даје одређивање горње границе слушног поља на вредностима блиским осећају непријатности због повећаног интензитета звука, када се јављају праг акустичког рефлекса, промена његових параметара и замор. Ова истраживања су од посебног значаја за испитивање сужења слушног поља услед оштећења слуха буком, а самим тим и могућности комуникације помоћу слуха и говора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Borg E, Nilsson R, Liden G. Fatigue and recovery of the human acoustic reflex in industrial noise. Journal of the Accoustical Society of America 1979, 65, 846-848.
2. Toppilu E, Pukko I, Stark J. House induced hearing loss. Scandinavian Audiology, 2001; 30:236-244.
3. Anderson H, Barr and Wedenberg. E. The Early detectio of acoustic tumors by the stapedius reflex test. In: Ciba Foundation Symposium Sensoneural Hearing Loss London. Churchill 1970, p. 275.
4. Borg E, Moller AR. Effects of central depressants on the acoustic middle ear reflex in rabbits. Acta Physiologic Scandinavica 1975, 94, 327-338.
5. Dupesland G. Middle Ear Muscle Reflex Elicited by Accoustic and non Accoustic stimulation. Acta Otolaringol.Suppl. 1964, 188:287.
6. Jerger J, Jerger S. Accoustic Reflex decay: 10-second or 5-second criterion Ear and Hearing 4, 1973, 70-71(L).

7. Pilz PK, Ostwald J, Kreiter A, Schnizer HU. Effects of the middle ear reflex on sound transmission to the inner ear of rat. *Hear – Res* 1997, 105 (1-2), 171-182.
8. Zakrisson JE, Borg E, Liden G, Nilsson R. Stapedius Reflex in industrial noise: Fatiguability and role for temporary threshold shift (TTS). *Scandinavian Audiology Supplement* 1980, 12, 326-334.
9. Simonović M. Auditory Deprivation and Related Impedance Changes during Otitis media. A. Multidisciplinary Research Proceedings of 19th International Congress of Audiology, Jerusalem 1988, 66.
10. Živić Đ. Uloga impedancmetrije u prevenciji i dijagnostici slušnog zamora i oštećenja sluha bukom. Doktorska disertacija, Beograd 1975.
11. Živić Lj. Promene u kvalitetima stapedijalnog refleksa pod dejstvom buke. Doktorska disertacija, Beograd 2000.
12. Živić Đ, Živić Lj. Buka, slušni zamor i impedancmetrija. Medicinski fakultet Kragujevac, 2001.
13. Borg E, Nilsson R. Acoustic Reflex in Industrial Noise. *Acoustic Reflex* 1974, 413-437.
14. Simonović M. Auditivni efekti buke u medicini rada II. Vidaković A. KCS Institut za medicinu rada, Udruženje za medicinu rada, Beograd 1997, 593-602.

CHANGES OF ACOUSTIC REFLEX PARAMETERS DUE TO EFFECT OF NOISE

Ljubica ŽIVIĆ, Đorđe ŽIVIĆ

ORL Department of KHC „Kragujevac”, Kragujevac

ABSTRACT

Acoustic, stapedial reflex represents a response of the m. stapedius to a sonic excitation of supra speech intensity. It is the constitutive part of impedancmetric investigations, it is performed on the same apparatus after tympanometry, and it is the inseparable part in representation of impedancmetric findings. Until now, the most frequently monitored parameters of acoustic reflex of clinical importance are: threshold, amplitude, output and input angle of the reflex curve.

The aim of this work was to performed detailed analysis of mentioned parameters in workers exposed to extensive action of industrial noise of known physical characteristics (of different durations) and to establish which changes occurred in these workers, to what extent and under which conditions. Investigations included 173 industrial workers (346 ears), which work in working unit „Forge”, where during the working process noise is produced which is above permissible limits and of the unfavorable frequency content. Workers were divided into two groups. The first group consisted of workers who were spending the whole working time in the workroom with noise above permissible limits, the second group consisted of workers who were spending 3 hours of the working time in that workroom, while the control group consisted of workers who were spending the whole working time in that workroom but they did not have any hearing impairment. Workers of the first and the second group had the hearing impairment, which occurred exclusively as a consequence of chronic acoustic trauma. For all the workers the anamnesis was taken, as well

as ORL status and audiometric and impedancmetric investigations were performed, namely the tympanometry and acoustic reflex.

Results have shown that the acoustic reflex threshold at 500 Hz and at 1000 Hz for the first group (95.10 dB) was increased with respect to the reflex threshold of the second and the control group (84 dB). At higher frequencies of 2000 Hz and 4000 Hz an increase of the reflex threshold was found for the first and the second group (96 dB) with respect to the control group (87 dB). The amplitude of acoustic reflex was increased, at frequencies 500 Hz and 1000 Hz (3.38), with respect to the second group (2.78) and the control group (2.36), and at higher frequencies, this increase is more prominent. The input angle of the reflex curve was, for the first and the second group, within limits 41° to 50°, and for the control group was from 31° to 50°. The output angle was, at majority of ears of the first and the second group, from 26° to 35°, and for the control group it was from 16° to 35°.

Acoustic reflex, as the noninvasive method, short term one, objective and simple for application, does not require collaboration of workers, what provides for objectivity of obtained results and what caused that wrongful estimations, impressions and subjective reactions of workers were avoided.

Key words: acoustic reflex, noise.

Ljubica ŽIVIĆ
Branka Radičevića 20/3, 34000 Kragujevac
Tel: 034 370 889

ПОРЕМЕЋАЈ ФУНКЦИЈЕ НАДБУБРЕГА У СИНДРОМУ ХРОНИЧНОГ ЗАМОРА

Милош ЖАРКОВИЋ¹, Милорад ПАВЛОВИЋ², Ана ПОКРАЈАЦ-СИМЕУНОВИЋ¹,
Јасмина ЂИРИЋ¹, Биљана БЕЛЕСЛИН¹, Зорана ПЕНЕЗИЋ¹, Сања ОГЊАНОВИЋ¹,
Славица САВИЋ¹, Јасмина ПОЛУГА², Божо ТРБОЈЕВИЋ¹, Милка ДРЕЗГИЋ¹

1. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Синдром хроничног замора (СХЗ) се дефинише удруженошћу дуготрајног замора са више соматских симптома. Циљ нашег истраживања је био да проучимо одговор кортизола на стимулацију малим дозама (1 µg) АСТН, користећи претходно проверену методологију. Одговор кортизола код оболелих од СХЗ упоредили смо са одговором код здравих и код пацијената са супресијом хипоталамо-хипофизно-адrenalне осовине због дуготрајне употребе кортикостероида. Контролна група (К) се састојала од 39 испитаника, група са инсуфицијенцијом надбубрега (ИН) од 22 испитаника, а СХЗ група од девет испитаника. Пораст кортизола током АСТН теста (дефинисан као разлика концентрација у датом и нултом минути) у 15. и 30. минути био је значајно већи у К групи него у остале две групе, између којих није било разлике. Ни у другим испитиваним параметрима није било разлике између групе са СХЗ и ИН. Међутим, постоји јасна хетерогеност одговора кортизола у СХЗ групи јер је од девет испитаника пет имало одговор сличан К групи, док су четири имала одговор сличан ИН групи. Очито је да у СХЗ постоји хетерогеност у одговору коре надбубрега на стимулацију са АСТН и да једна група болесника са СХЗ има снижену осетљивост коре на стимулацију са АСТН, каква се виђа и у секундарној инсуфицијенцији надбубрега.

Кључне речи: синдром хроничног замора, инсуфицијенција коре надбубрега, АСТН тест.

УВОД

Синдром хроничног замора (СХЗ) је дефинисан на основу удружености дуготрајног замора са четири или више симптома наведених у табели 1 у најкраћем трајању од шест месеци, а у одсуству других соматских или озбиљних психијатријских болести [1]. Међутим, ова дефиниција само омогућава клиничку дијагностику болести, али не говори ништа ни о етиологији, ни о патогенези болести.

Сличност знакова СХЗ и знакова инсуфицијенције коре надбубрега навела је истраживаче на испитивање хипоталамо-хипофизно-адrenalне осовине (ХХА). Прве студије су показале постојање умереног недостатка глукокортикоида, вероватно централног порекла [2]. У даљим истраживањима показано је да је снижен одговор АСТН на стимулацију вазопресином [3]. Одговор АСТН на стимулацију са CRH био је или смањен, или неизмењен [2, 4-6]. Међутим, резултати испитивања одговора ко-

ре надбубрега на стимулацију са АСТН нису били једнозначни. Неки аутори су нашли да је снижен максималан одговор, док су други нашли нормалан одговор кортизола и DHEA код пацијената са СХЗ [7-10]. Скот (Scott) и сарадници [10] су нашли да је пораст кортизола значајно мањи код оболелих од СХЗ. Ова група истраживача је код неких пацијената нашла и значајно смањене величине надбубрега [11]. Овакви разнолики и неконзистентни резултати могу да се објасне и хетерогеношћу популације јер је СХЗ болест изазвана вишеструким узроцима, али и методолошким разликама између студија.

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања био је да проучимо одговор кортизола на стимулацију малим дозама (1 µg) АСТН, користећи претходно проверену методологију [12]. Одговор кортизола код оболелих од СХЗ

ТАБЕЛА 1. CDC критеријуми за дијагнозу СХЗ.
TABLE 1. CDA Chronic fatigue syndrome diagnostic criteria.

ДУГОТРАЈНИ ЗАМОР УДРУЖЕН СА ЧЕТИРИ ИЛИ ВИШЕ СЛЕДЕЋИХ СИМПТОМА	PROLONGED FATIGUE ACCOMPANIED WITH FOUR OR MORE OF THE FOLLOWING SYMPTOMS
1. Поремећај памћења или концентрације	1. Impaired memory or concentration
2. Бол у грлу	2. Sore throat
3. Осетљивост цервикалних или аксиларних лимфних жлезда	3. Tender cervical or axillary lymph nodes
4. Бол у мишићима	4. Muscle pain
5. Бол у више зглобова	5. Multi-joint pain
6. Новонастале главобоље	6. New headaches
7. Осећај умора после спавања	7. Unrefreshing sleep
8. Дуготрајни замор после напора	8. Post exertion malaise

ТАБЕЛА 2. Карактеристике испитиваних субјеката и одговора кортизола на АСТН.
TABLE 2. Characteristics of the studied subjects and their cortisol response to ACTH.

	КОНТРОЛЕ CONTROL	ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА НАДБУБРЕГА ADRENAL INSUFFICIENCY	СХЗ CFS
Старост (године) Age (years)	37.8±2.2	43.4±2.6	35.0±1.8
Тежина (kg) Weight (kg)	69.5±2.5	72.8±2.7	60.3±3.5
Доза (ng/kg) Dose (ng/kg)	15.2±0.6	14.2±0.6	17.1±1.1
Доза (ng/m²) Dose (ng/m²)	570±13	559±11	604±23
Нестимулисани кортизол (nmol/l) Baseline cortisol (nmol/l)	410±24	368±52	441±65
Пораст у 15. минути (nmol/l) Increment at 15 min (nmol/l)	223±20	52±8*	97±27*
Пораст у 30. минути (nmol/l) Increment at 30 min (nmol/l)	281±26	115±23*	139±44*
Пораст у 60. минути (nmol/l) Increment at 60 min (nmol/l)	206±31	126±33	115±36
Максималан пораст (nmol/l) Maximal increment (nmol/l)	314±27	175±28*	205±37

* $p<0,05$ у поређењу са контролом; * $p<0.05$ comparing to control

упоредили смо са одговором код здравих и код пацијената са супресијом ХХА осовине због дуготрајне употребе кортикостероида.

МЕТОД РАДА

Одговор кортизола анализиран је у три групе испитаника: контролној (К), са инсуфицијенцијом коре надбубрега (ИН) и групи оболелих од СХЗ. Контролна група се састојала од 39 испитаника, ИН од 22 испитаника а СХЗ група од девет испитаника. Подаци о испитаницима дати су у табели 2.

Критеријуми за избор испитаника за К групу били су: да у анамнези нема података о замарању, да нема података о хроничним болестима ни о психијатријским болестима, као и о употреби алкохола или недозвољених супстанци, да током претходног месеца нису боловали нити користили лекове, да током претходне две недеље није било промене дневног ритма (спавање – будно стање), да су физикални преглед и лабораторијска испитивања функције јетре и бубрега били у границама нормале, да није било знакова запаљења, инфекције и анемије.

Испитаници у ИН групи су лечени кортикостероидима због Грејвсове (Graves) офталмопатије. Пре и током терапије тиреоидна функција код ових болесника била је нормална. Лечење је трајало шест месеци и састојало се од шест терапијских циклуса. Сваки циклус је почињао са два дана интравенске примене 500 mg метилпреднизолона, а настављао се са пероралном применом преднизона, почевши са 40 mg и смањујући дозу за по 10 mg недељно. АСТН

тест рађен је трећег или четвртог дана по прекиду последњег циклуса кортикостероидне терапије.

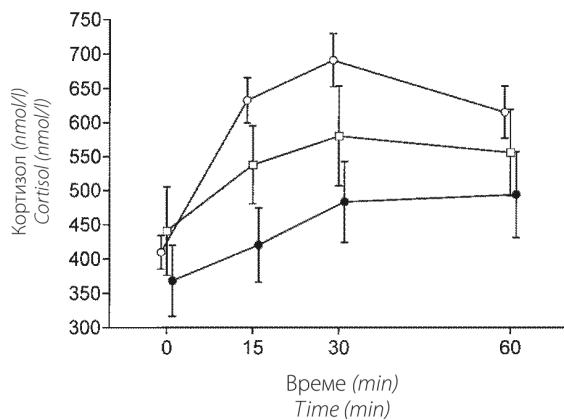
СХЗ је дијагностикован на основу критеријума Centers for Disease Control and Prevention из Атланте, у држави Џорџија (САД) [1]. Сви оболели су били детаљно испитивани да би се искључили органски узроци њиховог замора. Испитаници из ове групе такође нису узимали лекове у периоду од месец дана пре извођења тестова.

Нискодозни АСТН тест започињао је у осам часова интравенском инјекцијом 1 µg АСТН (Галеника, Београд). Узорци крви за одређивање кортизола узимани су у нултом, 15, 30. и 60. минути. Кортизол је одређиван применом радиоимуноесеја (Kort RIA-CT, INEP, Земун). Коефицијент варијације унутар прибора је 5,8%, а између два прибора 6,5%.

Подаци су представљени као средња вредност ± стандардна грешка (SE). За статистичку анализу коришћен је ANOVA тест са Games-Howell post-hoc тестом за утврђивање разлика између група. Статистичка сигнификантност била је на нивоу од 0,05 за грешку.

РЕЗУЛТАТИ

Доза АСТН израчуната на килограм телесне тежине или на квадратни метар телесне површине није се значајно разликовала између група. Такође се ни нестимулисана концентрација кортизола није разликовала између група. Међутим, концентрација кортизола после 15. и после 30. минута теста била је значајно нижа у ИН групи него у К групи. Концентрација кортизола у СХЗ групи била је мања него у К



ГРАФИКОН 1. Концентрација кортизола током АСТН теста. Подаци су представљени као средња вредност $\pm$ SE. Контролна група представљена је светлим круговима, група са инсуфицијенцијом надбубрега тамним круговима, а група са CX3 светлим квадратима.

GRAPH 1. Blood cortisol concentration during ACTH test. Data are presented as mean $\pm$ SE. Control subjects are presents as open circles, adrenal insufficiency subjects as close circles, and CFS subjects as open rectangles.

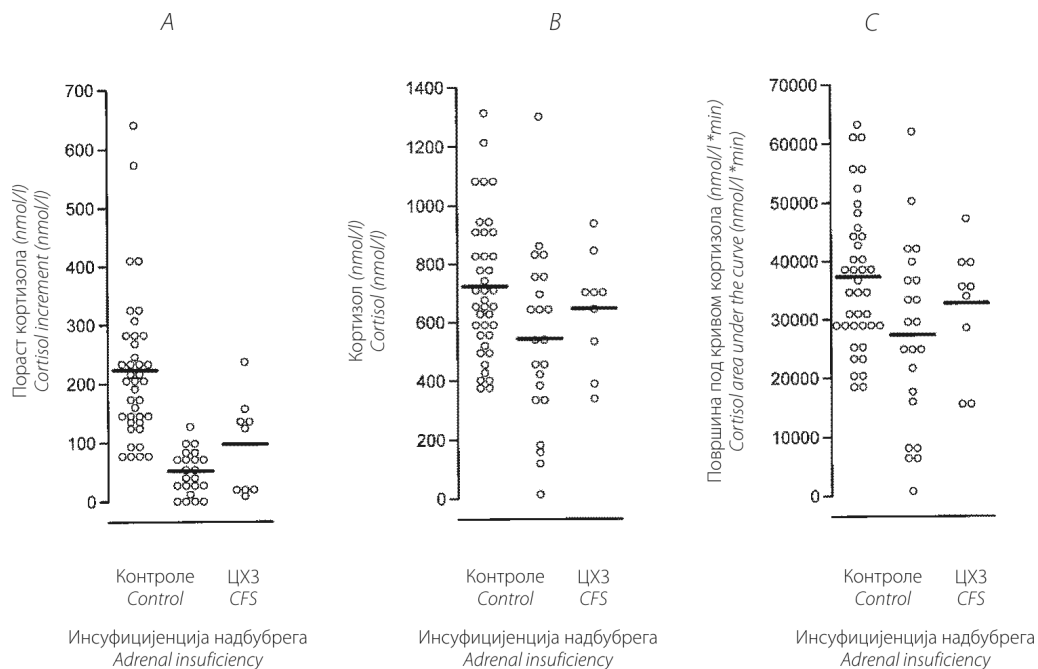
групи и већа него у ИН групи. Ипак, разлика у концентрацији кортизола између CX3 групе и друге две групе није достигла статистичку значајност (Графикон 1). Међутим, пораст кортизола (дефинисан као разлика концентрација у датом и нултом минуту) у 15. и 30. минуту био је значајно већи у К групи него у остале две групе, између којих није било разлике. Насупрот томе, максималан пораст кортизола се ни-

је разликовао између CX3 и осталих група, мада је ИН група имала значајно ниже вредности у односу на К групу. Максимална концентрација кортизола и површина испод криве одговора кортизола биле су значајно ниже у ИН групи у поређењу са К групом. Међутим, ни у овим параметрима није било разлике између CX3 групе и друге две групе (Графикон 2).

ДИСКУСИЈА

На основу наших резултата може да се закључи да код болесника са CX3 постоји поремећај одговора надбубрега на стимулацију са АСТН. Осим тога, изгледа да постоје две подгрупе болесника – једна са нормалним одговором кортизола на стимулацију, а друга са сниженим одговором, који је сличан одговору у секундарној инсуфицијенцији коре надбубрега.

У неколико претходних студија анализиран је одговор кортизола на АСТН стимулацију. Хадсон (Hudson) и Клир (Cleare) [7] су анализирали одговор кортизола на стимулацију са $1 \mu\text{g}$ АСТН код здравих и оболелих од CX3. Они су упоредили максималну концентрацију, максималан пораст и површину испод криве одговора кортизола. Ни у једном од испитиваних параметара није било разлике између група. Аутори су приметили да је одговор кортизола у CX3 групи релативно низак. Насупрот њима, Скот и сарадници [10] су приметили да је пораст кортизола у 30. минуту значајно мањи у CX3 групи него у кон-



ГРАФИКОН 2. Параметри одговора кортизола на АСТН тест. Панел A: пораст кортизола у 15. минуту; панел B: максимални пораст кортизола; панел C: површина под кривом одговора кортизола. Хоризонталне линије представљају средњу вредност групе.

GRAPH 2. Parameters of cortisol response to ACTH. Pane A: cortisol increment at 15 minutes; pane B: maximal cortisol response; pane C: area under the cortisol response curve. Horizontal bar represents group mean.

троли. Узимајући у обзир податке које смо добили у нашем истраживању, може да се закључи да су разлике између претходних истраживања проузроковане методолошким разлозима. Ми смо показали да је пораст кортизола у 15. и 30. минути значајно нижи у СХЗ групи него у К групи. Максимална концентрација, максимални пораст и површина под кривом одговора кортизола није се разликовала између К и СХЗ група. Ово је у сагласности са нашим ранијим резултатима, где смо доказали да је најбољи дијагностички параметар у оквиру нискодозног АСТН теста пораст кортизола у 15. минути [12]. Између СХЗ и ИН група није било значајне разлике ни у једном од анализираних параметара, иако је ИН група у односу на К групу имала значајно ниже вредности концентрација у 15. и 30. минути максималне концентрације, максималног пораста и површине испод криве одговора кортизола. Ови подаци указују на снижену осетљивост коре надбубрега на стимулацију са АСТН. Постоји јасна хетерогеност одговора кортизола у СХЗ групи јер је од девет испитаника пет имало одговор сличан К групи, док су четири имала одговор сличан ИН групи. Нажалост, нисмо успели да одредимо која би карактеристика испитаника могла да указује на тип одговора. Слична хетерогеност одговора примећена је и у неким претходним истраживањима [7, 10]. Ова хетерогеност у одговору кортизола на АСТН стимулацију није последица проблема са репродуцибилношћу теста, јер је одговор ИН групе хомоген, посебно пораст кортизола у 15. минути. И друге студије су показале добру репродуцибилност овог теста [13, 14]. На основу ових података може да се закључи да је хетерогеност у одговору кортизола на АСТН код оболелих од СХЗ узрокована или самим карактеристикама и током СХЗ, или неким неидентификованим карактеристикама самих испитаника. Стога би и ово могао да буде узрок различитих резултата који су добијени у претходним истраживањима.

ЗАКЉУЧАК

На основу нашег истраживања и изнетих података можемо да закључимо да оболели од СХЗ представљају хетерогену групу када је у питању функција ХХА осовине. У једној групи оболелих одговор коре надбубрега на стимулацију са АСТН је очуван, док је у другој групи овај одговор снижен и има ка-

рактеристике одговора у инсуфицијенцији коре надбубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121(12):953-959.
2. Demitrack MA, Dale JK, Straus SE, Laue L, Listwak SJ, Kruesi MJ, Chrousos GP, Gold PW. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(6):1224-1234.
3. Altemus M, Dale JK, Michelson D, Demitrack MA, Gold PW, Straus SE. Abnormalities in response to vasopressin infusion in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 26(2):175-188.
4. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97(6):450-457.
5. Kavelaars A, Kuis W, Knook L, Sinnema G, Heijnen CJ. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2):692-696.
6. Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, O'Keane V. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8):3545-3554.
7. Hudson M, Cleare AJ. The 1-microg short Synacthen test in chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(5): 625-630.
8. Scott LV, Svec F, Dinan T. A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psychiatry Res* 2000;97(1): 21-28.
9. De Becker P, De Meirleir K, Joos E, Campine I, Van Steenberge E, Smits J, Velkeniers B. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm Metab Res* 1999; 31(1):18-21.
10. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. The low dose ACTH test in chronic fatigue syndrome and in health. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(6):733-737.
11. Scott LV, Teh J, Reznick R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24(7):759-768.
12. Žarković M, Ćirić J, Stojanović M, Penezić Z, Trbojević B, Drezgić M, Nešović M. Optimizing the diagnostic criteria for standard (250-microg) and low dose (1-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9):3170-3173.
13. Dickstein G, Spigel D, Arad E, Shechner C. One microgram is the lowest ACTH dose to cause a maximal cortisol response. There is no diurnal variation of cortisol response to submaximal ACTH stimulation. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(2):172-175.
14. Park YJ, Park KS, Kim JH, Shin CS, Kim SY, Lee HK. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with the low dose (1 microg) of ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(2): 153-158.

ADRENAL CORTEX FUNCTION IMPAIRMENT IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME

Miloš ŽARKOVIĆ¹, Milorad PAVLOVIĆ², Ana POKRAJAC-SIMEUNOVIĆ¹, Jasmina ĆIRIĆ¹, Biljana BELESIN¹, Zorana PENEZIĆ¹, Sanja OGNJANOVIĆ¹, Slavica SAVIĆ¹, Jasmina POLUGA², Božo TRBOJEVIĆ¹, Milka DREZGIĆ¹

1. Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

2. Institute of Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS) is defined as constellation of the prolonged fatigue and several somatic symptoms, in the absence of organic or severe psychiatric disease. However, this is an operational definition and conclusive biomedical explanation remains elusive.

Similarities between the signs and symptoms of CFS and adrenal insufficiency prompted the research of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) derangement in the pathogenesis of the CFS. Early studies showed mild glucocorticoid deficiency, probably of central origin that was compensated by enhanced adrenal sensitivity to ACTH. Further studies showed reduced ACTH response to vasopressin infusion. The response to CRH was either blunted or unchanged. Cortisol response to insulin induced hypoglycaemia was same as in the control subjects while ACTH response was reported to be same or enhanced. However, results of direct stimulation of the adrenal cortex using ACTH were conflicting. Cortisol and DHEA responses were found to be the same or reduced compared to control subjects. Scott et al found that maximal cortisol increment from baseline is significantly lower in CFS subjects.

The same group also found small adrenal glands in some CFS subjects. These varied and inconsistent results could be explained by the heterogeneous study population due to multifactorial causes of the disease and by methodological differences.

The aim of our study was to assess cortisol response to low dose (1 µg) ACTH using previously validated methodology. We compared cortisol response in the CFS subjects with the response in control and in subjects with suppressed HPA axis due to prolonged corticosteroid use.

Cortisol responses were analysed in three subject groups: control (C), secondary adrenal insufficiency (AI), and in CFS. The C group consisted of 39 subjects, AI group of 22, and CFS group of nine subjects. Subject data are presented in table 1.

Low dose ACTH test was started at 0800 h with the iv injection of 1 µg ACTH (Galenika, Belgrade, Serbia). Blood samples for cortisol determination were taken from the iv cannula at 0, 15, 30, and 60 min.

Data are presented as mean±standard error (SE). Statistical analysis was done using ANOVA with the Games-Howell post-hoc test to determine group differences.

ACTH dose per kg or per square meter of body surface was not different between the groups. Baseline cortisol was not different between the groups. However, cortisol concentrations after 15 and 30 minutes were significantly higher in the C group than in the AI group. Cortisol concentration in the CFS group was not significantly different from any other group (Graph 1). Cortisol increment at 15 and 30 minutes from basal value was significantly higher in C group than in other two

groups. However, there was no significant difference in cortisol increment between the AI and CFS groups at any time of the test. On the contrary, maximal cortisol increment was not different between CFS and other two groups, although it was significantly higher in C group than in the AI group. Maximal cortisol response to the ACTH stimulation and area under the cortisol response curve was significantly larger in C group compared to AI group, but there was no difference between CFS and other two groups.

Several previous studies assessed cortisol response to ACTH stimulation. Hudson and Cleare analysed cortisol response to 1 µg ACTH in CFS and control subjects. They compared maximum cortisol attained during the test, maximum cortisol increment, and area under the cortisol response curve. There was no difference between the groups in any of the analysed parameters. However, authors commented that responses were generally low. On the contrary Scott et al found that cortisol increment at 30 min is significantly lower in the CFS than in the control group. Taking into account our data it seems that the differences found in previous studies papers are caused by the methodological differences. We have shown that cortisol increment at 15 and 30 min is significantly lower in CFS group than in C group. Nevertheless, maximum cortisol attained during the test, maximum cortisol increment, and area under the cortisol response curve were not different between the C and CFS groups. This is in agreement with our previous findings that cortisol increment at 15 minutes has the best diagnostic value of all parameters obtained during of low dose ACTH test. However, there was no difference between CFS and AI group in any of the parameters, although AI group had significantly lower cortisol concentrations at 15 and 30 minutes, maximal cortisol response, area under the cortisol curve, maximal cortisol increment, and maximal cortisol change velocity than C group. Consequently, reduced adrenal responsiveness to ACTH exists in CFS.

In conclusion, we find that regarding the adrenal response to ACTH stimulation CFS subjects present heterogeneous group. In some subjects cortisol response is preserved, while in the others it is similar to one found in secondary adrenal insufficiency.

Key words: chronic fatigue syndrome, adrenal cortex insufficiency, ACTH test.

Miloš ŽARKOVIĆ

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

Dr Subotića 13, 11000 Beograd

Tel: 011 361 63 17

Faks: 011 685 357

E-mail: mzarkov@eunet.yu

АНАТОМСКЕ СЕГМЕНТНЕ РЕСЕКЦИЈЕ ЈЕТРЕ У ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ КОЛОРЕКТАЛНИХ МЕТАСТАТСКИХ ЛЕЗИЈА

Александар Р. КАРАМАРКОВИЋ¹, Бранислав СТЕФАНОВИЋ¹, Владимир Р. ЂУКИЋ¹,
Војин МИХАИЛОВИЋ¹, Нада ПОПОВИЋ²

1. Центар за ургентну хирургију, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за анестезију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Секундарни метастатски депозити колоректалног карцинома у јетри представљају значајан проблем и велики изазов у хируршкој пракси. Аутори приказују резултате хируршког лечења приступом анатомских сегментних ресекција јетре. Укупно је ресецирано 106 метастатских промена код 42 пацијента. Учињене су следеће сегментне ресекције јетре: 12 моносегментектомија (S2-S8), четири бисегментектомије (S4b, S5 и S5, S6), шест секторектомија (десни постериорни сектор, леви парамедијални, леви латерални), три полисегментектомије (S4b, S5, S6), осам билатералних секционектомија (S2, S3 и S6, S7) и у девет случајева мултипле сегментектомије. Код четири пацијента са иницијално нересектабилним лезијама пласиран је интраартеријски порт (*Implantofix*®) кроз а. гастродуоденалис, ради локорегионалне хемиотерапије (*HAI*), након чега је постигнут „*downstaging*” и накнадно учињена успешна ресекција. Просечан интраоперативни губитак крви износио је 330 ± 160 ml (150-1100 ml). Трансфузија је примењена у 69% случајева. Постоперативни морталитет износио је 0%. Забележена је стопа специфичних постоперативних компликација (билијарна фистула, апсцесна колекција) од 9,52%. Стопа рекурентних хепатичних метастатских промена током периода праћења (2-44 месеца) износила је 19,1% (осам пацијената), због чега је код два пацијента учињена ре-ресекција. Укупна трогодишња стопа преживљавања (*Kaplan-Meier*) износи 38,9%. Солитарне лезије ($p=0,031$), као и унилобарна локализација (*H1* стадијум) ($p=0,014$) значајно корелирају са стопом преживљавања.

Кључне речи: метастазе, јетра, сегментне ресекције јетре.

УВОД

Колоректалне метастатске лезије јетре представљају честу појаву, али уједно и велики изазов у хирургији. Бројне студије потврђују да метастазе у јетри представљају важан детерминишући фактор у прогнози основног обољења [1, 2]. У Сједињеним Америчким Државама се годишње региструје око 160.000 нових случајева колоректалног карцинома и 60.000 смртних исхода због ове болести [3, 4]. Отприлике половина ових пацијената умире због последица настанка и развоја метастатских лезија у јетри [5]. Секундарни депозити у јетри присутни су у време постављања дијагнозе примарне колоректалне неоплазме у око 20% случајева, при чему је код половине од њих јетра једини орган који је захваћен метастатским променама [4]. У одсуству лечења метастатске болести прогноза је веома лоша. Анатомске ресекције јетре представљају најбољу куративну терапијску опцију у третману колоректалних секундарних депозита и уједно пружају једину могућност за излечење [1]. Прву ресекцију јетре због колоректалне метастазе урадио је Кател (*Catell*) 1940. године. Данас, захваљујући познавању функционалне и „реалне” анатомије јетре (интраоперативни ултразвук), као и напретку хируршке технике у хепатичној хирургији, али и развоју интензивне неге и хемотерапеутских супстанци, значај хируршког начина лечења перманентно расте. Око трећине пацијената лечених оперативном, ресекцијом јетре, због колоректалних метастаза, могу да очекују петогодишње преживљавање [6-9]. Али, упркос порасту агресивности хируршке опције, мали је проценат болесника (10-15%) који се третирају на овај на-

чин [2, 7, 10]. У Немачкој и САД свега 20-40% од свих операбилних случајева хепатичних метастаза колоректалног карцинома бивају хируршки лечени [1, 6].

ЦИЉ РАДА

Намера аутора је да се овим радом истакну могућности и значај хируршког лечења метастаза колоректалног карцинома у јетри, а посебно приступа анатомских сегментно оријентисаних ресекција јетре.

МЕТОД РАДА

Овом проспективном студијом обухваћена су 42 пацијента са колоректалним метастазама у јетри, који су лечени хируршки приступом анатомских сегментно оријентисаних ресекција јетре у Центру за ургентну хирургију Клиничког центра Србије у Београду од марта 1999. до децембра 2002. године.

РЕЗУЛТАТИ

Почев од марта 1999. до краја 2002. године, због метастатских депозита колоректалног карцинома у јетри, хируршки су лечена 42 пацијента приступом анатомски оријентисаних сегментних ресекција јетре. Просечна старост пацијената износила је 64,4 године (27-74). Дистрибуција оперисаних према полу одговара односу 2:1 у корист мушкараца. Укупно је ресецирано 106 метастатских промена.

ТАБЕЛА 1. Карактеристике колоректалних метастатских лезија.

TABLE 1. Characteristics of colorectal metastatic lesions.

ПАРАМЕТАР	ПАЦИЈЕНТИ (број) PATIENTS (number)	PARAMETER
Број метастаза		Number of metastases
солитарне	14	solitary
мултипле	28	multiple
2 – 4	22	2 – 4
5	6	5
Дистрибуција метастаза		Distribution of metastases
унилатералне	21	unilateral
билатералне	21	bilateral
Величина метастаза		Size of metastases
<5 cm	35	<5 cm
5 cm	7	5 cm
Време дијагностиковања		Time of diagnosis
синхроне	8	synchronous
метахроне	34	metachronous
Примарни тумор		Primary site of tumor
карцином колона	24	colon cancer
карцином ректума	18	rectal cancer
Стадијум по Дјуксу (Dukes)		Dukes system
Dukes B	10	Dukes B
Dukes C	24	Dukes C
Dukes D	8	Dukes D

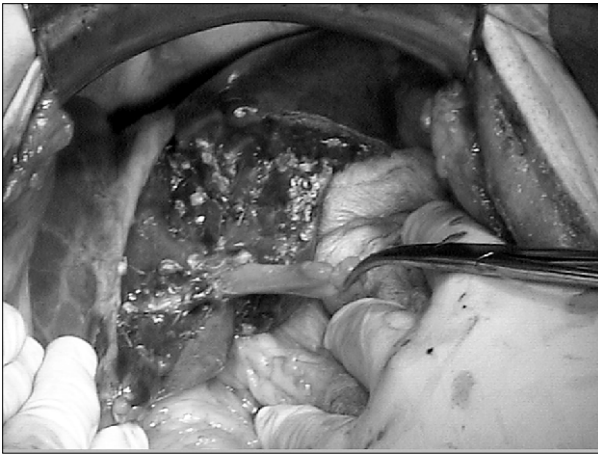
Доминирају мултипле метастатске лезије (28 пацијената) са подједнаком дистрибуцијом у смислу унилобарне и билобарне локализације (Табела 1). Највећи број ресецираних метастатских промена код једног пацијента износио је осам. У погледу величине метастаза, код 35 пацијената дијаметар није прелазио 5 cm. У 24 случаја метастазе воде порекло од карцинома колона, док је у 18 случајева ректум примарно исходиште. Према Дјуксовој (Dukes) категоризацији, највећи део примарних тумора припада стадијуму C (Табела 1). Код осам пацијената детектоване су синхроне метастатске лезије, док се код осталих (34) радило о метахроним променама.

ТАБЕЛА 2. Сегментне ресекције јетре у лечењу колоректалних метастатских лезија.

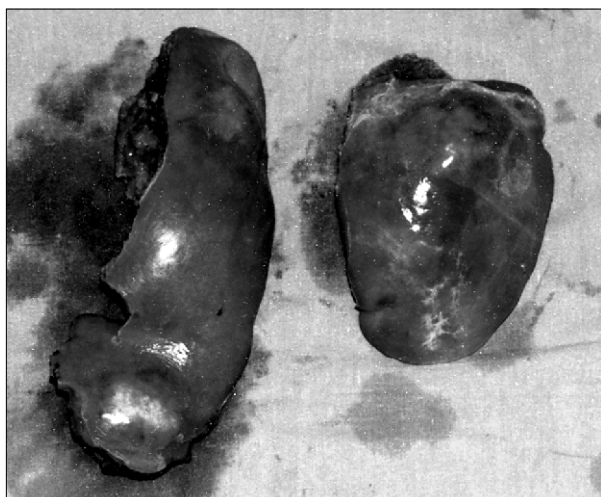
TABLE 2. Segmental liver resections in the treatment of colorectal metastatic lesions.

ПРОЦЕДУРА PROCEDURE	БРОЈ NUMBER
моносегментектомије monosegmentectomies	(S2-S8) 12
бисегментектомије bisegmentectomies	(S4b, S5; S5, S6) 4
полисегментектомије polysegmentectomies	(S4b, S5, S6) 3
мултипле сегментектомије multiple segmentectomies	(S2-S8) 9
секторектомије sectorectomies	(S2, S3; S4; S6, S7) 6
секционектомије обостране sectionectomies bilateral	(S2, S3; S6, S7) 8

У хируршком лечењу (Табела 2) примењене су следеће сегментне ресекције јетре: 12 моносегментектомија (S2-S8) (Слика 1), четири бисегментектомије (S4b, S5 и S5, S6), шест секторектомија (десни постериорни сектор, леви парамедијални, леви латерални), три полисегментектомије (S4b, S5, S6), осам билатералних секционектомија (S2, S3 и S6, S7) (Слика 2) и у девет случајева мултипле сегментектомије (мозаик ресекције S2-S8). Код четири пацијента ресекција је учињена након постигнутог „даунстејџинга” (downstaging) – нижег стадијума – после примене локорегионалне хемиотерапије (HAI) кроз интраартеријски порт (Implantofix®) пласиран кроз а. гастродуоденалис (Слика 3).



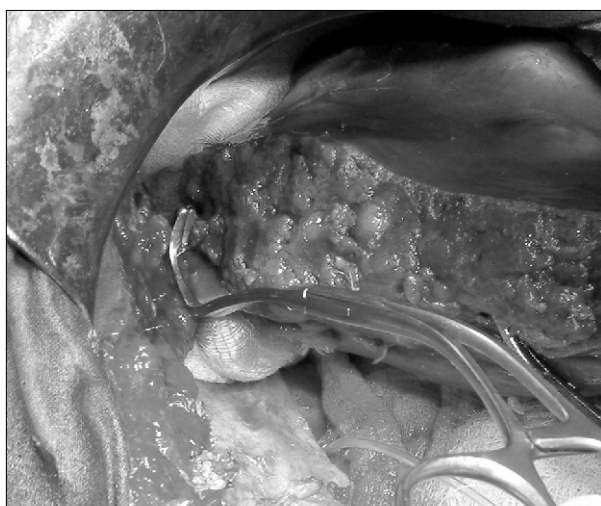
СЛИКА 1. Сегментектомија S3.
FIGURE 1. Segmentectomy S3.



СЛИКА 2. Билатерална секционектомија: ресецирани сегменти S2, S3 леве латералне секције и S6, S7 десне постериорне секције.
FIGURE 2. Bilateral sectionectomy: removed segments S2, S3 of the left lateral section and S6, S7 of the right posterior section.



СЛИКА 3. Интраартеријска хемоперфузија јетре: катетер пласиран у а. гастродуоденалис.
FIGURE 3. Hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy: catheter placed in the gastroduodenal artery.



СЛИКА 4. Паренхимска трансекција јетре са предњим трансхепатичним приступом на леву хепатичну вену.
FIGURE 4. Liver parenchymal transection with anterior approach on the left hepatic vein.

Оперативна техника

Најчешће је примењиван оперативни приступ у виду „Ј” лапаротомije, која уз примену стерналног екартера омогућава идеалну експозицију и десне и леве јетре. У идентификацији и зауздавању сегментних и секторских билиоваскуларних тријада коришћени су антериорни и постериорни интрахепатични приступ, као и интрахепатични приступ кроз Рувиеров (*Ruvierre*) сулкус за постериорне педикле. У трансекцији јетреног паренхима коришћена је краш техника фином Пиновом (*Pean*) хваталицом уз пажљиво збрињавање билиоваскуларних елемената (Слика 4). У случајевима када је коришћен Принглов (*Pringle*) маневар, претходно је извођен исхемични „preconditioning” (претприпрема) у трајању од 10 минута ради превенције оштећења јетреног паренхима типа исхемија – реперфузија. Ресекција јетре извођена је при сниженом ЦВП-у (0-5 cm H₂O). Просечан интраоперативни губитак крви износио је 330±160 ml (150-1100 ml). Трансфузија је примењена у 69% случајева.

Постоперативни морталитет током првих 30 постоперативних дана износио је 0%. Стопа специфичних постоперативних компликација (билијарна фистула, апсцесна колекција) достиже 9,52% (четири пацијента). Апсцесне компликације решене су перкутаном дренажом; постоперативних реинтервенција није било.

Присуство екстрахепатичних метастаза представљало је контраиндикацију за ресекцију јетре. Постоперативна адјувантна хемиотерапија је примењена у случајевима повећаног ризика за настанак рекурентних метастаза (величина метастаза 5 cm, неадекватна ресекциона маргина потврђена патохишолошким налазом), при чему је код два пацијента примењена локорегионална (HAI), а код шест пацијената системска хемиотерапија 5-флуороурацилом и леуковорином. Постоперативне контроле су обављене у тромесечном интервалу током 24 месеца, а потом на шест месеци ултразвучним прегледом, биохемијским налазима и налазима туморских маркера (CEA). Стопа рекурентних хепатичних метастатских промена током периода праћења (2-44 месеца) износила је 19,1% (осам пацијената), због чега је код два пацијента учињена ре-ресекција. Укупна трогодишња стопа преживљавања (*Kaplan-Meier*) износи 38,9%. Солитарне лезије ($p=0,031$), као и унилобарна локализација (H1 стадијум) ($p=0,014$) значајно корелирају са стопом преживљавања (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Секундарни метастатски депозити колоректалног карцинома у јетри представљају значајан проблем и велики изазов у хируршкој пракси. Такође, ове промене имају велики прогностички значај у лечењу основне болести [1, 6]. Нелечене, хепатичне метастазе имају веома лошу прогнозу. Пацијенти са би-

ТАБЕЛА 3. Прогностички фактори од значаја за укупно трогодишње преживљавање.

TABLE 3. Prognostic factors of importance for 3-year survival.

ФАКТОР FACTOR	СТАТИСТИКА STATISTICS
Старост (године) Age (year)	<60 / 60 ns
Пол Gender	мушки / женски male / female ns
Број метастаза Number of metastases	солитарна / мултипле solitary / multiple p=0.031*
Локализација Localization of metastases	унилатерална / билатерална unilateral / bilateral p=0.014*
Величина (cm) Size of metastases (cm)	<5 / 5 ns
Време дијагностиковања Time of diagnosis	синхроне / метакроне synchronous / metachronous ns
Примарни тумор Primary tumor	Са колоне / Са ректума colon cancer / rectal cancer ns
Стадијум по Дјуксу (Dukes) Dukes system	Dukes B / Dukes C-D ns

* – статистички значајно; ns – није статистички значајно

* – statistically significant difference; ns – not significant

лобарним мултиплим лезијама просечно живе око три месеца. Уопште узевши, бројне студије указују на то да период преживљавања нелечених метастатских промена у јетри износи од шест до девет месеци [2, 7, 10].

Хируршка ресекција и даље представља златни стандард у лечењу метастатске болести јетре, са највишом куративном интенцијом и једину терапијску опцију која у свеукупном терапијском опсегу пружа могућност излечења. Хируршко уклањање свих метастаза у јетри праћено је петогодишњом стопом преживљавања у интервалу од 22 до 44% [1, 11, 12]. Нажалост, проценат ресектабилних лезија износи свега 10-20% [13]. Примена терапијских стратегија, као што су портална венска емболизација (ПВЕ), локорегионална (НАИ) и системска хемиотерапија, може резултирати „даунстејџингом” метастатских тумора, уз значајно повећање стопе ресектабилности [14].

Хируршку ресекцију јетре треба применити увек када је то технички могуће, наравно, уз поштовање основних критеријума као што су: величина, број, локализација промена, одсуство екстрахепатичних метастаза, опште стање пацијента, резидуална хепатична функционална резерва. Куративна ресекција јетре подразумева уклањање метастатских промена у целини са радикалном ресекцијом маргином (10 mm), уз очување функционалне резерве јетре. Анатомске сегментне ресекције јетре налазе све већу примену, нарочито у случајевима већег броја лезија локализованих у различитим сегментима јетре, као и потребе за очувањем функционалне хепатичне резерве код старијих пацијената и оних са оштећеном јетром. Атипичне ексцизије, односно метастазектомије носе са собом повећан ризик од појаве локал-

ног рецидива, као и повишену стопу оперативних и постоперативних компликација [1, 6, 9, 15]. Насупрот претходно наведеном, Доћи (Doci) [16] износи контроверзан став према коме неанатомске ресекције имају бољу прогнозу у односу на анатомске.

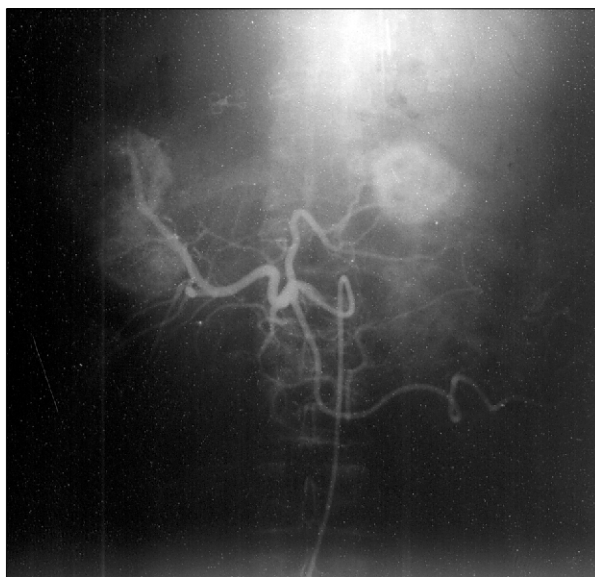
Ресекцију метастаза у јетри не треба примењивати у случајевима екстрахепатичне метастатске болести, као и у присуству рецидива на месту примарног колоректалног тумора [15]. Релативне контраиндикације укључују туморе код којих је ресекција технички тешка, односно опасна, услед захваћености VCI, лобуса каудатуса, хилуса јетре и конфлуенсе хепатичних вена. У таквим случајевима потенцијална куративност ресекционе процедуре је веома лимитирана, тако да се она може сматрати контраиндикованом [15]. Питање броја метастатских промена и контраиндикација за ресекцију данас је измењено: присуство више од четири метастазе не искључује ресектабилност уколико је могуће обезбедити адекватну радикалну ресекцију маргину [9, 18]. Ресекцију је могуће извести и код мултиплих метастаза унилобарне и билобарне локализације са очекиваним добрим резултатима [1, 6, 9, 17, 18]. Рекурентни тумори након ресекције јетре јављају се доминантно у току прве две године, а проценат могућих ре-ресекција износи око 20% [19]. Стопа петогодишњег преживљавања након ре-ресекција по Шелеу (Scheele) износи 40% [19].

Фактори од значаја за прогнозу болести након ресекције обухватају број метастаза (пет и више пружају лимитирану могућност за петогодишње преживљавање). Величина метастатских промена такође има утицаја на преживљавање, при чему је исход лошији у случајевима када дијаметар прелази 5 cm, мада то не искључује хируршки третман и излечење [20]. Радикална ресекциона маргина (10 mm) представља

најважнији предуслов за куративност ресекције и реално већу шансу за дуже преживљавање [6, 21, 22]. Хистолошка грађа и стадијум примарног тумора имају утицај на преживљавање. Слободни интервал након уклањања примарног тумора до појаве метастаза (<12 месеци) такође има прогностички значај, као и преоперативни ниво CEA (>200 ng/ml) [23, 24].

Почетком осамдесетих година 20. века у хируршку праксу су осим великих класичних ресекција јетре уведене и анатомске сегментно оријентисане ресекције, базиране на „функционалној” – сегментној анатомији (Couinaud), поштујући принципе интрахепатичног гранања билиоваскуларних тријада и пропагације великих хепатичних вена [25, 26]. Појам функционалне анатомије подразумева постојање хемодинамски независних региона (сегмената) јетре са сопственим билиоваскуларним педиклом, чије су границе одређене лонгитудиналним интерсекторским плановима, као и попречним просторима детерминисаним кранијалним и каудалним гранањем порталних тријада [27]. Напредак у разумевању интрахепатичне анатомије, као и радиографске технологије олакшао је сегментно оријентисани приступ ресекцијама јетре. Овај концепт подразумева ресекцију изолованог сегмента или више сегмената, као и мултипле сегментектомије у различитим деловима јетре, а у зависности од локализације и екстензивности патолошког процеса [28]. Нови приступи билиоваскуларним структурама (интрахепатични антериорни и постериорни) омогућавају изолацију сваког сегмента или сектора са исхемичном демаркацијом и јасним приказивањем граничних планова за ресекцију [29]. Шеле [26, 27] наводи да су примарни и метастатски тумори јетре у раној фази јасно дефинисани у једном сегменту, те стога сегментно оријентисани ресекциони приступ омогућава ексцизију паренхима дистално од индекса тумора, односно делова у којима је висока инциденција васкуларних микрометастаза. Онколошку супериорност анатомских сегментних ресекција у односу на атипичне (”wedge”) ресекције потврђују својим резултатима и Макучи (Makuchi), Џарнагин (Jarnagin), Де Матео (De Matteo), Редели (Redaelli) [25, 28, 30, 31]. Истовремено, овакав приступ омогућава максимално очување функционалног паренхима са смањеним ризиком од постоперативне инсуфицијенције јетре, чиме су значајно проширене индикације за ресекцију (мултипле, билобарне промене, оштећена јетра, старосна доб) [26, 27, 28, 31]. Анатомски оријентисане сегментне ресекције јетре, у зависности од броја и локализације ресекцираних сегмената, терминологички су означене као моносегментектомије, бисегментектомије и полисегментектомије, мултипле сегментектомије, секторектомије и секционектомије [32].

У хируршком лечењу колоректалних метастатских лезија у јетри искључиво смо користили анатомске ресекције, доминантно приступ сегментно оријентисаних. Како немамо могућност коришћења интраоперативног ултразвука, инсистирали смо на адекватној пре-



СЛИКА 5. Селективна артериографија кроз заједничку хепатичну артерију: мултипле метастазе у сегментима S2, S6 и S7.
FIGURE 5. Common hepatic arteriography showing multiple metastases in the liver involving segments S2, S6 and S7.

оперативној процени интрахепатичне локализације и екстензивности процеса, као и на евентуалним васкуларним аномалијама, детаљним компјутеризованим томографијама и ангиографским прегледом (Слика 5). Овакав приступ нам је значајно олакшавао интраоперативну процену и одлуку о екстензивности ресекције. Укупна трогодишња стопа преживљавања од 38,9%, према нашем мишљењу, задовољавајућа је, иако донекле заостаје за светским резултатима. Наше искуство и постоперативни резултати потврђују да анатомске сегментне ресекције јетре представљају безбедну хируршку процедуру, ефикасну у онколошком смислу. Овај приступ је нарочито применљив у ресекцији мултиплих билобарних лезија (H2, H3 стадијум).

Проблем у лечењу колоректалне метастатске болести јетре представља адекватно посматрање пацијената након примарне операције. Пацијенти које смо лично оперисали због колоректалног карцинома и потом редовно контролисали на шест месеци (ултразвук, туморски маркери, по потреби колоноскопија и КТ) били су у бољој прогностичкој категорији у моменту ресекције јетре због метастатских лезија, у односу на групу пацијената која се нередовно контролисала, односно на пацијенте који су долазили након примарне операције у другим установама. Објективно велики проблем у лечењу метастатске болести јетре због колоректалног карцинома представља став немалог броја хирурга да са откривањем метастаза у јетри престаје могућност хируршког лечења – што је, наравно, заблуда којом се губи драгоцене време – и велики број ресектабилних, потенцијално куративних лезија преводи у категорију неоперацијских.

Историјски гледано, велике ресекције јетре шездесетих и седамдесетих година 20. века биле су праћене великим губитком крви и високим морталитетом [33].

Пристап сегментно оријентисаних ресекција, уведен у праксу почетком осамдесетих година прошлог века, знатно је смањио оперативни губитак крви и снизио стопу постоперативних компликација и морталитета [25]. Примена интраоперативног ултразвука, одржавање ниског ЦВП-а током ресекције, интермитентни парцијални циркулаторни застој (арест), исхемични „preconditioning”, савремене технике дисекције паренхима јетре (ултрасонична, „water-jet” дисекција) омогућили су да анатомски оријентисане сегментне ресекције јетре представљају безбедну и онколошки ефикасну оперативну процедуру [25, 27, 28, 30, 31].

ЗАКЉУЧАК

Ресекције јетре, због колоректалних метастатских промена, представљају једину терапијску опцију која пружа разумне могућности за преживљавање код више од трећине пацијената са потенцијално ресектабилним лезијама. Анатомске сегментне ресекције јетре представљају безбедну, ефикасну и радикалну хируршку процедуру у лечењу колоректалних метастатских промена, уз максимално очување нормалног функционалног паренхима јетре. Нарочити значај ове ресекције имају уклањању мултиплих, билобарних промена, као и у случајевима ре-ресекција. С обзиром на то да се налазимо на почетку новог миленијума, хирургија и даље мора да остане златни стандард у лечењу колоректалних метастатских промена у јетри.

ЛИТЕРАТУРА

- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: Impact of surgical resection on the natural history. *Br.J.Surg.* 1990; 77:1241-1246.
- Wagner JS, Adson MA, Heerden van JA, et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with resective treatment. *Ann.Surg.* 1984; 199:502-508.
- Alexander HR, Barlett DL, Fraker DL, et al. Regional treatment strategies for unresectable primary or metastatic cancer confined to the liver. *Princ.Pract.Oncol.Updates.* 1996; 10:1-19.
- Patel NH, Jindal RM. The role of Chemoembolization in the Treatment of colorectal hepatic metastases. *Hepato-Gastroenterology.* 2001; 48:448-452.
- De Matteo RP, Fong Y. Imaging of hepatobiliary neoplasms. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 1999;8:59-89.
- Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J.Surg.* 1995;19:59-71.
- Tranberg K, Bengmark S. Metastatic tumors of the liver. In: Blumgart L.(ed.) *Surgery of the liver and biliary tract.* Edinburgh, UK: Churchill Livingstone, 1994; 1385-1397.
- Registry of hepatic metastases: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of indications for resection. *Surgery.* 1988; 103:278-288.
- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J.Clin.Oncol.* 1997; 15:938-946.
- Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin.Oncol.* 1976; 2:285-288.
- Logan S, Meir S, Ramming K, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a ten years experience. *Arch.Surg.* 1982; 117:225-258.
- Sugihara K, Hojo K, Morya Y, et al. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br.J.Surg.* 1993; 80: 1032-1035.
- Rees M, John TG. Current status of surgery in colorectal metastases to the liver. *Hepato-Gastroenterology.* 2001;48:341-344.
- Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann.Surg.* 1996; 224:509-522.
- Poston G. The argument for liver resection on colorectal liver metastases. *Hepato-Gastroenterology.* 2001; 48:345-346.
- Docì R, Genari L, Bignami P, Montalto F, Bozzetti F. One-hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br.J.Surg.* 1991; 78:797-801.
- Smith AJ, De Matteo RP, Fong Y, Blumgart LH. Metastatic liver cancer. In: Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin W.R. (eds.) *Hepatobiliary Cancer.* London, UK: B.C.Decker Inc., 2001; 75-95.
- Fong Y, Fortner JG, Sun R, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection: analysis of 1001 consecutive resections for metastatic CRC. *Ann.Surg.* 1999; 230:309-318.
- Scheele J, Altendorf-Hofmann A. Resection of colorectal liver metastases revisited. Presented at the Consensus Meeting on Management of liver metastases from colorectal cancer. Society of Surgery of the Alimentary tract. San Francisco 1996.
- Hugh TJ. Management strategies for colorectal liver metastases. *Surg.Oncol.* 1997; 6:19-48.
- Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Gallowitz H, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 patients with liver metastases from colorectal cancer: Treatment by hepatic resection. *Ann.Surg.* 1984; 199:306-316.
- Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br.J.Surg.* 1997; 84:1136-1140.
- Jarnagin WR, Fong Y, Ky A, et al. Liver resection for metastatic CRC: assessing the risk of occult irresectable disease. *J.Am.Coll. Surg.* 1999; 185: 33-39.
- Jarnagin WR, Bodniewicz J, Dougherty E, et al. A prospective analysis of staging laparoscopy in patients with primary and secondary hepatobiliary malignancies. *J.Gastrointest.Surg.* 2000; 4:34-43.
- Makuchi M, Sugawara Y. Progress in surgery for hepatocellular carcinoma. *Nippon Geka Zasshi.* 2000; 101(12):865-868.
- Scheele J, Stangl R. Segment orientated anatomical liver resections. In: Blumgart L.H.(ed.) *Surgery of the liver and biliary tract.* Edinburgh, London, UK: Churchill Livingstone, 1994; 1557-1578.
- Scheele J. Anatomical and atypical liver resections. *Chirurg.* 2001; 72(2):113-124.
- Billingsley KG, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH. Segment oriented hepatic resection in the management of malignant neoplasms of the liver. *J.Am.Coll.Surg.* 1998; 187(5):471-481.
- Heriot AG, Karawia ND. A Review of techniques for liver resection. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2002; 84(6): 371-380.
- De Matteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J. Gastrointest.Surg.* 2000; 4(2):178-184.
- Redaelli CA, Wagner M, Krahenbuhl L, Gloor B, Schilling MK, Dufour JF, Buchler MW. Liver surgery in the era of tissue preserving resections: Early and late outcome in patients with primary and secondary hepatic tumors. *World J.Surg.* 2002; 26(9): 568-574.
- Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, Gadjiziev E, et al. The Brisbane terminology of liver anatomy and resections. *HPB Surg.* 2000; 2:333-339.
- Helling TS. Ruminations of an ordinary hepatic surgeon: a journey through the pitfalls of major liver resections. *J. Gastrointest. Surg.* 2002; 6(4):625-629.

ANATOMIC SEGMENT ORIENTED HEPATIC RESECTION IN THE MANAGEMENT OF COLORECTAL METASTASES OF THE LIVER

Aleksandar R. KARAMARKOVIĆ¹, Branislav STEFANOVIĆ¹, Vladimir R. ĐUKIĆ¹, Vojin MIHAILOVIĆ¹, Nada POPOVIĆ²

1. Centre for Emergency Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute for Anesthesiology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The prime role of hepatic resection in the management of colorectal cancer metastatic to the liver is firmly established. At least a third of patients who undergo liver resection for colorectal metastases can expect to survive five years.

Since 1999, 106 hepatic metastases were resected in 42 patients (synchr. 8, metachr. 34, pts.). We performed 12 monosegmentectomies (S2-S8), 4 bisegmentectomies (S4b, S5 and S5, S6), 6 sectorectomies (right posterior, left paramedian, left lateral), 3 polysegmentectomies (S4b, S5, S6), 8 billateral sectionectomies (S2, S3 and S6,S7) and in 9 cases multiple segmentectomies. In 4 cases initially unresectable colorectal metastases were downstaged by transcatheter HAI regional chemotherapy (Implantofix®), and after that successfully resected. We favour vascular inflow occlusion through selective division of appropriate portal pedicle at the porta hepatis or by

transparenchymal approach. Median blood loss was 330±160 ml. The complication rate amounted to 9.52% (bile fistula, abscess colection). No method related lethality occurred. During the folow-up period we registered tumor recurrence rate of 19.1% (8 pts.), of which two patients were subjected to liver re-resection. Overall 3-year survival rate (Kaplan-Meier) is 38.9%. Multivariate analysis shows a significant corelation between 3-year survival and solitary (p=0.031) and unilobar metastases (p=0.014).

Key words: metastases, liver, segmental hepatic resection.

Aleksandar R. KARAMARKOVIĆ
Centar za urgentnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 84 44 / lokal 2260

УЛТРАЗВУЧНО ОДРЕЂИВАЊЕ ДЕБЉИНЕ ИНТИМЕ МЕДИЈЕ КАРОТИДНИХ АРТЕРИЈА КОД БОЛЕСНИКА НА ДИЈАЛИЗИ И КОРЕЛАЦИЈА СА ФАКТОРИМА РИЗИКА ЗА НАСТАНАК АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Татјана ДАМЈАНОВИЋ, Нада ДИМКОВИЋ

Центар за бубрежне болести, КБЦ „Звездара”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом атеросклероза представља значајан узрок повећаног кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета. Циљ рада је ултразвучно одређивање дебљине интиме медије каротидних артерија, као маркера атеросклерозе, код болесника лечених дијализом, као и одређивање корелације дебљине интиме медије са факторима ризика за настанак атеросклерозе. Дебљина интиме медије одређивана је код 45 болесника на хроничном програму лечења дијализом (15 болесника лечених перитонеумском дијализом, 30 болесника лечених хемодијализом) и 20 особа контролне групе. Просечна дебљина интиме медије код болесника лечених дијализом била је статистички значајно већа у односу на контролну групу. Према вредностима дебљине интиме медије, болесници лечени дијализом подељени су у две групе: групу А чинили су болесници са нормалном дебљином интиме медије, а групу Б болесници код којих је дебљина интиме медије била повећана. У групи А није било значајне корелације између дебљине интиме медије ни са једним фактором ризика. У групи Б регистрована је статистички значајна позитивна корелација дебљине интиме медије са *LDL* и *VLDL* холестеролом, индексом масе тела, систолним, дијастолним и средњим крвним притиском. Повећана дебљина интиме медије на каротидним артеријама, верификована ултрасонографски, може бити рани маркер генерализоване атеросклерозе. Фактори ризика од највећег утицаја на дебљину интиме медије код болесника лечених дијализом су липидни поремећаји, гојазност и хипертензија.

Кључне речи: атеросклероза, дебљина интиме медије, фактори ризика за атеросклерозу.

УВОД

Увођење дијализе у лечење болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом довело је до значајног продужења и побољшања квалитета њиховог живота. И поред усавршавања дијализне методе, mortalитет и морбидитет код болесника који се лече дијализама и даље је висок у поређењу са општом популацијом [1], при чему кардиоваскуларне болести предњаче међу узроцима смрти [2]. Сматра се да је кардиоваскуларни mortalитет 5-15 пута већи код дијализних болесника него код болесника без обољења бубрега [2].

Иако атеросклероза није једини узрок кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета, она представља главни фактор ризика за кардиоваскуларне компликације код болесника лечених како перитонеумском дијализом, тако и хемодијализом [3]. Када се појаве први клинички симптоми болести, промене на крвним судовима су већ у одмаклом стадијуму [4, 5].

За дијагностику атеросклеротских кардиоваскуларних обољења користи се велики број неинвазивних и инвазивних метода [6-11]. Међутим, само се одређен број дијагностичких метода може применити код болесника са уремијом. У циљу боље превенције кардиоваскуларног морбидитета и mortalитета код дијализних болесника неопходно је коришћење неинвазивних дијагностичких метода којима се утврђују атеросклеротске лезије и пре појаве клиничких симптома, као и утврђивање фактора ризика за њихов настанак [12].

Према литературним подацима, атеросклеротске промене на каротидним артеријама могу се сматрати огледалом системске атеросклерозе [13].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је ултразвучно одређивање дебљине интиме медије (ДИМ) каротидних артерија као раног индикатора атеросклерозе код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом лечених дијализама, као и одређивање корелације вредности ДИМ са факторима ризика за настанак атеросклерозе код ових болесника.

МЕТОД РАДА

У студију је укључено 45 болесника одабраних методом случајног избора који се налазе на хроничном програму лечења дијализом у Центру за бубрежне болести КБЦ „Звездара” у Београду најмање шест месеци; од тога је 15 болесника на континуираној амбулаторној перитонеумској дијализи (група I), а 30 болесника на хемодијализи (група II). Испитаници нису имале податке о исхемијској болести срца, цереброваскуларним обољењима и периферној болести крвних судова.

Контролну групу је чинило 20 здравих особа, сродних по годинама и по полу са испитаницима. Особе које су чиниле контролну групу (упућене су у

циљ и ток истраживања) нису имале податке о хиперлипидемији, исхемијској болести срца, дијабетес мелитусу, цереброваскуларним обољењима, периферној болести крвних судова или хипертензији.

Ултразвучни преглед каротидних артерија рађен је „real-time” сонографијом високе резолуције са сондом од 7,5 MHz на апарату ALOCA SSD 2000.

Дебљина интима медије дефинисана је као растојање између главне ивице која спаја површине лумена артерије и интима до главне ивице која спаја површине медије и адвентиције. Дебљина интима медије одређивана је у нивоу бифуркације заједничке каротидне артерије, и то до 4 cm проксимално од булбуса, као и у нивоу булбуса. Фокусиран је задњи зид артерије. Мерење ДИМ вршено је на месту највећег растојања од ивице лумен – интима до ивице медија – адвентиција, и то на четвороструком увећању. Израчуната је средња вредност сва три мерења са обе стране.

Нормална вредност је дефинисана као просечна вредност дебљине интима медије у контролној групи (0,720 mm). У односу на дебљину интима медије, болесници су подељени у две групе: група А – болесници са нормалном ДИМ (0,720 mm) и група Б – болесници са повећаном ДИМ (>0,720 mm).

Дебљина интима медије је корелирана са општим факторима (пол, године, етиологија хроничне бубрежне инсуфицијенције, дужина трајања дијализног третмана у месецима), пушењем (број година пушења и број попушених цигарета), артеријском хипертензијом (систолни, дијастолни и средњи крвни притисак), специфичним факторима ризика (инфекција хепатитсом В, С и *Helicobacter pylori* инфекција), липидним параметрима (укупни холестерол, триглицериди, HDL, LDL, VLDL холестерол), параметрима који указују на метаболизам калцијума и фосфора (Ca, P, алкална фосфатаза, паратхормон), параметрима нутриције (албумин, хемоглобин и индекс масе тела – BMI).

Лабораторијске анализе вршене су непосредно пре извођења ултрасонографског прегледа.

За обраду добијених података коришћене су следеће статистичке методе: Студентов *t*-тест, ² тест и Пирсонов (Pearson) коефицијент корелације. Обрађени подаци и добијени резултати су приказани графички.

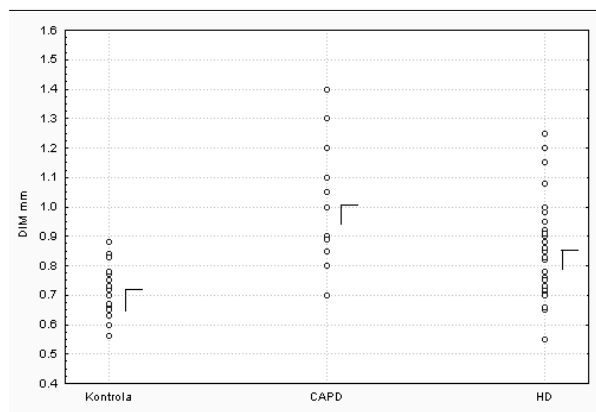
РЕЗУЛТАТИ

Испитаници све три групе били су сличних карактеристика по полу. Болесници групе I били су статистички значајно старији од болесника групе II ($p<0,05$) и од контрола ($p<0,05$).

Дужина лечења болесника групе II је статистички значајно већа од дужине лечења болесника из групе I ($p<0,0001$).

Није било значајне разлике између испитиваних група по питању етиологије бубрежног обољења.

Просечна ДИМ у групи I била је $1,002 \pm 0,203$ mm, у групи II $0,852 \pm 0,170$ mm, а у контролној групи $0,720 \pm 0,090$ mm (Графикон 1).



ДИМ=дебљина интима медије; CAPD=континуирана амбулаторна перитонеумска дијализа; HD=хемодијализа

IMT=intima media thickness; CAPD=continuous ambulatory peritoneal dialysis; HD=hemodialysis

ГРАФИКОН 1. Приказ дебљине интима медије код болесника на дијализи и у контролној групи.

GRAPH 1. Intima media thickness in dialysis patients and in control group.

Према ДИМ, болесници на дијализи подељени су у две групе независно од дијализног третмана: група А имала је 11 дијализних болесника, а група Б 34 болесника. Статистички значајно већи број болесника био је са повећаном ДИМ, нарочито на рачун болесника на континуираној амбулаторној перитонеумској дијализи (CAPD) ($p<0,05$) (Табела 1).

Контролна група, група А и група Б се нису разликовале по броју пушача, броју година пушења и броју попушених цигарета дневно (Табела 2).

ТАБЕЛА 1. Подела болесника на дијализи према дебљини интима медије.

TABLE 1. Dialysis patients with normal and thicker intima media.

ГРУПА GROUP	CAPD	HD	УКУПНО TOTAL
	Број болесника (%) Number of patients (%)		
A*			
A	2 (13.3)	9 (30)	11 (24.4)
B**			
B	13 (86.6)	21 (70)	34 (75.6)

* нормална дебљина интима медије; ** повећана дебљина интима медије

* normal intima media thickness; ** thicker intima media

ТАБЕЛА 2. Фактори ризика за настанак атеросклерозе.
TABLE 2. Atherosclerosis risk factors.

ФАКТОРИ РИЗИКА RISK FACTORS	КОНТРОЛНА ГРУПА CONTROL		ГРУПА А GROUP A		ГРУПА В GROUP B	
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD
Пушење Smoking						
Број пушача Number of smokers	9 (45.0)		2 (11.0)		15 (44.1)	
Број година пушења Years of smoking	24.4±8.2		12.5±3.5		23.2±9.5	
Број цигарета дневно Number of cigarettes	22.1±5.0		20		19.3±6.8	
Крвни притисак Blood pressure						
Систолни (mmHg) Systolic** (mmHg)	116.90±7.00		139.55±27.69		142.65±18.13	
Дијастолни (mmHg) Diastolic (mmHg)	77.40±5.15		81.82±11.74		87.65±9.45##	
Средњи (mmHg) Mean ** (mmHg)	88.70±6.17		100.81±17.01		105.59±11.52	
Лабораторијске анализе Laboratory parameters						
Калцијум (mmol/l) Calcium (mmol/l)	2.4±0.1		2.3±0.2		2.2±0.1*	
Фосфор (mmol/l) Phosphorous (mmol/l)	1.0±0.2		1.6±0.6**		1.7±0.3*	
Алкална фосфатаза (U/l) Alcaline phosphatase (U/l)	66.0±15.5		157.8±158.7		117.8±59.1#	
Паратхормон (ng/l) Parathormone (ng/l)	32.8±8.1		374.9±615.4**		270.5±436.1#	
Хемоглобин (g/dl) Hemoglobine (g/dl)	13.1±0.9		8.2±1.6**		8.1±1.3*	
Албумини (g/l) Albumins (g/l)	41.8±1.6		35.0±4.0**		35.2±2.6*	
BMI (kg/m²)	23.6±2.7		22.7±3.8		24.0±2.6	
Укупни холестерол (mmol/l) Total cholesterol (mmol/l)	5.7±0.6		5.4±1.5		5.8±1.0	
Триглицериди (mmol/l) Tryglicerides (mmol/l)	1.4±0.4		2.3±2.0		2.4±0.9*	
HDL (mmol/l)	1.3±0.2		1.4±0.5		1.3±0.4	
VLDL (mmol/l)	1.0±0.3		1.1±0.6		1.2±0.5	
LDL (mmol/l)	2.9±0.5		3.3±1.2		3.5±0.9	

* статистичка значајност у односу на контролну групу ($p<0,0001$); * statistical significance according control group ($p<0.0001$)
** статистичка значајност у односу на контролну групу ($p<0,0001$); ** statistical significance according control group ($p<0.0001$)
статистичка значајност у односу на контролну групу ($p<0,01$); # statistical significance according control group ($p<0.01$)
статистичка значајност у односу на контролну групу ($p<0,05$); ## statistical significance according control group ($p<0.05$)

Из приказане табеле се види да болесници из групе Б имају значајно више вредности систолног, средњег ($p<0,0001$) и дијастолног ($p<0,05$) артеријског притиска од контролне групе (Табела 2).
Праћењем вредности биохуморалних параметара од утицаја на ДИМ, утврђено је да нема статистички значајне разлике у наведеним параметрима између група А и Б. Запажа се да болесници групе Б имају

нешто више вредности укупног холестерола, триглицерида, VLDL и LDL холестерола (Табела 2).
Инфекцију као фактор ризика од утицаја на ДИМ пратили смо преко заступљености инфекције вирусом хепатитиса С и В као и *Helicobacter pylori* инфекције. Заступљеност инфекције вирусом хепатитиса В, С и *Helicobacter pylori* једнака је код испитаника обе групе.

ТАБЕЛА 3. Корелација фактора ризика са дебљином интима медије у групи А и Б.
TABLE 3. Correlation between risk factors with itima media thickness in group A and B.

ФАКТОРИ РИЗИКА RISK FACTORS	Група А Group A		Група Б Group B	
Општи параметри General parameters	r	p	r	p
Пол Gender	0.401	0.222	-0.083	0.641
Године старости Age	0.429	0.188	0.262	0.135
Дужина лечења Lengh of dialysis	0.409	0.212	-0.114	0.519
Основно обољење Diagnosis	0.175	0.607	-0.064	0.718
Параметри нутриције Nutrition parameters				
Хемоглобин Hemoglobine	0.076	0.824	0.085	0.633
Албумин Albumins	0.189	0.577	-0.241	0.169
BMI	0.388	0.238	0.373*	0.030*
Липидни параметри Lipid parameters				
Укупни холестерол Total cholesterol	0.097	0.777	0.317	0.068
Триглицериди Tryglicerides	0.123	0.720	0.313	0.071
HDL	0.149	0.662	0.318	0.216
VLDL	0.157	0.645	0.351*	0.042*
LDL	-0.115	0.737	0.341*	0.049*
Крвни притисак Blood pressure				
Систолни Systolic	0.307	0.359	0.380*	0.027*
Дијастолни Diastolic	0.472	0.143	0.380*	0.027*
Средњи Mean	0.391	0.235	0.365*	0.034*
Инфекција Infection				
Вирусни хепатитис Hepatitis virosa	0.337	0.310	-0.012	0.947
Helicobacter pylori инфекција Helcobacter pylori infection	0.095	0.780	-0.292	0.099

BMI = индекс масе тела, HDL = липопротеини велике густине, VLDL = липопротеини врло мале густине, LDL = липопротеини мале густине
* статистичка значајност (p<0,05)
BMI = body mass index, HDL = high density lipoprotein, VLDL = very low density lipoproteins, LDL = low density lipoproteins
* statistical significance (p<0.05)

У групи А не постоји статистички значајна корелација ниједног фактора ризика испитаника са ДИМ. У групи Б постоји статистички значајна корелација ДИМ са вредностима BMI, VLDL и LDL холестерола

(p<0,05). Такође постоји статистички значајна корелација ДИМ са вредностима систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска (p<0,05).
Негативна корелација ДИМ постоји са полом и дужином лечења, али не достиже статистичку значајност. Негативна корелација постоји и са вредностима албумина и маркерима инфекције хепатитисом В и С и Helicobacter pylori, али ни ова корелација не достиже ниво статистичке значајности (p>0,05) (Табела 3).

ДИСКУСИЈА

Главни узрок морбидитета и морталитета код болесника на хроничном програму лечења дијализом представљају кардиоваскуларне компликације узроковане узрапредовалом атеросклерозом, и то исхемијска болест срца, цереброваскуларни инсулти и обољења периферних артерија [3].
За дијагностику установљених атеросклеротских кардиоваскуларних обољења, као и утврђивање степена у коме су промене изражене користе се бројне дијагностичке методе [14].
Пошто се тим дијагностичким методама детектују већ развијене патолошке промене, јавља се потреба за применом неинвазивних метода којима се могу детектовати асимптоматске атеросклеротске лезије које још нису довеле до клиничких симптома. Из тих разлога последњих година је повећан интерес за ултрасонографским одређивањем дебљине интима медије каротидних артерија [4]. Досадашње – додуше, ретке – студије показале су да је одређивање ДИМ сигуран начин утврђивања раних промена у артеријском зиду [13, 15]. Колор доплер сонографијом магистралних артерија врата одређује се не само ДИМ, већ и присуство плакова и одређују њихове карактеристике, утврђују дијаметар артерија и хемодинамска значајност постојећих сужења. Дебљина интима медије каротидних артерија може се сматрати индикатором коронарне атеросклерозе [4, 16], а може се користити и за процену ефекта терапије (хиполипемика, антихипертензива) [17]. Поред тога, ДИМ на каротидним артеријама бољи је предиктор коронарне атеросклерозе од липидних поремећаја [3].
На основу резултата добијених поређењем вредности ДИМ између болесника лечених CAPD, HD и контролне групе, доказано је да је ДИМ статистички значајно већа код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом, него у здравих особа. Код ове популације болесника постоји посебан ризик за настанак атеросклерозе и њених компликација. Наведени резултати су у складу са налазима Халенке (Halenka) и сарадника [13], као и Рана (Rahn) и сарадника [15], који су потврдили статистички значајну разлику у ДИМ између болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом и контролне групе сродне по полу и годинама.
Резултати приказани у овом раду указују на значајну разлику у дебљини интима медије између боле-

сника на *CAPD* и *HD*. Болесници лечени перитонеумском дијализом имају статистички значајно већу ДИМ у односу на болеснике лечене хемодијализом ($p < 0,05$). Објашњење може бити у чињеници да су болесници на *CAPD* значајно старији, мада је дужина лечења мања, у односу на болеснике на хемодијализи. Код болесника на *CAPD* постоји веће оптерећење глукозом и губитак протеина, што објашњава и већу заступљеност липидних поремећаја као доминантног фактора ризика за настанак атеросклерозе [9].

Настанак и еволуција атеросклерозе код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом лечених дијализом зависи од више фактора ризика. То могу бити општи фактори ризика, фактори ризика везани за уремијски миље и дијализни третман. Значај појединих фактора ризика у смислу утицаја на ДИМ, а самим тим и на развој атеросклерозе, испитиван је у групи болесника на дијализи са нормалном (група А) и повећаном дебљином интима медије (група Б).

Са годинама старости долази до одређених промена у структури зида крвног суда, независно од патолошког процеса. Године старости се стога могу, условно узевши, сматрати одређеним фактором ризика за развој атеросклеротских промена и кардиоваскуларних компликација. У групама А и Б године болесника нису значајно корелирале са ДИМ.

Овај налаз није у складу са литературним подацима. У радовима одређених аутора у општој популацији су године старости значајно корелирале са ДИМ на каротидним артеријама [11]. Литературни подаци такође указују на значајан утицај старосног доба на ДИМ и код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом [4].

Корелација пола и дебљине интима медије вршена је у бројним студијама, при чему су неки аутори утврдили значајну повезаност мушког пола са ДИМ. Није утврђена статистички значајна корелација ДИМ са полом у групи А и у групи Б.

Пушење је истакнуто као строги независни фактор ризика за развој атеросклеротских кардиоваскуларних обољења [15, 18]. У приказаној групи испитаника није постојала статистички значајна разлика у броју пушача, броју година пушења, као и броју попушених цигарета. Међу групама није било статистички значајне корелације између пушења и ДИМ. У радовима других аутора утврђена је статистички значајна корелација ДИМ са пушењем [10].

Познато је да су кардиоваскуларни морбидитет и морталитет код дијализних болесника зависни пре свега од висине систолног притиска [18]. У разматрању хипертензије као фактора ризика за развој атеросклерозе приказане су вредности систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска. Закључено је да није било статистички значајне разлике у вредностима артеријског притиска између група А и Б. Међутим, статистички значајна позитивна корелација систолног, дијастолног и средњег артеријског притиска са ДИМ утврђена је у групи Б ($p < 0,05$). Значајна корелација

ДИМ са систолним крвним притиском нађена је у другим радовима [18]. Постоје и студије у којима је нађена значајна корелација и са систолним и са дијастолним притиском [10, 11]. У почетној фази атерогенезе неки аутори сматрају хипертензију најзначајнијим фактором ризика за развој атеросклерозе. Касније она престаје да буде доминантна, већ у склопу са осталим факторима ризика утиче на смањено преживљавање болесника на дијализи [8].

Дислипидемија представља најзначајнији фактор ризика за развој атеросклеротских кардиоваскуларних обољења [3, 6, 18]. Иако није постојала статистички значајна разлика у вредностима липидних параметара (холестерол, триглицериди, *HDL*, *VLDL*, *LDL* холестерол) између група са нормалном и повећаном ДИМ, њихова значајна корелација са ДИМ утврђена је у групи болесника са повећаном ДИМ. Корелација је утврђена са *VLDL* холестеролом ($r = 0,351$; $p < 0,05$) и *LDL* холестеролом ($r = 0,341$; $p < 0,05$). Резултати су у складу са студијама које су се бавиле проучавањем утицаја липидних поремећаја на развој атеросклерозе [6, 18]. Ови аутори указују на значајну позитивну корелацију ДИМ са вредностима *LDL* холестерола код болесника на дијализи. Такође је значајна негативна корелација кардиоваскуларних поремећаја са вредностима *HDL* холестерола. Утврђено је да је снижени *HDL* холестерол независни предиктор атеросклерозе.

Малнутриција представља значајан фактор ризика за развој атеросклерозе код болесника са хроничном бубрежном инсуфицијенцијом [3, 10, 19]. Неке студије указују на малнутрицију, а не на липидне поремећаје као доминантни фактор ризика [19]. У раду су испитивани одређени параметри нутриције (албумини, *BMI*, хемоглобин) и није утврђена статистички значајна разлика у вредностима албумина, *BMI* и хемоглобина између болесника са нормалном и повећаном ДИМ. У групи А није утврђена статистички значајна корелација ДИМ са наведеним параметрима. У групи Б постоји негативна корелација ДИМ (иако не статистички значајна) са вредностима албумина. Утврђена је статистички значајна позитивна корелација ДИМ са *BMI* ($r = 0,373$; $p < 0,05$). Севиц (*Savage*) и сарадници [11] наводе податак да ниво серумских албумина статистички значајно негативно корелира са ДИМ, као и са присуством каротидног плака. У студији Стенвинкела (*Stenvinkel*) и сарадника [3] вредности серумских албумина нису корелирале са ДИМ. Други аутори су указивали на негативну корелацију вредности албумина и ДИМ код особа без бубрежне инсуфицијенције [19]. Указано је и на то да се албумини не могу сматрати независним фактором ризика као што је наведено у неким ранијим студијама [10]. С обзиром на статистички значајну позитивну корелацију ДИМ са *BMI* у приказаним резултатима, може се закључити да у приказаној популацији болесника гојазност, а не малнутриција, утиче на дебљину интима медије. Гојазност је дефинисана као општи фактор ризика за настанак атеросклерозе. За сада нема података о њеном утицају на ДИМ код болесника на дијализи.

Снижене концентрације калцијума, а повишене фосфора и паратхормона (ПТХ) могу утицати на ДИМ [4]. У радовима неких аутора наводи се значајна корелација вредности фосфора и ПТХ код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом са ДИМ, и то на каротидним и феморалним артеријама [4, 20]. Ниједан од наведених параметара није значајно корелирао са ДИМ.

Како постоје подаци да инфекција може бити од значаја за настанак атеросклерозе, у овом раду је испитиван утицај инфекције хепатитисом *B* и *C* и *Helicobacter pylori* на ДИМ. Није било значајне разлике у заступљености инфекције ни хепатитисом *B* и *C*, ни *Helicobacter pylori* у групама А и Б. Ипак, у раду су приказане актуелне инфекције, без података о њиховом временском трајању или о степену активности. То би можда могло бити објашњење зашто корелација између ДИМ и инфекције у групи Б није достигла статистичку значајност.

Узајамна повезаност малнутриције, инфламације и атеросклерозе у оквиру хроничне бубрежне инсуфицијенције описана је као МИА синдром [3, 21].

ЗАКЉУЧАК

Иако атеросклероза није једини узрок кардиоваскуларног морбидитета и морталитета, она ипак доминира код болесника са терминалном бубрежном инсуфицијенцијом лечених дијализом. Повећана дебљина интима медије на крвним судовима каротидних артерија је рани маркер и индикатор генерализоване атеросклерозе. Болесници на хроничном програму лечења дијализом имају значајно већу ДИМ каротидних артерија у односу на здраву популацију. Болесници на перитонеумској дијализи имају значајно већу дебљину интима медије у односу на болеснике на хемодијализи.

Имајући у виду статистички значајну позитивну корелацију ДИМ са *LDL* и *VLDL* холестеролом, вредностима артеријског крвног притиска, као и са параметрима гојазности, неопходне су мере превенције усмерене према наведеним факторима ризика.

ЛИТЕРАТУРА

- Nicholls, A. Heart and circulation in: Daugirdas, JT, Ing, TS. Handbook of Dialysis 604-22.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnet JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end - stage disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-92.
- Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, Diczfalussy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55:1899-911.
- Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T. High resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uraemia. *Kidney Int* 1995;48 826-838.
- Takeda K, Harada A, Okuda S, Fujimi S, Oh Y, Hattori F, et al. Sudden death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (5):952-5.
- Burdick L, Periti M, Salvaggio A, Bertoli S, Mangiarotti R, Castagnone D, et al. Relation between carotid artery atherosclerosis and time on dialysis. A non-invasive study in vivo. *Clin Nephrol* 1994 ;42:121-6.
- Henrich WL. Coronary heart disease in end stage renal failure. *UpToDate* 1999 Apr.
- Huysmans K, Lins RL, Daelemans R, Zaccree P, De Broe ME. Hypertension and accelerated atherosclerosis in endstage renal disease. *J Nephrol* 1998;11(4):185-195.
- Kawaguchi Y, Kubo H, Yamamoto S, Nakayama M, Yokoyama K, Shigematsu T, et al. Is atherosclerosis accelerated by CAPD? *Perit Dial Int* 1996;16Suppl 1:S223-30.
- Malatino LS, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Zoccali C, Parlongo S, et al. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis patients. *J Nephrol* 1999 Jul-Aug;12(4):256-60.
- Savage T, Clarke AL, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2004-12.
- Jungers P, Massy ZA, Khoa TN, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis renal patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Dec;12(12): 2597-602.
- Halenka M. Noninvasive measurement of early atherosclerosis by high resolution B-mode ultrasonography. *Acta Univ Palacki Fac Med* 1999; 142:7-11.
- Kalimanovska- Oštrić D, Oštrić V. Neinvazivno kardiološko ispitivanje bolesnika.
- Rahn KH, Barenbrock M, Hausberg M. Wessel wall alterations in patients with renal failure. *Hypert-Res* 2000 Jan;23(1):3-6.
- Vrtovec B, Keber I, Gadziev A. Carotid intima media thickness of young coronary patients. *Coron Artery Dis* 1999;10(6):407-11.
- Ubel FL, Terpstra WF, Smit AJ. Carotid intima-media thickness. Influence of drug treatment and clinical implications. *Nephrol J Med* 1999 Oct; 55(4):188-95.
- Blankstein PJ, Joles JA, Koornmans HA. Does the modality of haemodialysis treatment affect lipoprotein composition? *Nephrol Dial Transplant* 1996. Editorial Comments :14-16.
- Marsh JB. Lipoprotein metabolism in experimental nephrosis. *Proc Soc Exp Biol med* 1996; 21:178.
- Oda H, Keane WF. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 1:45-49.
- Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm GA. Are two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-61.

ULTRASOUND EVALUATION OF INTIMA MEDIA THICKNESS OF CAROTID ARTERIES IN DIALYSIS PATIENTS AND CORRELATION WITH PROPOSED RISK FACTORS

Tatjana DAMJANOVIĆ, Nada DIMKOVIĆ

Center for Renal Diseases, Zvezdara University Hospital, Belgrade

ABSTRACT

Atherosclerosis is significant risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in dialysis patients.

Aim of the study was ultrasound evaluation of intima media thickness on carotid arteries (as a marker of atherosclerosis), in dialysis patients and its correlation with proposed risk factors.

Intima media thickness was measured in 45 dialysis patients with no signs of cardiovascular diseases (15 on peritoneal dialysis, group I, 30 on hemodialysis, group II) and 20 healthy controls. The mean carotid artery intima media thickness was significantly higher in dialysis patients than in control group. According to intima media thickness, dialysis patients were divided in group A (patient with intima media thickness less or equal 0,720 mm) and group B (intima media thickness higher then 0,720mm). Intima media thickness in bout group was correlated with proposed risk factors. In group A there was not significant correlation of intima media thickness with risk factors. In

group B significant correlation have been found between intima media thickness and LDL, VLDL cholesterol, body mass index and systolic, diastolic and mean blood pressure.

Although atherosclerosis was not the only cause for cardiovascular morbidity and mortality, it has a dominant role in dialysis patients. Augmented intima media thickness could be early marker of atherosclerosis. The risk factors of great influence on intima media thickness are lipid disturbances, obesity and hypertension.

Key words: atherosclerosis, intima media thickness, risk factors for atherosclerosis.

Tatjana DAMJANOVIĆ
Centar za bubrežne bolesti KBC „Zvezdara“
Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd
Tel: 011 410 344
E-mail: damtanja@beotel.yu

ЛАПАРОСКОПСКА БИОПСИЈА ОВАРИЈУМА И ИНФЕРТИЛИТЕТ

Јасмина ПОПОВИЋ¹, Војин ШУЛОВИЋ², Драгомир ВУЧЕТИЋ¹,
Зоран ПОП-ТРАЈКОВИЋ¹, Милена ВЕЉКОВИЋ³

1. Гинеколошко-акушерска клиника, Медицински факултет, Ниш;
2. Српска академија наука и уметности, Београд; 3. Дом здравља, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ: Лапароскопска дијагностика и хируршке процедуре у одабраним случајевима заузимају и даље, чак и у најразвијенијим земљама, изузетно високо место и прихватљиву алтернативу вантелесном оплођењу. На основу хистопатолошке верификације биопсијских исечака јајника узетих у току лапароскопије, испуњавају се оптимални услови за утврђивање потентности јајника и може се обавити селекција пацијенткиња за адекватан даљи третман. Код 113 пацијенткиња које су због неплодности у браку испитиване и лечене на Одељењу за стерилитет и инфертилитет Гинеколошко-акушерске клинике Клиничког центра у Нишу, са просечним годинама живота $31,39 \pm 6,10$, са просечним трајањем неплодности у браку $4,11 \pm 2,99$, урађена је хируршка лапароскопија. Најзаступљеније интервенције које су рађене без обзира на аднексални налаз јесу салпингоовариолизе код 73 пацијенткиње (64,60%) и фимбриопластике код 60 пацијенткиња (53,10%). Биопсија оваријума и хистопатолошка анализа узетих исечака урађена је код 101 пацијенткиње (89,39%). Добијено је 105 хистопатолошких налаза. Најчешћи хистопатолошки налаз показао је постојање примордијалних фоликула код 39,60% жена, са превагом код млађих жена. (Код пацијенткиња млађих од 20 година – 66,67%, а код пацијенткиња старијих од 40 година – 25%). Утврђено је да претежан број жена има хистопатолошки налаз који говори у прилог потентним јајницима уколико је неплодност трајала краће. Узорци ткива јајника који су хистопатолошки анализирани и који су узети биопсијом показали су статистички значајно већу стопу трудноћа и порођаја код налаза присутних примордијалних фоликула (стопа затрудњавања – 67,5%, стопа интраутеринских трудноћа – 57,5% и стопа порођаја – 47,5%).

Кључне речи: инфертилитет, лапароскопија, биопсија оваријума, хистопатолошка анализа, стопа затрудњавања.

УВОД

Неплодан брак представља проблем не само здравствене службе, већ и других друштвених институција. Задатак и одговорност лекара у лечењу неплодности у браку је огроман. Требало би правовремено и тачно препознати и испитати функционалне, морфолошке и психолошке проблеме супружника. Стерилитет – макар и секундарни – постаје можда пацијенткињина хронична реалност. Лекар мора имати поштен став о могућностима терапије и могућностима њеног успеха, који ће објаснити пацијенткињи.

Лапароскопска дијагностика и терапија неплодности жене је поступак који је до средине шездесетих година двадесетог века имао више теоретско него практично значење. Захваљујући огромном техничком напретку у производњи опреме и инструмената, лапароскопски су урађене све гинеколошке операције које се раде и класичном техником. Готово незамисливе хируршке идеје данас се појављују у пракси.

Лапароскопска хирургија и реконструктивне операције инфертилитета подразумевају операције за успостављање нормалних анатомских односа унутрашњих гениталних органа [1–4]. Применом лапароскопије избегава се отварање предњег трбушног зида, чиме се смањују траума ткива, крварење и, следствено томе, стварање прираслица [5]. Постојање перитубарних прираслица један је од главних узрочника настанка стерилитета због оклузије јајовода.

Дијагностичка биопсија оваријума и хистопатолошка верификација узетих узорака је неопходна метода за доказивање присутних или одсутних примор-

дијалних фоликула. Синдром резистентних фоликула од ране инсуфицијенције јајника могуће је диференцирати само хистопатолошким анализом биопсијских исечака узетих лапароскопијом. Потреба за дијагностичком биопсијом оваријума препоручује се као саставни део сваке дијагностичке и хируршке лапароскопије да би се усмерио начин лечења брачне неплодности и да би се благовремено откриле друге хистопатолошке промене у оваријуму, посебно малигне алтерације [3].

МЕТОД РАДА

Истраживањем је обухваћено 113 пацијенткиња које су због неплодности у браку испитиване и лечене на Одељењу за стерилитет и инфертилитет Гинеколошко-акушерске клинике Клиничког центра у Нишу, а код којих је урађена хируршка лапароскопија. Старосна дистрибуција пацијенткиња у групи код којих је после дијагностичке урађена хируршка лапароскопија је $31,39 \pm 6,10$ година. Највећи број испитаница је био између 25 и 35 година. Од њих је 74,3% лечено од примарне неплодности и оне су статистички значајно млађе ($p < 0,05$) од пацијенткиња са секундарном неплодношћу.

Просечно трајање неплодности у браку у овој групи је $4,11 \pm 2,99$. Примарна неплодност била је значајно краћа.

Селекција пацијенткиња и индикација за лапароскопију проистекла је из природе самог обољења и после детаљног клиничког испитивања. Пацијенткиње су припремане као за сваку програмирану лапарото-

мију. Акутни запаљенски процес је искључен уредним налазом у вагиналном и цервикалном брису, цервикалном брису на Хламидију трахоматис (*Chlamidia trachomatis*) и микоплазме, као и налазом леукоцита и SE. Код свих пацијенткиња лапароскопији се приступало средином менструалног циклуса да би се испитала оваријална функција и у току тог циклуса.

За дијагностичку лапароскопију користили смо телескоп од 9 mm и 30°. За потребе хируршке лапароскопије, овај телескоп смо комплетирали шитом (кошуљицом) од 11 mm са још два оптичка кабла. Коришћена су три извора хладног светла. Пратећи инструментаријум за извођење хируршких интервенција састојао се од: палпатора, правих и кривих маказа, клешта за биопсију, дилататора, сонди, граспера за суспензију јајовода, игле за пункцију и биполарног ендокоегулатора. По потреби смо користили додатну лапароскопску лупу која четири пута увећава слику.

Пацијенткиње су постављане у литотомни положај. Пре интервенције поставља се уринарни катетер у бешику. Такође се пре интервенције за проверу пролазности интраоперативно асцедентном хромпертубацијом обојеним физиолошким раствором поставља утеринска канила фиксирана са два зупчастим клештима. Утеринска канила омогућава и интраоперативно померање утеруса, што побољшава визуелизацију унутрашњих гениталних органа. Припрема оперативног поља врши се на уобичајен начин са посебним чишћењем умбиликалне ложе. Лапароскопија је рађена у општој ендотрахеалној анестезији и адекватној мишићној релаксацији. Од корективних захвата при хируршкој лапароскопији рађене су: аднексиолизе, салпингоовариолизе, фимбропластике, терминалне салпингонеостомије, пункције цисти и инцизије јајника. При свакој хируршкој лапароскопији ра-

ђена је биопсија оваријума за процену потентности јајника и утврђивање евентуалних патолошких хистопатолошких налаза.

Биопсију смо узимали дуж антеромезооваријалне ивице јајника према мезентеријалном делу клештима за биопсију од 5 mm. Исечак иде 3-4 mm у дубину.

Резултати истраживања су систематизовани, приказани табелама и графички (*Excell 2000, Word 2000*).

За проверу постављених научних хипотеза коришћен је статистички метод квантитативне анализе.

Употребљени су следећи статистички параметри: аритметичка средина ($\bar{X}$), медијана (Me), стандардна девијација (SD), коефицијент варијације (Cv), индекс структуре (%), интервал варијација ($min-max$).

У зависности од врсте статистичког обележја (нумеричко или атрибутивно), врсте дистрибуције (нормална – неправилна, непозната), као и броја узорака, примењени су статистички тестови: Студентов т-тест за два велика независна узорка и *Mann-Whitney U – Wilcoxon Rank Sum W* тест.

РЕЗУЛТАТИ

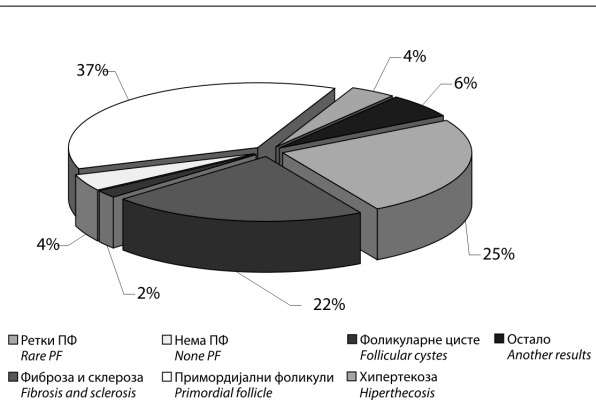
После 101 биопсије јајника обављен је патохистолошки преглед материјала и добијено је 105 налаза (97 жена је имало један, а четири жене по два налаза).

Код највећег броја жена нађени су примордијални фоликули (ПФ) (40 или 39,60%). Налаз ретких ПФ био је присутан код 26 пацијенткиња (25,74%), а фиброза и склероза код 23 пацијенткиње (22,77%) (Графикон 1).

Највећи проценат ПФ нађен је код жена млађих од 20 година (66,67%). Са старашћу континуирано опада број жена са ПФ у патохистолошком налазу биопсије

ТАБЕЛА 1. Резултати патохистолошке анализе биопсије јајника у односу на године пацијенткиња.
TABLE 1. Results of histopathologically analyzed ovary biopsy in relations to patients age.

РЕЗУЛТАТИ ПАТОХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ БИОПСИЈЕ ЈАЈНИКА <i>RESULTS OF HISTOPATHOLOGICALLY ANALYZED OVARY BIOPSY</i>		ГОДИНЕ ПАЦИЈЕНТКИЊА <i>PATIENTS' AGE</i>						УКУПНО <i>TOTAL</i> (n= 101)
		<20 (n=3)	21-25 (n=12)	26-30 (n=35)	31-35 (n=27)	36-40 (n=16)	>40 (n= 8)	
Нема примордијалних фоликула <i>None primordial follicle</i>	No.	0	0	1	1	2	0	4
	%	0.00	0.00	2.86	3.70	12.50	0.00	3.96
Ретки примордијални фоликули <i>Rare primordial follicle</i>	No.	0	4	9	7	4	2	26
	%	0.00	33.33	25.71	25.93	25.00	25.00	25.74
Примордијални фоликули <i>Primordial follicle</i>	No.	2	6	15	10	5	2	40
	%	66.67	50.00	42.86	37.03	31.25	25.00	39.60
Фиброза и склероза <i>Fibrosis and sclerosis</i>	No.	1	2	4	7	6	3	23
	%	33.33	16.67	11.43	25.93	37.5	37.50	22.77
Хипертекоза <i>Hiperthecosis</i>	No.	0	0	2	2	0	0	4
	%	0.00	0.00	5.71	7.41	0.00	0.00	3.96
Фоликуларне цисте <i>Follicular cystes</i>	No.	0	1	0	0	1	0	2
	%	0.00	8.33	0.00	0.00	6.25	0.00	1.98
Остало <i>Anothers results</i>	No.	0	0	4	1	0	1	6
	%	0.00	0.00	11.43	3.70	0.00	12.50	5.94



ГРАФИКОН 1. Резултати патохистолошке анализе биопсије јајника код жена са хируршком лапароскопијом.
GRAPH 1. Results of histopathologically analyzed ovary biopsy in patients had undergone the surgical laparoscopy.

јајника. У групи жена старијих од 40 година ПФ су нађени само код 25% испитаница (Табела 1).

Примордијалних фоликула није било у патохистолошком налазу код жена старијих од 25 година и тај проценат се кретао од 2,86% (26-30 година) до 3,70% (31-35 година).

У групи пацијенткиња млађих од 35 година ПФ су нађени код 33 жене (42,86%). Жене старије од 35 година имале су статистички значајно мање налаза који говоре у прилог потентним јајницима ($\chi^2=23,37$; $p=0,0000084$; $p<0,05$).

Највећи број жена има патохистолошки налаз који говори у прилог потентним јајницима уколико је неплодност трајала краће (Табела 2).

Примордијални фоликули су нађени код 17 жена са неплодношћу мањом од две године (56,67%), а

ретки код 10 жена (33,33%). Уколико је неплодност дужа од 10 година, у патохистолошком налазу жена нема ПФ, већ су заступљене фиброза и склероза са 75%. Постоји статистички значајна разлика у заступљености ПФ код жена са мање од две и више од 10 година трајања неплодности (Фишеров тест егзактне вероватноће: 0,00214; $p<0,01$).

Жене чија неплодност траје мање од пет година имају статистички значајно већи проценат патохистолошких налаза који говоре у прилог потентним јајницима, у односу на жене са трајањем неплодности више од 10 година (Фишеров тест егзактне вероватноће: 0,0166; $p<0,05$).

Код 66 жена (65,35%) чија неплодност траје мање од 10 година нађени су ПФ, док их уопште нема код жена које су неплодне више од 10 година. Ова разлика је статистички значајна (Фишеров тест егзактне вероватноће: 0,017; $p<0,05$).

Сличан редослед патохистолошких дијагноза према њиховој учесталости присутан је и код жена са примарном и секундарном неплодношћу. Нема статистички значајне разлике у заступљености ПФ код жена са примарном и секундарном неплодношћу ($p>0,05$).

Највећи број жена, без обзира на врсту хируршке лапароскопске интервенције, имао је у патохистолошком налазу примордијалне фоликуле. Пацијенткиње код којих је примењена салпингоовариолиза имале су 29,42% патохистолошких налаза без ПФ (и осталих). У случају фимбриопластике, налазе који указују на то да постоји и проблем на нивоу јајника имало је 30,36% жена.

У односу на патохистолошки налаз биопсије јајника, стопа затрудњавања је веома различита. Она је, логично, највећа код жена са патохистолошким налазом ПФ и износи 67,50%. Висока стопа затрудњавања

ТАБЕЛА 2. Резултати патохистолошке анализе биопсије јајника у односу на трајање неплодности.
TABLE 2. Results of histopathologically analyzed ovary biopsy in relations to infertility duration.

РЕЗУЛТАТИ ПАТОХИСТОЛОШКЕ АНАЛИЗЕ БИОПСИЈЕ ЈАЈНИКА RESULTS OF HISTOPATHOLOGICALLY ANALYZED OVARY BIOPSY		ТРАЈАЊЕ НЕПЛОДНОСТИ INFERTILITY DURATION				УКУПНО TOTAL (n=101)
		<2	<5	<10	>10	
		(n=30)	(n=55)	(n=12)	(n=4)	
Нема примордијалних фоликула None primordial follicle	No.	0	2	2	0	4
	%	0.00	3.64	16.67	0.00	3.96
Ретки примордијални фоликули Rare primordial follicle	No.	10	11	5	0	26
	%	33.33	20.00	41.67	0.00	25.74
Примордијални фоликули Primordial follicle	No.	17	20	3	0	40
	%	56.67	36.36	25.00	0.00	39.60
Фиброза и склероза Fibrosis and sclerosis	No.	4	13	3	3	23
	%	13.33	23.64	25.00	75.00	22.77
Хипертекоза Hyperthecosis	No.	0	4	0	0	4
	%	0.00	7.27	0.00	0.00	3.96
Фоликуларне цисте Follicular cystes	No.	0	2	0	0	2
	%	0.00	3.64	0.00	0.00	1.98
Остало Anothers results	No.	0	5	0	1	6
	%	0.00	9.09	0.00	25.00	5.94

ТАБЕЛА 3. Стопа затрудњавања у односу на патохистолошки налаз биопсије јајника.
TABLE 3. Pregnancy rate in relation to histopathologically analyzed ovary biopsy.

ПАТОХИСТОЛОШКИ НАЛАЗ RESULTS OF HISTOPATHOLOGICALLY ANALYZED OVARY BIOPSY	БРОЈ ХИРУРШКИХ ЛАПАРОСКОПИЈА NUMBER OF LAPAROSCOPIES	БРОЈ ТРУДНОЋА NUMBER OF PREGNANCIES	СТОПА ЗАТРУДЊИВАЊА (на 100) PREGNANCY RATE (on 100)
Нема примордијалних фоликула None primordial follicle	4	0	0,00
Ретки примордијални фоликули Rare primordial follicle	26	10	38.46
Примордијални фоликули Primordial follicle	40	27	67.50
Фиброза и склероза Fibrosis and sclerosis	23	1	4.35
Хипертекоза Hyperthecosis	4	0	0.00
Фоликуларне цисте Follicular cystes	2	1	50.00
Остало Another results	6	1	16.67
Није рађен Not analised	12	4	33.33

присутна је и у случају фоликуларних цисти и износи 50%. Уколико су ПФ ретки, стопа затрудњавања је нижа (38,46%), а ако нису нађени, трудноће изостају (Табела 3). Остали патохистолошки налази који говоре у прилог постојању проблема у овулацији имају ниске стопе трудноће (од 0,00% до 16,67%).

Учесталост трудноћа је статистички значајно већа уколико у патохистолошком налазу биопсијског материјала има примордијалних фоликула ($\chi^2=22,31$; $p=0,000002$; $p<0,05$).

Стопа интраутеринских трудноћа у односу на патохистолошки налаз биопсије јајника јако варира (Табела 4). Највећа је у случају налаза ПФ и износи 57,50%. Уколико су ПФ ретки, стопа интраутеринских трудноћа је 38,46% (све трудноће су интраутеринске). Ако нема ПФ или патохистолошки налаз иде у прилог проблему у

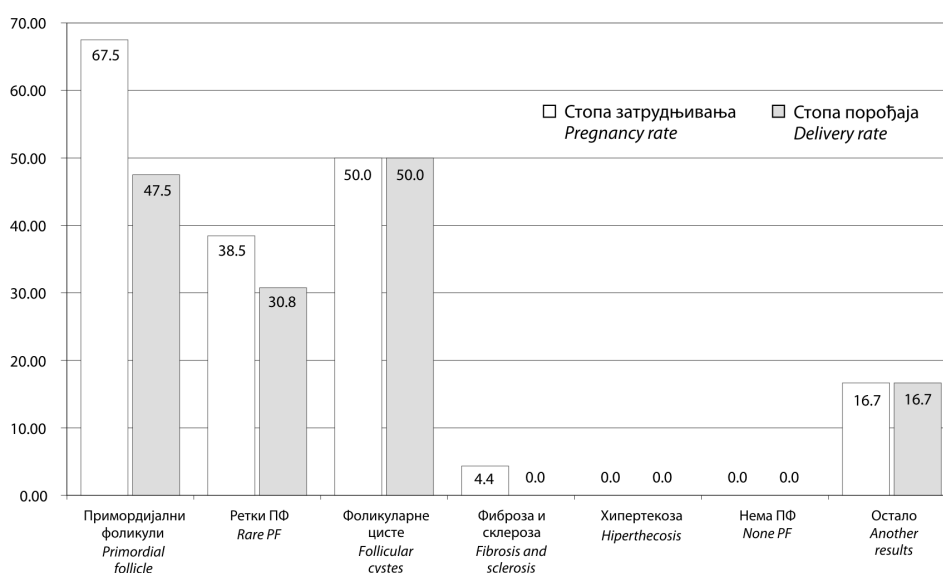
овулацији, стопа интраутеринских трудноћа је статистички значајно нижа ($\chi^2=20,24$; $p=0,0000068$; $p<0,05$).

Стопа екстраутеринских трудноћа је 4,35% код патохистолошког налаза фиброзе и склерозе јајника и 10% у групи жена са патохистолошким налазом ПФ. Нема статистички значајне разлике у учесталости екстраутеринских трудноћа код жена са ПФ у патохистолошком налазу биопсије јајника и осталих ($p>0,05$).

Стопа порођаја у групи жена са патохистолошким налазом ПФ износи 47,50%. Уколико су ПФ ретки, стопа је нижа (30,77%), а ако их нема, онда износи 0% (Графикон 2). Учесталост изнесених трудноћа је статистички значајно већа уколико патохистолошки налаз биопсије јајника указује на постојање ПФ ($\chi^2=13,96$; $p=0,00019$; $p<0,05$).

ТАБЕЛА 4. Стопе интраутеринских и екстраутеринских трудноћа у односу на патохистолошки налаз биопсије јајника.
TABLE 4. Rates of intrauterine and extrauterine pregnancies in relation to histopathologically analyzed ovary biopsy.

ПАТОХИСТОЛОШКИ НАЛАЗ RESULTS OF HISTOPATHOLOGICALLY ANALYZED OVARY BIOPSY PREGNANCIES	ИНТРАУТЕРИНСКЕ ТРУДНОЋЕ INTRAUTERINE PREGNANCIES						ЕКСТРАУТЕРИНСКЕ ТРУДНОЋЕ EXTRAUTERINE PREGNANCIES	
	Изнесене Delivery		Неизнесене Miscarriages		Укупно Total			
	број number	стопа rate	број number	стопа rate	број number	стопа rate	број number	стопа rate
Нема примордијалних фоликула None primordial follicle	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Ретки примордијални фоликули Rare primordial follicle	8	30.77	2	7.69	10	38.46	0	0.00
Примордијални фоликули Primordial follicle	19	47.50	4	10.00	23	57.50	4	10.00
Фиброза и склероза Fibrosis and sclerosis	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	4.35
Хипертекоза Hyperthecosis	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Фоликуларне цисте Follicular cystes	1	50.00	0	0.00	1	50.00	0	0.00
Остало Another results	1	16.67	0	0.00	1	16.67	0	0.00
Није рађен Not analised	1	8.33	1	8.33	2	16.67	2	16.67



ГРАФИКОН 2. Стопа затрудњавања и стопа порођаја у односу на патохистолошки налаз биопсије јајника.

GRAPH 2. Pregnancy rate and delivery rate in relation to histopathologically analyzed ovary biopsy.

ДИСКУСИЈА

Узроци неплодности жена су многобројни. Они могу бити појединачни, али у највећем броју случајева удружено је више фактора. Етиолошке чиниоце требало би увек адекватно испитати. При том не треба изгубити из вида да су у неким случајевима истовремено присутни како функционални, тако и органски узроци неплодности. Утврђивање узрока неплодности, као и код других дијагностичких поступака, захтева добро познавање репродуктивне физиопатологије, систематичност и упорност.

Лапароскопске операције стерилитета, салпингоовариолизе и фимбриопластике, и правилно одабране пацијенткиње за неосалпингостомију, данас, по мишљењу многих стручњака, због својих предности над микрохируршким процедурама, представљају методу избора [7, 8].

У току нашег истраживања урађено је 113 хируршких лапароскопија и 319 корективних поступака (просечно 2,8 по пацијенткињи).

Најзаступљеније интервенције, поред биопсије оваријума које смо радили без обзира на аднексални налаз, јесу салпингоовариолизе код 73 пацијенткиње (64,60%), односно фимбриопластике код 60 пацијенткиња (53,10%). Најређе заступљена хируршка интервенција била је пункција цисте, и то код 10 пацијенткиња (8,85%). Инцизија оваријума у циљу терапије полицистично измењених оваријума урађена је код 22,12% пацијенткиња.

Салпингоовариолиза и фимбриопластике су хируршки лапароскопски поступци које су и други аутори у циљу терапије аднексалног стерилитета најчешће примењивали [3, 6, 9-13].

Биопсија оваријума и хистопатолошка анализа узетих исечака урађена је код 101 пацијенткиње.

Добијено је 105 хистопатолошких налаза. Најчешћи хистопатолошки налаз је показао постојање примордијалних фоликула код 39,60% жена, са превагом код млађих жена. (Код пацијенткиња млађих од 20 година – 66,67%, а код пацијенткиња старијих од 40 година – 25%.) Утврдили смо да претежни број жена има хистопатолошки налаз који говори у прилог потентним јајницима уколико је неплодност трајала краће.

Наши резултати су у сагласности са литературним подацима: функционална способност јајника са годинама опада [14, 15, 16]. Овим се потврђује значај лапароскопске биопсије оваријума у испитивању оваријалне функције, да би се на основу добијених резултата могла обавити селекција пацијенткиња за даље лечење – за избор методе индукције овулације [17].

Код пацијенткиња са примарном и секундарном неплодношћу није уочена статистичка разлика у заступљености примордијалних фоликула. Овакав резултат представља контрадикцију која се може делимично објаснити очуваним рецепторима за стимулативно дејство хипофизних хормона у циљу стимулације овулације.

Присуство фоликуларних циста у кортексу оваријума, као карактеристику патохистолошког налаза полицистичних оваријума, уочили смо у 1,98% биопсијских исечака. SY PCO спада у најчешће ендокрине поремећаје (1,5-3,5%) генеративног доба жене [7, 16, 18, 19] и често је удружен са инфертилитетом [18].

Примордијални фоликули нису нађени у четири хистопатолошка налаза (3,96%), а у групи испитаница од 36 до 40 година у 12,5% налаза. У нама доступној литератури нема података са којима бисмо могли упоредити претпоставку о превременој инсуфицијенцији јајника која је постављена на овај начин.

Намера нам је била да у истраживању компарирамо налаз на јајоводима, који је захтевао неки корективни поступак, и функционалну потенцијност јајника. Највећи број жена, без обзира на врсту корективног лапароскопског поступка, имао је у патохистолошком налазу примордијалне фоликуле.

У две најчешће изведене лапароскопске операције – салпингоовариолизе и фимбриопластике – резултати без ПФ заступљени су у 29,42%, односно 30,36% жена. То значи да запаљенска компонента на унутрашњим репродуктивним органима жене може битно да мења функционалну способност јајника и ремети нормалан процес овулације [21]. Абузеид (*Abuzeid*) и сарадници [20] 1998. године наводе да аднекситис може бити важан фактор који ствара микроскопске алтерације типичне за *SU PCO* (хистопатолошки налаз задебљале тунике албугинее, фиброза оваријалног кортекса, велики број незрелих и атретичних фоликула, лутеинске цисте).

Главни циљ и сврха нашег свакодневног рада, па и овог истраживања, јесте успостављање плодности код наших пацијенткиња.

Намера нам је била да утврђивањем стопе затрудњавања проценимо оправданост и успешност у спровођењу оперативних поступака у току лапароскопије.

Период постоперативног праћења у овом истраживању био је од шест месеци до три године. Групу пацијенткиња коју нисмо могли постоперативно контролисати сматрали смо неуспехом интервенције.

Од 113 пацијенткиња код којих је урађен неки од хируршких лапароскопских поступака верификовали смо 42 трудноће: 36 интраутеринских (29 изнесених) и шест екстраутеринских трудноћа.

Просечна стопа затрудњавања код наших испитаница је 37,17%, а стопа порођаја 25,66%. Трудноће које су настале после наших оперативних поступака сматрали смо трудноћама високог ризика и спроводили интензивни надзор, а по потреби и терапију током гравидитета.

Један од циљева нашег истраживања био је и одређивање потенцијности јајника код пацијенткиња код којих је рађена хируршка лапароскопија. Узорци ткива јајника који су узети биопсијом и хистопатолошки анализирани показали су статистички значајно већу стопу трудноћа и порођаја код налаза присутних примордијалних фоликула. У нама доступној литератури, сем навода да је патохистолошка анализа потребна за оцену функционалне способности јајника и откривања евентуалних патолошких налаза, нисмо наишли на податке са којима бисмо могли упоредити наше [22, 23].

ЗАКЉУЧАК

Лапароскопска дијагностика и хируршке процедуре у одабраним случајевима заузимају и даље, чак и у најразвијенијим земљама, изузетно високо место у прихватљиву алтернативу вантелесном оплођењу.

Хистопатолошки налаз је добијен у 105 биопсијских исечака јајника узетих од 101 пацијенткиње. Најчешће се радило о постојању примордијалних фоликула, чешће код млађих жена, у групи од 20 до 30 година. У две најчешће изведене лапароскопске операције – салпингоовариолизе и фимбриопластике – резултати без примордијалних фоликула заступљени су код 29,42%, односно 30,36% жена. То значи да запаљенска компонента на унутрашњим репродуктивним органима жене може битно да мења функционалну способност јајника, односно ремети нормалан процес овулације.

Код пацијенткиња код којих је хистопатолошком анализом исечака оваријума који су узети биопсијом у току лапароскопије утврђена присутност примордијалних фоликула потврђена је значајно већа стопа затрудњавања и стопа порођаја.

На основу хистопатолошке верификације биопсијских исечака јајника узетих у току лапароскопије, испуњавају се оптимални услови за утврђивање потенцијности јајника и може се обавити селекција пацијенткиња за адекватан даљи третман.

ЛИТЕРАТУРА

- Adamian LV, Kulakov VI, Kuselev SI et al. Endoscopy versus laparotomy in operative gynecology today. *Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl.* 1997; 76:52.
- Lipscomb GA, Stovall TS, Ling FW. Basic laparoscopic knowledge among gynecologic laparoscopists. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1455-1459.
- Pjević M. Laparoskopiska hirurgija u infertilitetu. XIII Jugosl. simp. o aktuelnim problemima u sterilitetu i fertilitetu, Mataruška banja, 1998:175-185.
- Scott JR. Endoscopic surgery. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB et al. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 827-835.
- Antić N. Značaj laparoskopске hirurgije u lečenju steriliteta. Okrugli sto laparoskopiska hirurgija u ginekologiji. XLII Ginekološko-akušerska nedelja SLD, Beograd, 1998:541-545.
- Pjević M, Fištes N, Bujas M i sar. Rekonstruktivne laparoskopске operacije u žena sa bračnom neplodnošću. XXXIX ginekološko-akušerska nedelja SLD, Beograd, 1995:326-333.
- Afanaisev L, Jacovleva N, Ouchakova G. Microsurgical treatment of tuboperitoneal sterility. *Acta Obstet Gynecol Scand, Suppl.* 1997; 76:37.
- Hayes E, Rock J. When is infertility surgery indicated, The III World Kongres on Controverses in Obstetrics Gynecology and Infertility, Monduzzi Editore Washington, 2002; 47-55.
- Dubuisson JB. Are there still indications for tubal surgery in infertility. *Presse Med* 1998; 27:1793-1794.
- Gomel V. Salpingoovariolysis by laparoscopy in infertility. *Fertil Steril* 1983; 22:607-617.
- Gomel V. Operative laparoscopy: time for acceptance. *Fertil Steril*, 1989; 52:1.
- Majstorović J, Nenadić D, Novaković V i sar. Operativna celioskopija kod žena sa bračnom neplodnošću. XIII Jugosl. simp. o aktuelnim problemima u sterilitetu i fertilitetu, Mataruška Banja, 1998: 186-193.
- Majstorović J, Radojčić Lj, Blagojević D. Nove mogućnosti endoskopske ginekološke hirurgije. *Zbornik radova. XXXIII ginekološko-akušerska nedelja SLD, Beograd, 1989; 335-337.*
- Hammond CB Infertility. In: Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB et al. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 725-736
- Hornstein MD, Schuust DJ. Infertility. In: Berek JS. *Novak's Gynecology*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996:915-962.

16. Radonjić, Lazović G. Policistični ovarijumi kao uzrok subfertilnosti. Doktorska disertacija, Beograd 1984.
17. Anđelić L. Endoskopska hirurgija u lečenju policistično promenjenog jajnika. XIII Jugosl. simp. o aktuelnim problemima u sterilitetu i fertilitetu. Mataruška Banja, 1998:201-204.
18. Dramušić V. Ginekološka endokrinologija. U: Kurjak A. i sar. Ginekologija i perinologija. Medicinska knjiga Zagreb, 1989:309-338.
19. Homburg R. Polycystic ovary syndrom. Gynecology Forum Spec. Issue, 1999:3-12.
20. Abuzeid MJ, Formentini E, Shaw D et al. Laparoscopic fimbrioplasty is the treatment of choice for infertility due to fimbrial pathology. Fertil Steril, Suppl. 1, 1998:320.
21. Saravelos HG, Li TC, Cooke ID. An analysis of outcome of microsurgical and laparoscopic adhesiolysis for infertility. Hum Reprod, 1995; 10:2887-2894.
22. Martin CM. Infertility. In: De Cherney AH, Pernoll ML. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. Appleton and Lange Prentice - Hall Internacional inc., 1994:996-1006.
23. Olivar AC. The role of laparoscopic ovarian biopsy in the management of premature gonadal failure. Conn-Med. 1996;60:707-708.

LAPAROSCOPIC OVARY BIOPSY AND INFERTILITY

Jasmina POPOVIĆ¹, Vojin ŠULOVIĆ², Dragomir VUČETIĆ¹, Zoran POP-TRAJKOVIĆ¹, Milena VELJKOVIĆ³

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Niš; 2. Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade; 3. Health centre, Niš

ABSTRACT

In the most developed countries, laparoscopic diagnostics and surgical procedures in the chosen cases still play a very important role and represent the acceptable alternative to the extrauterine fertilization. On the basis of histopathological verification of ovary biopsy cuts taken during the laparoscopy, the optimum conditions are fulfilled for determination of the ovary potentiality enabling the selection of patients for the further proper treatment. 113 patients that, due to the marriage infertility, were examined and treated at the Department of Sterility and Infertility of the Obstetrics and Gynecology Clinic, Clinical Center of Niš, with the average age of 31.39 ± 6.10 and with the average marriage infertility period lasting from 4.11 ± 2.99 had undergone the surgical laparoscopy. The most frequently used interventions that were performed, disregarding the adnexal findings, were salpingoovariolyses in 73 cases (64.60%), then fimbrioplasty in 60 cases (53.10%). Ovary biopsy and histopathological analysis of the cuts taken were performed in 110 patients (89.39%). We got 105 histopathological findings. The most common histopathological findings showed the existence of the

primordial follicles in 39.60% of women, with the prevalence in younger ones. (In patients younger than 20 – 66.67%, while in patients over 40 – 25%). We found out that the prevailing number of women had the histological findings that spoke on behalf of the potential ovaries in case the infertility lasted shorter. The ovary tissue cuts taken by biopsy that were histopathologically analyzed, showed the significantly higher pregnancy and delivery rate in findings with the primordial follicles present (67.5% of the pregnancy rate 57.5% of the intrauterine pregnancy rate and 47.5% of the delivery rate).

Key words: infertility, laparoscopy, ovary biopsy, histopathological analysis, pregnancy rate.

Jasmina POPOVIĆ
Ginekološko-akušerska klinika
Klinički centar Niš
Zetska bb, 18000 Niš
Tel: 018 324 063

* Рукопис је достављен Уредништву 11. 2. 2003. године.

ХИРУРШКИ ТРЕТМАН ПОСТКОНТУЗИОНОГ ХЕМАТОМА ОРБИТЕ У ЊЕГОВОЈ ПОЗНОЈ ФАЗИ

Милош ЈОВАНОВИЋ

Институт за очне болести „Проф. др Ђорђе Нешић”, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Циљ рада је приказ успешно спроведене декомпресије орбите код орбиталног хематома. Мушкарац стар 51 годину задобио је контузиону повреду десног ока при паду на славину у кади. Дошло је до стварања великог орбиталног хематома са протрузијом, ограничењем покрета очне јабучице, болом, диплопијама, набором ретине због компресије хематома на булбус и ретиналним хеморагијама, повишеног интраокуларног притиска и пада видне оштрине на 2/60. Месец дана је лечен медикаментном терапијом, али без видљивих резултата. После месец дана од повреде извршена је операција, и то предње-доња транскутана орбитотомија. Тада су екстраховани хематом и део масног ткива орбите. Одмах после операције дошло је до повлачења булбуса према позади и нестанка егзофталмуса, а наредних дана и до успостављања покретљивости очне јабучице, губитка набора ретине уз постепено повлачење хеморагија, нормализовања интраокуларног притиска, нестанка бола и диплопија и враћања видне оштрине на нормалу. Овим радом је показано да декомпресија орбите код орбиталног хематома може бити успешна и у позном периоду, односно месец дана после повреде. Наравно, операцију би требало да изводи само искусан орбитални хирург.

Кључне речи: контузија орбите, орбитални хематом, декомпресија орбите.

УВОД

Орбитална крварења могу настати спонтано, при неким хируршким интервенцијама у орбити или њеним околним структурама и при повредама орбите.

Спонтана крварења се обично појављују при повишењу интракранијалног венског притиска или код различитих случајева хеморагичних дијатеза [1, 2]. Појављују се код свих узрасних група, и то од новорођенчади до најстаријих особа.

Операције у орбити представљају посебну опасност за појаву крварења. Могућност појаве крварења постоји још у току давања ретробулбарне или парабулбарне анестезије, када бива ледиран неки већи крвни суд орбите. Оваква крварења се чешће дешавају при давању ове врсте локалне анестезије пре предвиђене операције катаракте. Крварења могу бити толика да нас приморавају на одлагање операције на неко време, а описани су случајеви настанка слепила после таквих орбиталних крварења [3, 4, 5]. Непосредно у постоперативном периоду у самој орбити или њеним околним структурама такође може доћи до озбиљног крварења. Такве операције су разне врсте орбитотомија и декомпресија орбите, ринопластика, операција на синусима и дакриоцистиностомија [2, 6, 7].

Посебну опасност за око представљају крварења у орбити која су изазвана повредама. Повреде могу бити нанете оштрим предметима – отворене [5, 8], или тупим предметима – контузионе [9, 10]. Посебне контузионе повреде орбите и њене околине могу довести до фрактура зидова орбите.

Крварења у орбити могу бити локализована субпериостално, парабулбарно и ретробулбарно у простору мишићног конуса.

Клинички симптоми и знаци су многобројни. Пацијент се жали на изненадан бол у дубини ока и ди-

плопије. Долази до пораста орбиталне тензије и скока интраокуларног притиска. Објективно се уочава протрузија, ограничена покретљивост булбуса или његова потпуна уоченост. Офталмоскопијом на очном дну могу се приметити набори ретине као последица компресије. У најтежим случајевима контузионих повреда може доћи до авулзије очне јабучице и кидања правих мишића на месту њиховог припоја на склери, те је булбус избачен без могућности затварања капака [11].

Поступак код орбиталних крварења је различит и зависи од обима крварења и степена анатомске угрожености очне јабучице и функције вида на њему. Код блажих случајева, код којих постоје протрузија, ограниченост покрета очне јабучице и повишење интраокуларног притиска, конзервативна терапија даје добре резултате. Дају се антиглаукомни лекови, кортикостероиди (системски) ради смањења едема, осмотерапеутици ради убрзања ресорпције и смањења отока и снижења интраокуларног притиска. Уколико је потребно заштитити рожњачу због њене експозиције, поставља се влажна комора. Код таквих случајева помаже и масаж булбуса неколико пута у току дана [11]. Уколико све то није довољно, а протрузија је велика, са великом претњом страдања функције вида услед компресије на оптикус, врши се хируршка декомпресија орбите [9, 10, 11]. Прво се врши спољашња кантотомија, а онда декомпресија било предњом орбитотомијом, или горњом панорамском орбитотомијом [10,11]. После уклањања колекције крви или крвног коагулума, булбус се повлачи позади и поставља се привремена тарзорафија. На тај начин се постиже компресија булбуса према позади и спречава настанак новог крварења. Тарзорафија обично остаје од две до три недеље.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

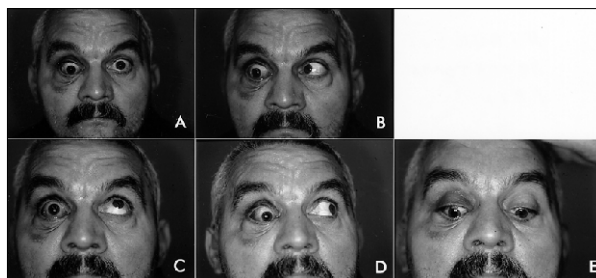
Пацијент је мушкарац стар 51 годину. Пре десет година имао је операцију на срцу и отада стално узима антикоагуланс синтром 4 mg на дан. На Институт за очне болести Клиничког центра Србије у Београду први пут се јавља 30. октобра 2001. године због повреде десног ока. Повреда је настала 24 дана раније, када се пацијент оклизнуо у кади у купатилу и пределом десног ока ударио у славину туша. Радило се о контузионој повреди десног ока. До доласка на Институт лечен је конзервативно у другој здравственој установи, али се стање није поправљало, већ је, напротив, сваког дана долазило до слабљења вида.

При покретању очне јабучице у различитим правцима погледа пацијент се жалио на бол у оку и на постојање сталних дуплих слика које су биле исцрпљујуће. Објективно, постојао је хематом капака у повлачењу, очна јабучица била је у протрузији а егзофталмометријска вредност је износила 24 mm (Слика 1a), за разлику од левог ока, где је 17 mm. Постојала је и ограничена покретљивост очне јабучице у свим правцима, а посебно при погледу удесно, горе и лево (Слика 1b, c, d) и нешто мање при погледу према доле (Слика 1e). Медије су биле провидне, а на очном дну су се видела ретинална крварења са израженим наборима ретине од папиле према макули (Слика 2). Видна оштрина на том оку износила је 2/60, а интраокуларни притисак био је 28 mmHg.

Поред детаљног офталмолошког прегледа извршена су и допунска дијагностичка испитивања: на рендгену (RTG) десне орбите налаз је био уредан, без оштећења коштаних структура зидова. СТ скен (СТ – компјутеризована томографија) десне орбите показује да у њеном латералном делу и ретробулбарно постоји промена интензитета меких ткива која по густини не одговара свежој крви, али може одговарати густини хематома у одмаклој фази. Та промена потискује очну јабучицу па је она у протрузији, десни прави мишић се не диференцира јер је уроњен у хематом, а оптички нерв је значајно компримован и потиснут назадно. Коштане структуре орбите су интактне (Слика 3).

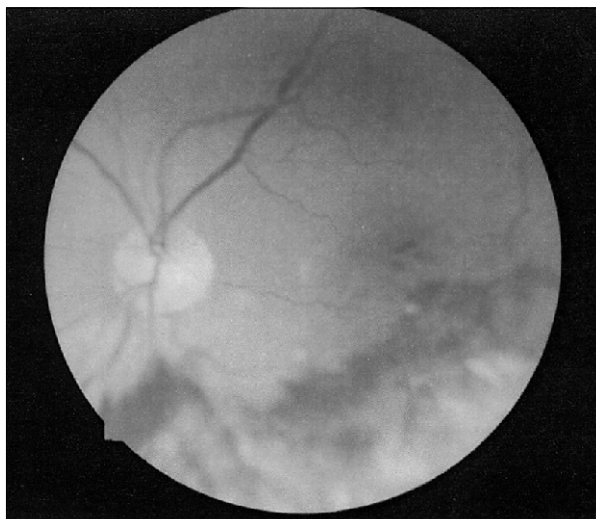
На основу анамнезе, симптоматологије, клиничке слике и клиничког прегледа, као и на основу допунских испитивања, закључили смо да се ради о орбиталном крварењу насталом као последица контузионе повреде. Крварење је било локализовано парабулбарно и ретробулбарно. Како је од повреде протекло читавих месец дана, закључили смо да се хематом налази у фази организације.

Компромитована видна оштрина, егзофталмус, ограничена покретљивост булбуса, набори и крварење ретине говорили су нам да се од медикаментне терапије више не могу очекивати никакви резултати, те смо се одлучили на хируршку процедуру, односно декомпресију орбите. Операција је извршена у општој ендотрахеалној анестезији. Вршили смо предње-доњу транскутану орбитотомију. У орбиту смо ушли уз њену доњу ивицу у доње-темпоралном



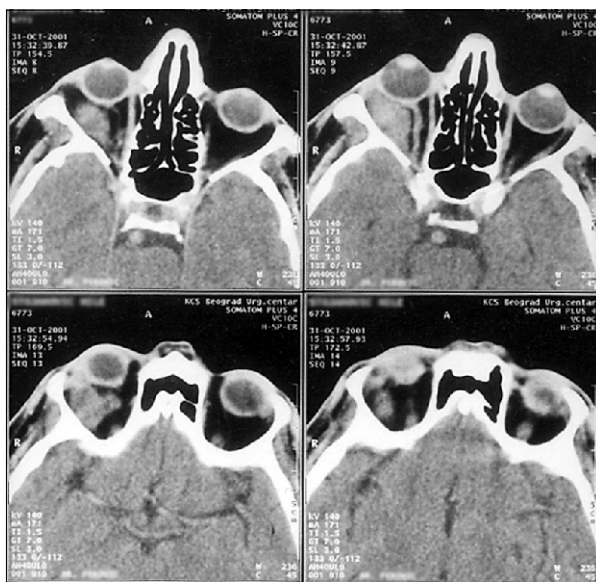
СЛИКА 1. Слика је учињена 30 дана после повреде а један дан пре операције. Протрузија са ограниченом покретљивошћу булбуса у свим правцима.

FIGURE 1. Picture taken 30 days following injury and a day before surgery. Protrusion of the eyeball with restricted ocular motility.



СЛИКА 2. Слика фундуса је учињена 30 дана после повреде. Виде се ретинална крварења и набори ретине.

FIGURE 2. Fundus appearance 30 days following injury. Retinal hemorrhage and retinal folds.



СЛИКА 3. СТ скен је учињен 30 дана после повреде а један дан пре операције. У десној орбити постоји сенка хематома у одмаклој фази.

FIGURE 3. Orbital CT scan performed 30 days following injury and a day before surgery. Long standing hemorrhage in the right orbit.

делу. Уз помоћ аспиратора и инструмената уклонили смо крвни коагулум, који је био у почетној фази организације, а затим смо уклонили и мањи део масног ткива орбите. Одмах, на операцијском столу, показала се повећана компресибилност очне јабучице према позади.

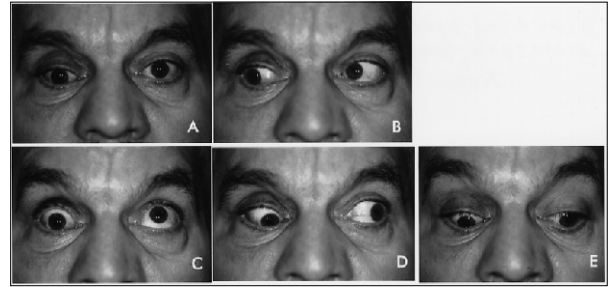
У постоперативном току опоравак је текао нормално. Није било нових крварења и пацијент је отишао кући шестог дана након операције. Три месеца после операције евидентни су резултати операције. Протрузије очне јабучице више није било, као ни ретракције капака (Слика 4a). Побољшана је покретљивост булбуса у свим правцима (Слика 4b, d, e) сем при форсираном погледу према горе (Слика 4c), када су се појављивале и диплопије. У примарном положају погледа и у свим осталим дијагностичким погледима диплопија није било. Медије су остале провидне, а на очном дну су се изгубили хеморагије и набори ретине (Слика 5). На контролном СТ скену орбите показало се да су оба булбуса у нормалном положају и више није било хематома и компресије на десни оптикус. Спољашњи прави мишић десне орбите је изражено задебљан (Слика 6). Оно што је најважније, на оку је дошло до поправљања функције вида, тако да је сада она нормална.

ДИСКУСИЈА

Приказ овог болесника говори о озбиљности повреде ока која може настати при оклизнућу и паду у кади. Те повреде настају ударом предела ока у туш-батерију и нису тако ретке. Могу бити и знатно теже када долази до руптуре очне јабучице и семиевисцерације.

Специфичност повреде у овом случају је у томе да је контузиона повреда довела до великог ретробулбарног и парабулбарног хематома, који се није повлачио ни месец дана после повреде, већ је дошло до почетка његове организације. Предузета медикаментна терапија није дала задовољавајуће резултате. Били су испоњени сви знаци који прате обилно крварење у орбити: протрузија, ограничење покретљивости очне јабучице праћено диплопијама, бол, набори ретине због компресије на булбус, повишење интраокуларног притиска и пад оштрине вида. Постојање обилног орбиталног крварења показано је на најбољи начин СТ скеном орбите.

Сви ови симптоми, а посебно знаци, и то набори ретине, компресија на оптикус и његово потиснуће према назад, као и пад оштрине вида, натерали су нас да се одлучимо за декомпресију орбите. Када смо одабрали доње-темпорални приступ при орбитотомiji, руководили смо се СТ скеном и положајем хематома. Сама операција је протекла без компликација и, што је најважније, није дошло до новог крварења, мада смо због предострожности инсталирали вакуум дрен. Још током операције приметили смо да је задебљан спољашњи прави мишић, што се касније показало и на контролном СТ скену (Слика 6). Највероватније је био прожет крвљу и био је ослабљене функције.



СЛИКА 4. Слика је учињена три месеца после операције (декомпресије) орбите. У примарном положају погледа нема протрузије очне јабучице, а повраћена је и покретљивост очне јабучице у свим правцима погледа.

FIGURE 4. Picture taken three months following surgery (orbital decompression). There is no protrusion in the primary position and full motility has been restored.



СЛИКА 5. Слика очног дна учињена шест месеци после повреде. Набори и хеморагије ретине су нестали и налаз очног дна је нормалан.



СЛИКА 6. СТ скен орбите учињен три месеца после операције. Десна очна јабучица је у нормалном положају и више нема протрузије.

FIGURE 6. Orbital CT scan performed three months following surgery. There is no protrusion any more and the right eyeball is in the normal position.

Резултати су били видљиви одмах после операције, а после недеља и месеци они су били све израженији. Булбус се повукао у свој нормалан положај и више није било протрузије, повратила се покретљивост очне јабучице и нестале су диплопије, а нестало је и набора и крварења на ретини. Повратила се и функција вида, па је дошло до успостављања нормалне оштрине вида. Интересантно је да, иако је оптикус трпео компресију у току месец дана, није дошло до атрофије нервних влакана, што се видело очувањем нормалне боје папиле видног живца. То је и омогућило да дође до успостављања нормалне оштрине вида. Овим смо показали да декомпресија орбите предузета и месец дана после настанка хематома орбите може дати одличан резултат. Ту могућност увек треба имати у виду, када год претходне процедуре конзервативног лечења не дају задовољавајуће резултате.

ЗАКЉУЧАК

Декомпресија орбите код великих орбиталних хематома може бити предузета и у позном периоду и може дати задовољавајуће резултате. Она доводи до успостављања нормалних анатомских односа, али и моторних и сензорних способности ока. Подразумева се да би операцију декомпресије орбите требало да изводи искусан орбитални хирург који добро познаје анатомију орбите.

SURGICAL TRETMENT OF POSTCONTUSION ORBITAL HEMATOMA IN ITS LATE PHASE

Miloš JOVANOVIĆ

Institute of Eye Diseases „Prof. dr Đorđe Nešić”, Clinical Center of Serbia, Belgrade

OBJECTIVE

The object of the study was to present successfully performed decompression of the orbit in orbital hematoma.

MATERIAL AND METHODS

Male, 51 years of age sustained the contusion injury of the right eye during his fall on the bath tap. It caused the development of a large orbital hematoma with protrusion, restricted movement of the eyeball, pain, diplopia, folding of the retina due to hemtoma compression to bulbus oculi and retinal hemorrhages, higher intraocular pressure and impaired visual acuity to 2/60. He was treated by medications for a month, but the results were not favorable. After one month from the injury, anterior-inferior transcutaneous orbitotomy was performed. During the surgical intervention, hematoma and a part of orbital fat tissue were removed.

RESULTS

The globe of the eye was retracted and the exophthalmos disappeared immediately after the surgery, while the mobility of the eye-

ball, disappearance of retinal folds with gradual receding of hemorrhage, normal intraocular pressure, abatement of pain and diplopia as well as the restoration of visual acuity to normal ensued in a few subsequent days.

CONCLUSION

This study illustrated that decompression of the orbit in orbital hematoma might be successful even in the late phase, e.g., one month following the injury. It is assumed that surgical intervention would be performed by experienced orbital surgeon.

Key words: orbital contusion, orbital hematoma, decompression of the orbit.

Miloš JOVANOVIĆ
Institut za očne bolesti
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 84 44

ЛИТЕРАТУРА

1. Atalla MR, McNab AA, Sullivan TJ, Sloan B. Nontraumatic subperiosteal orbital hemorrhage. *Ophthalmology*, 2001;108(1): 183-9.
2. Hunt KE, Ross JJ. Orbital hemorrhage in the nonoperated eye as a complication of general endotracheal anesthesia. *Arch Ophthalmol* 1998;116(1):105-6.
3. Girard LJ. Subperiosteal orbital hemorrhage from retrobulbar injection resulting in blindness. *Arch Ophthalmol*. 1997;115 (8):1085-6.
4. Puustjarvi T, Purhonen S. Permanent blindness following retrobulbar hemorrhage after peribulbar anesthesia for cataract surgery *Ophthalmic surg* 1992;23(7): 450-2.
5. Olitsky SE, Juneja RG. Orbital heorrhage after the administration of sub-Tenon s infusion anesthesia. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28(2):145-6.
6. Hunts JH, Patrinely JR, Stal S. Orbital hemorrhage during rhinoplasty. *Ann Plast Surg* 1996;37(6):618-23.
7. Shuler JD. Topical anesthesia in a patient with a history of rerobulbar hemorrhage *Arch Ophthalmol* 1993;111(6):733-6.
8. Rosen CE. Late migration of an arbalital implant causing orbital hemorrhage with sudden proptosis and diplopia *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1996;12(4):260-2.
9. Amagasaki K, Tsuji R, Nagaseki Y. Visual recovery following immediate decompression of traumatic retrobulbar hemorrhage via transcranial approach. *Neurol Med Chir (Tokio)*, 1998;38(4): 221-4.
10. Liu D. A simplified technique of orbital decompression for severe retrobulbar hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1993;116(1): 34-7.
11. Rootman J. *Diseases of the Orbit* J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1988.pp. 587-97.

ХОЧКИНОВЕ И РЕД-ШТЕРНБЕРГОВЕ ЋЕЛИЈЕ У ПЕРИФЕРНОЈ КРВИ БОЛЕСНИКА СА ОДМАКЛИМ СТАДИЈУМОМ ХОЧКИНОВЕ БОЛЕСТИ

Рајко МИЛОШЕВИЋ, Милица ЧОЛОВИЋ, Весна ЧЕМЕРИКИЋ-МАРТИНОВИЋ,
Наташа ЧОЛОВИЋ, Марина БОГУНОВИЋ

Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Присуство Хочкинових (*Hodgkin*) или Ред-Штернбергових (*Reed-Sternberg*) ћелија у периферној крви оболелих од Хочкинове болести забележено је изузетно ретко у ранијем периоду, а још мање у последњих десет година, првенствено због све успешнијег лечења ове болести. Током последње деценије 20. века атипичне мононуклеарне ћелије присутне у периферној крви код два болесника послужиле су за њихово издвајање, култивисање и детаљно имунофенотипско и генетско изучавање. Утврђено је да су оне В лимфоидног порекла, а имунофенотипски експримирају *CD30* и *CD15* антигене. Утврђивање присуства Хочкинових ћелија у периферној крви болесника са Хочкиновом болешћу значајно је за болеснике са одмаклим стадијумом болести код којих се планирају интензивна хемиотерапија и аутолога трансплантација матичних ћелија периферне крви. Аутори приказују болесника старог 33 године који се разболео септембра 2000. године, са појавом увећаних лимфних жлезда на врату, високом температуром и губитком у телесној тежини. Физичким прегледом нађена је хепатоспленомегалија. Лабораторијске анализе су у периферној крви показивале анемију и тромбоцитопенију уз нормалан број леукоцита са 24% атипичних лимфоидних елемената. Хистолошким прегледом лимфне жлезде са врата утврђено је да се ради о Хочкиновој болести типа нодулске склерозе са мешовитом целуларношћу. Биопсијом костне сржи нађена је нодуларна лимфомска инфилтрација. Имунохистохемијском анализом ћелија концентрата периферне крви утврђено је присуство ћелија које су имунофенотипски биле *CD30⁺*, *CD15⁺* и морфолошки одговарале Ред-Штернберговим ћелијама. Болесник се налазио у *IV/V В* клиничком стадијуму болести и примењена је терапија од девет кура протокола *ABVD+Mr*. Налазио се у комплетној ремисији.

Кључне речи: Хочкинова болест, Хочкинове ћелије, Ред-Штернбергове ћелије, периферна крв.

УВОД

Хочкинова (*Hodgkin*) болест настаје малигним преображајем ћелија у лимфним жлездама, слезини, јетри и другим органима са ретикулоендотелним системом. Болест се шири локалном инвазијом, лимфогеном и хематогеном дисеминацијом. На могућност присуства Ред-Штернбергових (*Reed-Sternberg*) ћелија у периферној крви указала је још 1902. године Д. Ред (*Reed*) [1]. Тако је до 1966. године приказано осам болесника са Хочкиновом болешћу и атипичним мононуклеарним ћелијама у периферној крви које су цитоморфолошки одговарале Ред-Штернберговим или моноједарним Хочкиновим ћелијама. У периферној крви болесника са Хочкиновом болешћу описано је неколико типова абнормалних ћелија, почев од атипичних моноцита до Ред-Штернбергових ћелија [2-5]. Оне се чешће могу открити у леукоцитним концентратима периферне крви. Имунохистохемијским испитивањем ових ћелија у радовима Волфа (*Wolf*) и Канцлера (*Kanzler*) [6, 7] нађено је да оне експримирају *CD30⁺* и *CD15⁺* антигене, као и Ред-Штернбергове ћелије које се налазе у лимфомском ткиву. У овом раду приказујемо болесника са одмаклим стадијумом Хочкинове болести и присуством Ред-Штернбергових ћелија у периферној крви, које су доказане морфолошким и имунохистохемијским испитивањем.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 33 године разболео се августа 2000. и дошао у болницу са увећањем жлезда на врату, губитком у телесној тежини, презнојавањем и малаксалошћу. Лечен је безуспешно антибиотикима, а затим је упућен на болничко лечење. Физичким прегледом нађена је слабија прокрвљеност слузница, обострано увећане лимфне жлезде на врату до величине 5×8 cm. Јетра се палпирала 6 cm под десним ребарним луком, а слезина до нивоа умбиликуса. Налаз на срцу и плућима био је нормалан. Лабораторијске анализе: *Hb* 79 g/l, леукоцити 4×10⁹/l (штапасте 4%, сегментовани 12%, еозинофилни 2%, моноцити 4%, лимфоцити 54%, лимфоидне ћелије 24%), тромбоцити 38×10⁹/l, хематокрит 0,24, *SE* 130 mm/h, фибриноген 7,4 g/l. Биохемијске анализе: гликемија 5,3 mmol/l, уреа 3,7 mmol/l, креатинин 63 mmol/l, тотални протеини 66 g/l, *AST* 17 I/U, *ALT* 7 I/U, алкална фосфатаза 482/1934 I/U. *PTT* 51,6 секунди, *PV* 121. *HbS* негативан, *HCV* негативан, *HIV* негативан. Рендгенски преглед плућа показао је обострано лако увећање хилуса. Ултрасонографским прегледом трбуха нађено је увећање јетре промера 17 cm и слезине промера 20 cm. Биопсијом лимфне жлезде са врата утврђено је да је у питању Хочкинова болест типа нодулске склерозе са мешовитим ћелијским саставом. Цитолошким прегледом аспирата костне сржи добијена је лако хипоцелуларна срж са присутним мегакариоцитима и еритроцитном и гранулоцит-

ном лозом нормалних особина. У аспирату костне сржи нису нађене атипичне ћелије. Патохистолошким прегледом костне сржи нађена је лимфомска инфилтрација. У леукоцитном концентрату периферне крви утврђено је присуство $CD30^+$ и $CD15^+$ лимфомских ћелија (Слика 1). Цитогенетском анализом костне сржи добијен је нормалан мушки кариотип 46, XY.

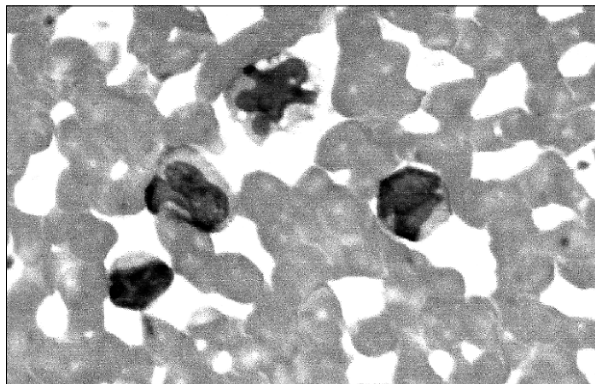
Болесник је лечен $ABVD+Mr$ протоколом. Примео је девет кура и сада се налази у комплетној ремисији.

ДИСКУСИЈА

У раду је приказан болесник са присуством малигних Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија у периферној крви. Ћелије су имале типичну морфологију ових ћелија, а експримирале су активационе антигене $CD30$ и $CD15$. Кариотип ћелија костне сржи био је нормалан.

Хочкинова болест се одликује присуством мононуклеарних Хочкинових и вишеједарних Ред-Штернбергових ћелија, које чине само 0,1-1% укупне популације у захваћеном лимфатичном ткиву. Оне су окружене реактивним Т лимфоцитима, хистиоцитима, еозинофилима и ћелијама строме. Ретко се могу наћи на рутинском размазу периферне крви [8-11]. У бројним анализама 890 болесника са Хочкиновом болешћу Хочкинове и Ред-Штернбергове ћелије су нађене у периферној крви два пута, или у 0,2% случајева. Присуство Ред-Штернбергових ћелија у рутинским аспиратима костне сржи такође је ретко. Оне су нађене код 43 од 890 болесника, или у 4,8% случајева [3]. Ово је последица структуре лимфомских инфилтрата који се налазе у виду фокалних лезија које се не морају увек добити аспирационом пункцијом костне сржи. Поред тога, специфичне лезије у костној сржи имају фиброзно ткиво које отежава аспирацију. Пролазно присуство Ред-Штернбергових ћелија у периферној крви је чешће него што се може доказати, јер се оне вероватно филтрују преко капилара плућа у општу циркулацију [8, 9, 10]. Периодичним испитивањем концентрата периферне крви код 135 болесника са Хочкиновом болешћу које је рађено током четири године нађено је присуство абнормалних ћелија код 50 болесника, или у 37% случајева [3]. Абнормалне Хочкинове или Ред-Штернбергове ћелије у леукоконцентрату периферне крви повремено се могу наћи током активности Хочкинове болести, али су понекад присутне и током ремисије болести. Њихово присуство у периферној крви указује на одмакли стадијум болести, али не и нужно на фаталан исход. Испитивање присуства Хочкинових или Ред-Штернбергових ћелија у концентратима периферне крви код болесника са Хочкиновом болешћу није скрининг-тест за ову болест, нити дефинитивни прогностички тест.

Код болесника са Хочкиновом болешћу код којих је рађена спленектомија у спленичној артерији



СЛИКА 1. Размаз концентрата периферне крви у коме се налазе бинуклеарне и мононуклеарне Хочкинове и Ред-Штернбергове ћелије (May-Grunwald-Giemsa stain, $\times 1000$).

FIGURE 1. Peripheral blood smear with binuclear and mononuclear Hodgkin and Reed-Sternberg cells (May-Grunwald-Giemsa stain, $\times 1000$).

Ред-Штернбергове ћелије нису нађене док су добијене из спленичне вене, а број ћелија се повећавао након компресије слезине [5].

Линијско порекло Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија је контроверзно. Налаз атипичних мононуклеарних ћелија у периферној крви болесника са одмаклом Хочкиновом болешћу омогућило је испитивање порекла, имунофенотипских и цитогенетских особина ових ћелија преко успостављања ћелијских линија [6, 7]. Њиховим култивисањем доказано је да су оне В лимфоидног порекла и да експримирају $CD30$, $CD15$ и $CD71$ антигене (трансферински рецептор). Испитивања Куперса (*Kuppers*) и сарадника [7] показала су да најмање у једном делу Хочкинове болести ћелије потичу од В лимфоцита у разним стадијумима диференцијације. Цитогенетском анализом Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија из ћелијских култура нису нађене специфичне хромозомске аберације [6, 7]. Ипак, кариотип је имао извесне особине специфичне за Хочкинову болест јер су код већине болесника нађени скоро триплоидан или тетраплоидан број хромозома и различите структурне аберације. Најчешће су нађене промене на хромозомима $1p13-21$, $2p16-p21$, $6q15-q21$, $7q11.2-q36$, $11q13-q23$, $12p11-p13$, $12q22-q23$ и $19p13$ [6, 11]. Тако је у ћелијској линији $L1236$ нађен скоро триплоидан кариотип са мултиплим структурним аберацијама [7]. Код нашег болесника анализа ћелија костне сржи показала је нормалан кариотип. Могуће је да је добијен аспират без Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија.

ЗАКЉУЧАК

Култивисање Хочкинових и Ред-Штернбергових ћелија из периферне крви болесника са одмаклим обликом Хочкинове болести може имати клинички и прогностички значај [6]. Високодозна полихемиотерапија са аутологном трансплантацијом костне сржи или матичним ћелијама из периферне крви остали су стандардна терапија спаса за већину оболелих од ре-

лапса после почетне хемиотерапије [12]. Овим терапијским процедурама повећана је учесталост комплетних ремисија и дужина преживљавања. Међутим, показало се да сваки други болесник добија рецидив болести, можда због контаминације периферне крви са туморским ћелијама. Због тога се препоручује пречишћавање CD34 позитивних ћелија од контаминације Хочкиновим и/или Ред-Штернберговим ћелијама пре аутологе трансплантације [6].

ЛИТЕРАТУРА

1. Reed DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease, with especial reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1902; 10: 133-196.
2. Varadi S. Reed-Sternberg cells in the peripheral blood and bone-marrow in Hodgkin's disease. *Br Med J* 1960;1:1239-1243.
3. Bouroncle BA. Sternberg-Reed Cells in the Peripheral Blood of Patients with Hodgkin's Disease. *Blood* 1966;4:544-555.
4. Crowther D, Hamilton FG&Sewell RL. Lymphoid cellular responses in the blood after immunization in man. *Jour Exp Med* 1969;129, 849.
5. Halie MR, Higes W, Nieweg HO. Abnormal Cells in the Peripheral Blood of Patients with Hodgkin's Disease. *Br J Haematol* 1974;28:317-322.
6. Wolf J, Kapp U, Bohlen H, Kornacker M, Schoch C, Stahl B, Mucke S, von Kalle C, Fontasch C, Schaefer HE, Hansmann ML, Diehl D. Peripheral Blood Mononuclear Cells of a Patient With Advanced Hodgkin's Lymphoma Give Rise to Permanently Growing Hodgkin-Reed Sternberg Cells. *Blood* 1996; 8:3418-3428.
7. Kanzler H, Hansmann ML, Kapp U, Wolf J, Diehl V, Rajewsky K, Kuppers R. Molecular Single Cell Analysis Demonstrates the Derivation of a Peripheral Blood Derived Cell Line (L1236) From the Hodgkin/Reed-Sternberg Cells of a Hodgkin's Lymphoma Patient. *Blood* 1996;87: 3429-3436.
8. Ludman H, Spear PW. Reed-Sternberg cells in the peripheral blood. Report of a case of Hodgkin-s disease. *Blood* 1957, 12: 189-192.
9. Keiser VG. Tumoryellausschwemmung bei malignen Tumoren des lymphatischen und reticularen Systems. *Acta Haematol* 1960; 99:1305-1308.
10. Scheerer PP, Pierre RV, Schwartz DI, and Linman JW. Reed-Sternberg-cell leukemia and lactic acidosis. *New Engl J Med* 1964;270:274-278.
11. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Launman R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed -Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangement and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:10962.
12. Portlok SC, Glick J. Hodgkin disease: Clinical Manifestations, staging and therapy – Ch 68 in: *Hematology – Basic Principles and Practice*, 3rd ed, Ronald Hoffman ed, Churchill Livingstone, New York, 2000; 1257.

ATYPICAL HODGKIN AND REED-STERMBERG CELLS IN PERIPHERAL BLOOD OF A PATIENT WITH ADVANCED STAGE OF HODGKIN'S DISEASE – A CASE REPORT

Rajko MILOŠEVIĆ, Milica ČOLOVIĆ, Vesna ČEMERIKIĆ-MARTINOVIĆ, Nataša ČOLOVIĆ, Marina BOGUNOVIĆ

Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The occurrence of abnormal Hodgkin's and Reed-Sternberg cells in the peripheral blood in a patient suffering from Hodgkin's disease has been noticed exceptionally rare in a previous period, and especially rare in last ten years primarily due to successful treatment of this disease. The presence of atypical mononuclear cells in peripheral blood which cytomorphologically resembled Reed-Sternberg cells was registered in 8 patients till 1966. During the last decade, the presence of atypical mononuclear cells in the peripheral blood was used for their isolation, cultivation, and detailed immunophenotypic and genetic analysis. The analysis of mononuclear cells in rare patients with Hodgkin's disease was established that they belong to the B-lymphoid cells with expression of CD30 and CD15 antigens. The examination of presence of Hodgkin's cells in the peripheral blood of patients with Hodgkin's disease is important for patients with advanced stage of the disease in which autologous stem cell transplantation and high dose chemotherapy is planned.

The authors present a 33-year-old patient, who noticed enlarged neck lymph nodes in September 2000, high temperature and loss in weight. On physical examination enlarged neck lymph nodes 5x8 cm and hepatosplenomegaly were found. There was anemia and thrombo-

cytopenia, and normal WBC count with 24% of lymphoid elements in differential formula. On histologic examination of lymph nodes, Hodgkin's disease, type nodular sclerosis with mixed cellularity was found. Histology of bone marrow showed nodal lymphomatous infiltration. Immunohistochemistry with monoclonal antibodies of concentrate of peripheral blood cells showed expression of CD30⁺ and CD15⁺, immunophenotypically and morphologically matching Reed-Sternberg cells. Cytogenetic analysis of mononuclear cells of the bone marrow showed normal karyotype.

The patient was in clinical stage IV/V of the disease and chemotherapy with 9 cycles of ABVD+Mp protocol was applied. He is still in remission.

Key words: Hodgkin's disease, Hodgkin cells, Reed-Sternberg cells, peripheral blood.

Rajko MILOŠEVIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 77 77 / lokal 3728

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

ПРОМЕНЕ НА СРЦУ УЗРОКОВАНЕ МЕДИЈАСТИНАЛНИМ СЕМИНОМ

Бранислава ИВАНОВИЋ¹, Босиљка ВУЈИСИЋ-ТЕШИЋ¹, Драгана ЈОВАНОВИЋ²,
Димитра КАЛИМАНОВСКА-ОШТРИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Примарни семиноми медијастинома су ретки и могуће фатални тумори. Они могу узроковати компресију или инвазију околних структура, али дати и удаљене метастазе. Приказан је редак случај медијастиналног семинома који је узроковао директну интракавитарну инвазију десне преткоморе и проширио се у леву преткомору. Двадесетдвогодишњи младић је хоспитализован због бола на десној страни грудног коша, кашља, диспнеје, фебрилности и отока десне руке. Тегобе су се јавиле месец дана пре хоспитализације. Рендгенографијом груди нађена је велика маса у предњем медијастиному десно. Ехокардиографским прегледом је откривена компресија десне преткоморе туморском масом која је истовремено инфилтрисала њен зид. Такође су нађени полипоидна маса у левој преткомори у близини ушћа десних плућних вена и перикардни излив. Перкутаном биопсијом је утврђено да се ради о семиному. Према досадашњим сазнањима, сличан приказ није објављен у нашој медицинској литератури.

Кључне речи: семином, медијастином.

УВОД

Око 10-15% свих медијастиналних тумора је герминативног порекла [1]. У групи тумора средогруђа они су по учесталости на четвртом месту, после неурогених тумора, тимома и лимфома [1]. Медијастинални тумори герминативних ћелија хистолошки су идентични оним који се налазе у гениталним органима [2]. Половину свих тумора герминативних ћелија локализованих у медијастиному чине примарни сеиноми (дисгерминоми, герминоми) [3]. Медијастинални сеиноми јављају се углавном код мушкараца старости од 20 до 40 година [3]. Само 5% ових тумора среће се код жена [3].

Срце, због своје централне позиције у медијастиному, веома често бива угрожено медијастиналним туморима. Малигне неоплазме, осим дислокације и хемодинамских поремећаја узрокованих спољном компресијом, могу узроковати *per continuitatem* инвазију срчаних и васкуларних структура. Сеиноми, слично осталим малигним неоплазмама медијастинома, најчешће узрокују инвазију перикарда [4]. Због локализације у предње-горњем медијастиному и величине, ови тумори могу довести до компресије и инфилтрације великих крвних судова – вене каве супериор или артерије пулмоналис [5, 6]. У литератури су описани појединачни случајеви миокардне и ендокардне захваћености сеиномима тестикуларног порекла са метастазама у медијастиному или без њих [7].

У овом раду биће приказан болесник са медијастиналним сеиномом који је инфилтрисао зид десне преткоморе, условио појаву секундарних депозита у левој преткомори и узроковао серохеморатични перикардни излив.

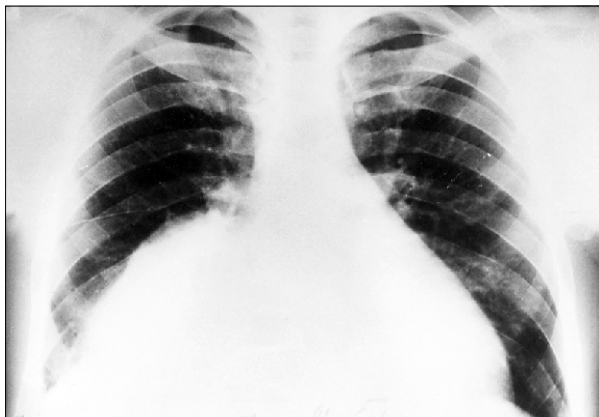
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Пацијент стар 22 године хоспитализован је због болова у десној половини грудног коша, гушења, хемоптизија, замора, повишене температуре и отока десне руке. Тегобе су се јавиле месец дана пре хоспитализације.

Када је имао две године отклоњен му је десни тестис. Није поседовао медицинску документацију, а нису добијени ближи подаци о разлогу те интервенције ни од њега, нити од родитеља.

Објективним прегледом при пријему утврђено је да је пацијент свестан, оријентисан, добро развијене остеомускулатуре, добро ухрањен, диспноичан, нормалне боје коже и видљивих слузница, високофебрилан (39°C). Нису се палпирале периферне лимфне жлезде. Вене врата биле су неупадљиве. На плућима је постојала потмулост десно базално од трећег међуребарног простора до базе. Над истим простором чуло се ослабљено дисање које је повремено било нечујно. На срцу је уочена правилна срчана радња, са тихим тоновима без шума (Fr 100/min; TA 120/80 mmHg). Јетра се палпирала за један центиметар испод ребарног лука, али је величина јетре на основу перкуторне тмулости била нормална (вертикални дијаметар на медиоклавикуларној линији износио је 11 cm). Слезина се није палпирала. Прегледом урогениталног система утврђено је да је десни тестис одстрањен, док је леви тестис био нормалан. Постојао је дифузан оток десне руке од рамена до прстију.

Лабораторијским анализама утврђени су: убрзана седиментација (72 први сат), ниже вредности хемоглобина (94 g/l) и хематокрита (0,31), нормалан број леукоцита ($7,3 \times 10^9/l$) и тромбоцита ($379 \times 10^9/l$), нормалне вредности шећера (5,7 mmol/l), урее (5,7 mmol/l), креатинина (94 μ mol/l), билирубина (5,3



СЛИКА 1. Рендгенограм груди: велика маса у предњем медијастинуму.
FIGURE 1. Chest X-ray: a large anterior mediastinal mass.



СЛИКА 3. Дводимензијски ехокардиограм: формација слична полипу у левој преткомори у близини ушћа десних плућних вена.
FIGURE 3. Two-dimensional echocardiogram: polyp-like masses in left atrium near the area of the right pulmonary veins.



СЛИКА 2. Дводимензијски ехокардиограм: велика туморска маса у горњем делу предњег медијастинума која је инфилтрисала зид десне преткоморе.
FIGURE 2. Two-dimensional echocardiogram: a large tumor mass in superior part of the anterior mediastinum invading the right atrium wall.



СЛИКА 4. Дводимензијски ехокардиограм: перикардни излив и маса у предњем медијастинуму.
FIGURE 4. Two-dimensional echocardiogram: pericardial effusion and a mass in the anterior mediastinum.

$\mu\text{mol/l}$), укупних протеина (65 g/l), натријума (143 mmol/l), калијума ($4,1 \text{ mmol/l}$) уз повишене вредности трансаминаза ($S\text{-AST } 56 \text{ U/l}$, $S\text{-ALT } 50 \text{ U/l}$) и лактат-дехидрогеназе (654 U/l); нивои фетопротеина и хуманог хориогонадотропина били су у границама нормале.

Рендгенограм груди показао је хомогену, компактну сенку полицикличне латералне контуре која се пружала од десног хилуса према бази уз саму срчану сенку, која је била повећана (Слика 1). При скопији је утврђено да се десна контура срца издваја од описане сенке, која не пулсира.

Због налаза повећане срчане сенке, урађен је преглед ехокардиографом којим је потврђено постојање велике солидне масе, нехомогене грађе, неправилног облика у предње-горњем медијастинуму десно, која је била у непосредном контакту са десном преткомором и чији је зид инфилтрисала (Слика 2). У левој преткомори је уз њен постериорни зид уочена туморска маса величине $1,5 \times 2,5 \text{ cm}$ (Слика 3). Постојао је и перикардни излив (2 cm испред предњег зида десне коморе и $1,5 \text{ cm}$ иза задњег зида леве коморе) (Слика 4). Нису нађена одступања од нормале

у величини срчаних шупљина, конфигурацији и покретљивости кусписа.

Учињена је перикардна пункција којом је евакуисано 800 ml серохеморагичног садржаја. Цитолошким прегледом пунктата није расветљена природа излива.

У ЕКГ-у је регистрован синусни ритам без промена у ST сегменту и T таласу.

Ултразвучним прегледом абдомена нађена је јетра у нижем положају (потиснута тумором локализованим супрадијафрагмално), нормалне величине, и слезина нормалног дијаметра. Остали паренхимски органи били су непромењене грађе и величине.

Ради утврђивања природе медијастиналне масе, урађена је прекутана аспирациона биопсија. Патохистолошким анализом утврђено је да је у питању семинол.

Током испитивања појавила се слабост десне половине тела. Објективним прегледом је нађена централна пареза нервус фаџијалиса и деснострани хемипареза.

Ради допунског испитивања и започињања хемотерапије, предложено је превођење у Институт за онкологију. Пацијент је то одбио.

ДИСКУСИЈА

Тумори герминативних ћелија локализовани у средогруђу могу бити примарни или секундарни. Далеко чешће се срећу примарни тумори [1]. Њихова хистогенеза није сасвим јасна. Због могућег развоја у тимусу, претпоставља се да потичу од герминативних ћелија које током ембриогенезе мигрирају у тимус, где се задржавају, или у другој фази из њега прелазе у средогруђе [3, 8]. Метастазе тестикуларних тумора герминативних ћелија у медијастинуму су ретке [3]. Тестикуларни тумори герминативних ћелија најчешће метастазирају у ретроперитонеалне лимфне чворове [9]. Метастазе ових тумора могу се наћи у плућима, јетри и мозгу [9]. Приказани су појединачни, ретки случајеви интракардијалних туморских депозита [7, 10].

Код око 2% пацијената са туморима герминативних ћелија, независно од локализације примарног тумора, налази се позитивна породична историја. За пацијенте са позитивном породичном историјом, посебно оне са билатералним тумором тестиса, карактеристично је постојање мутације хромозома *Xq27* [11]. Недовољно се зна о гену или генима који узрокују појаву тумора герминативних ћелија [11]. Изохромозом кратког крака 12. хромозома (*12p*) сматра се специфичним генетским маркером тумора герминативних ћелија зато што се налази код око 80% оболелих [12].

У предиспонирајуће чиниоце у развоју тестикуларних и медијастиналних тумора герминативних ћелија убрајају се Клинефертеров синдром и крипторхизам [13]. Корекција крипторхизма смањује ризик од појаве тумора герминативних ћелија [13].

Постоји више подела тумора герминативних ћелија. Ниједна није апсолутно задовољавајућа када су у питању екстрагонадни облици зато што је мали број њих састављен од једног типа ћелија. Већина је мешавина више врста герминативних ћелија. Шире је прихваћена клиничка класификација на семиноме и несеминомске туморе у којима може бити семиномских ћелија. Ова класификација издваја туморе на основу њиховог биолошког понашања, одговора на терапију и прогнозе. Чисти семиноми су мање малигни, радиосензитивнији и имају бољу прогнозу од мешовитих несеминомских тумора [1, 3].

Код приказаног болесника нађен је масиван семином предње-горњег медијастинума. Анамнестички податак о орхитомији која је урађена двадесет година пре појаве медијастиналног семинома наметнуо је питање да ли се ради о рецидиву болести са метастатским ширењем у средогруђе или примарном медијастиналном семиному? Због одсуства било каквог податка о разлогу операције у раном детињству, није се могло одговорити на ово питање.

Са сличним проблемом сусрели су се Браун (*Brown*) и сарадници [14]. Они су приказали болесника код кога је откривен семином медијастинума дванаест година након орхитомије због малигног тумора непознате хистологије. Ни примењено иму-

нохистохемијско испитивање није дало одговор на питање о пореклу тумора средогруђа.

Семиноми медијастиналне локализације, слично другим лезијама медијастинума, узрокују симптоме због „повреде“ структура предњег средогруђа [3]. Бол у грудима је најчешћи симптом, али могу постојати кашаљ, диспнеја и опструкција горње шупље вене. Око 20% болесника нема тегобе.

Код приказаног болесника од симптома је доминирао грудни бол као последица компресије околних структура огромним тумором. Може се претпоставити да је диспнеја била последица компресије, а хемоптизије знак инвазије дисајних путева. Упорна вишедневна фебрилност може се објаснити огњиштима некрозе у великој туморској маси. Дифузни оток десне руке је највероватније био узрокован притиском тумора на неки од венских (десну вену супклавију) или лимфних судова цервико-медијастиналног региона. Велика туморска маса је потискивала дијафрагму и јетру наниже, тако да се палпирала за један центиметар испод ребарног лука упркос својој нормалној величини.

Нивои туморских маркера – фетопротеина и хуманог хориогонадотропина – код приказаног болесника били су у границама нормале. Нормалан ниво фетопротеина је очекиван зато што повећање концентрације овог маркера није карактеристично за семиноме [13]. Оно се виђа само код несеминомских тумора герминативних ћелија [13]. Повећање нивоа хуманог хориогонадотропина налази се код свега 10-25% пацијената са семиномима [9, 13]. Зато одређивање концентрације ових туморских маркера није од пресудног значаја у дијагнози семинома. Трећи серумски маркер – лактат-дехидрогеназа – ниско је специфичан и са малим прогностичким значајем, али бива повишен код 80% болесника са семиномима [13]. Ниво овог серумског маркера био је повишен код приказаног болесника.

Иницијална метода у дијагностици свих медијастиналних процеса, па и семинома средогруђа је рендгенографија груди. Овом методом је код пацијента откривена велика маса десно паракардијално, која се пружала од хилуса до базе.

Компјутеризована томографија се сматра сувереном методом у дијагнози свих медијастиналних тумора, па и ових герминативног порекла. Овом методом могу се поуздано одредити локализација, величина, грађа тумора и однос са околним органима и структурама [15].

Позната техничка ограничења у нашој скорој прошлости онемогућила су да се код приказаног болесника уради овај преглед. То представља отежавајућу околност у расветљавању порекла појединих симптома (хемоптизије, отока десне руке). Истовремено, искључена је могућност прецизног утврђивања односа тумора и срца. А управо разлог за приказивање овог болесника био је налаз промена на срцу узрокованих медијастиналним тумором.

За разлику од тестикуларних тумора герминативних ћелија, који промене на срцу узрокују хематоген-

ном дисеминацијом, они медијастиналне локализације, скоро по правилу, условљавају директним ширењем. Поменуто је да су најчешће промене на перикарду, које се манифестују перикардним изливом различитог обима и задебљањем листова перикарда. Хајаши (*Hayashi*) и сарадници [16] су приказали редок случај пенетрације медијастиналног тумора герминативних ћелија у интраперикардни простор.

Ехокардиографским прегледом је код приказаног болесника нађен перикардни излив. Перикардном пункцијом је утврђено да се ради о серохеморагичном изливу. Поред излива, транстораксним ехокардиографским прегледом, коришћењем бројних пресека, откривена је велика туморска маса нехомогене грађе која је инфилтрисала горњи зид десне преткоморе, медиопостериорно од ушћа горње шупље вене. Претпостављено је да се ради о инфилтрацији, и то на основу одсуства пукотинског раздвајања масе и зида десне преткоморе током срчаног циклуса и нерегуларности у грађи зида десне преткоморе (калдрмаст изглед зида са већим неравнинама, чија су ехогена својства одговарала туморској маси). У парастерналном попречном пресеку, у коме је добро визуелизиран однос тумора и десне преткоморе, откривена је туморска маса у левој преткомори. Није било могуће прецизно одредити њену локализацију. Пажљивим претраживањем утврђено је да маса није у вези са горњим зидом, али није било могуће сагледати њено полазиште. На основу података о пореклу туморских импланта у левој преткомори код оболелих од карцинома плућа и медијастиналних мезенхималних тумора, претпоставило се да је до његове појаве дошло туморском инфилтрацијом десних плућних вена [17].

Ехокардиографија је специфична и високосензитивна метода у дијагностици, како примарних, тако и секундарних тумора срца. С обзиром на то, налаз инфилтрације зида десне преткоморе и туморског импланта у левој преткомори, као и перикардног излива не доводи се у сумњу.

Са развојем хируршке технике и нужном применом радикалне интервенције наметнула се и потреба прецизног преоперативног утврђивања захваћености плућних вена и леве преткоморе. Компјутеризованом томографијом и магнетном резонанцијом у овој се компликацији открива дефект у пуњењу плућних вена густине меког ткива, који је у континуитету са туморском масом. У дијагностици ових промена веома важно место заузела је трансезофагусна ехокардиографија. Њоме је, поред прецизног одређивања локализације масе и величине, могуће утврдити да ли су обе или само једна од десних плућних вена захваћене [17]. Поред тога, налаз облигације горње десне плућне вене индиректно са великом сигурношћу указује на интраперикардно ширење масе. Насупрот томе, изолована захваћеност доње десне плућне вене не указује са сигурношћу на захваћеност перикарда. Код нашег болесника тешко опште стање искључило је могућност да се тај преглед обави.

Питман (*Pitman*) и сарадници [18] су приказали могућност дијагностике ширења карцинома плућа плућним венама до леве преткоморе применом позитрон-емисионе томографије.

Поменуто је да се код пацијента током испитивања јавила хемиопареа десне стране тела. Претпостављено је да се ради о метастатским променама у мозгу. Истовремено, без допунског испитивања није било могуће искључити ни емболијске компликације због присуства туморске масе у левој преткомори.

Дефинитивна дијагноза медијастиналних процеса добија се патохистолошким прегледом узорка добијеног перкутаном аспирационом биопсијом, односно видеоасистираном торакоскопијом или торактомијом. Код нашег болесника је након перкутане аспирационе биопсије утврђено да се ради о семиному.

ЗАКЉУЧАК

Ставови о лечењу екстрагонадних семинома последњих деценија су се променили. Првобитни став – да предност има хируршко отклањање тумора и радиотерапија – претрпео је корекције. Доказано је да се код неког броја болесника јављају рецидиви болести са удаљеним метастазама, те се данас апсолутна предност даје хемиотерапији [9]. Она је терапија избора екстрагонадних семинома. Њеном применом значајно се продужава живот пацијената са медијастиналним семиномима у односу на примењену радиотерапију. Резултати испитивања која су спроведена у једанаест онколошких центара указали су на то да захваљујући лечењу цисплатином око 90% оболелих преживљава више од пет година [19].

У литератури је описан случај спонтане регресије медијастиналног семинома [20]. Могући механизми спонтане регресије тумора могу се само наслутити. У њих се убрајају модификација имунолошких чинилаца, придружена бактеријска и вирусна инфекција, хормонални фактори и елиминација карциногена. Као могући предуслов спонтане регресије наводи се екскесна некроза, која има улогу у контроли раста тумора.

С обзиром на то да је приказани пацијент одбио наставак лечења, остала је само нада да је код њега дошло до спонтане регресије тумора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wakely PE Jr. Cytopathology-histopathology of the mediastinum: epithelial, lymphoproliferative, and germ cell neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2002 Feb;6(1):30-43.
2. Hartmann JT, Nichols CR, Droz JB, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Kanz L, Einhorn L, Bokemeyer C. Prognostic variables for response and outcome in patients with extragonadal germ-cell tumors *Annals of Oncology* 2002;13:1017-1028.
3. Rosenberg JC. Neoplasms of the mediastinum in De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer. Principales and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott 1985; 599-620.

4. Edoute Y, Ben-Arie Y. Primary malignant mediastinal germ cell tumor causing pericardial effusion. Harefuah 1996 Aug; 131(3-4): 88-9, 143 (abstr).
5. Fang FM, Ko SF, Hwang CH, Wang CJ. Healing of superior vena cava defect in mediastinal seminoma with invasion. Ann Thorac Surg 2000;70:667-669.
6. Saraiva LR, Brindeiro Filho DB, Saraiva TB, Arruda MB, Lira V. Cardiac extension of primary mediastinal seminoma compressing the right ventricular outflow tract. Arq Bras Cardiol 2001 Feb;76(2): 149-54.
7. Stein M, Reisner S, Lachter J, Haim N. Intracardiac mass as the initial manifestation of metastatic germ cell tumor. Int J Cardiol 1994 Jul;45(3):230-2.
8. Kitami A, Suzuki T, Susuki S, Hori G. Primary seminoma in the middle mediastinum: case report in a 69-year-old male. Jpn J Clin Oncol 1998; 28: 142-4.
9. Dearnaley DP, Huddart RA, Horwich A. Managing testicular cancer BMJ 2001; 322:1583-1588.
10. Vohra A, Saiz E, Davila E, Burkle J. Metastatic germ cell tumor to the heart presenting with syncope. Clin Cardiol 1999 Jun; 22(6):429-33.
11. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Calaminus G, Gobel U, Harms D, Lauer S, Olson T, Perlman EJ. Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. Genes Chromosomes Cancer 2002 May; 34(1): 115-25.
12. Horovich A, Huddart R, Demaley D. Markers and management of germ-cell tumor of the testis. The Lancet 1998;vol352 Nov 7: 1533-1538.
13. Bosl DJ, Motzer RJ. Testicular Germ-Cell Cancer. N Engl J Med 1997;337:242-54.
14. Brown RS, Hayne D, Burcombe RJ, Harbin LJ, Coulter CA. Massive mediastinal seminoma post-orchidectomy – late relapse with skip-metastases or new primary? Scand J Urol Nephrol 2001 Oct; 35(5):422-4.
15. Drevelegas A, Palladas P, Scordalaki A. Mediastinal germ cell tumors: a radiologic-pathologic review. Eur Radiol 2001;11(10): 1925-32.
16. Hayashi Y, Ishibashi M, Sakamoto K, Kameda Y. A case of mediastinal seminoma which penetrated pericardium and invaded left upper lobe. Kyobu Geka 1992 Dec ;45(13):1215-8.
17. Pitman AG, Solomon B, Padmanabhan R, McKenzie AF, Hicks RJ. Intravenous extension of lung carcinoma to the left atrium: demonstration by positron emission tomography with CT correlation. Br J Radiol 2000 Feb;73(866):206-8.
18. Watanabe N, Kubo K. Images in cardiology: Intra-left atrial invasive mass extended via the pulmonary vein. Heart 2001 Mar;85 (3): 271.
19. Bokemeyer C, Droz JP, Horwich A, Gerl A, Fossa SD, Beyer J, Pont J, Schmoll HJ, Kanz L, Einhorn L. Extragenital seminoma. An international multicenter analysis of prognostic factors and long term treatment outcome. Cancer 2001; Volume 91, (7), 1394-1401.
20. Hachiya T, Koizumi T, Hayasaka M, Kubo K, Sekiguchi M, Hanyuuda M, Honda T Spontaneous Regression of Primary Mediastinal Germ Cell Tumor. Japanese Journal of Clinical Oncology 1998 June; 7:281-283.

CARDIAC CHANGES IN MEDIASTINAL SEMINOMA – A CASE REPORT

Branislava IVANOVIĆ¹, Bosiljka VUJISIĆ-TEŠIĆ¹, Dragana JOVANOVIĆ², Dimitra KALIMANOVSKA-OŠTRIĆ¹

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

2. Institute of Pulmonary Diseases and TBC, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Primary pure cell seminoma of the mediastinum is a rare and potentially fatal lesion. Encroachment or invasion of adjacent structures is common, as are distant metastases. We present an unusual case of mediastinal seminoma with directly intracavitary invasion into the right atrium and extension to the left atrium.

A 22-year-old male with right side chest pain, progressive cough, dyspnea, fever and right arm swelling lasting about a month is presented. Chest radiography on admission revealed a large mass in the anterior mediastinum. A cardiac ultrasonographic examination showed right atrial compression by the mass, with invasion of the right atrium wall. We also found polyp-like (about 2.5 cm in diameter)

masses in left atrium near the area of the right pulmonary veins and a circumferential pericardial effusion. Percutaneous needle biopsy revealed mediastinal seminoma. To our knowledge, no similar case has been previously reported.

Key words: seminoma, mediastinum.

Branislava IVANOVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 361 77 77 / lokal 3260

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

УЛОГА ИМУНСКИХ ФАКТОРА У ПАТОГЕНЕЗИ СЕКРЕЦИОНОГ ОТИТИСА МЕДИЈА

Снежана САНКОВИЋ-БАБИЋ, Зоран ИВАНКОВИЋ, Раде КОСАНОВИЋ

Клиника за уво, грло и нос, КБЦ „Звездара”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Аутори су у студији изложили сложену проблематику улоге имунских фактора у процесу патогенетских механизма код секреториног отитиса медија. У раду су се користили подаци из најновије литературе у свету и подаци из клиничког и експерименталног рада самих аутора студије. Слузница средњег ува припада систему мукозне одбране организма у склопу лимфног ткива назофаринкса. До сада испитивани фактори урођене имуности и стечене имуности слузнице средњег ува указују на то да механизам алергијске инфламације може да буде кључан фактор амплификације хроничног запаљења у слузници средњег ува. Разматрана је улога макрофага, мастоцита, лимфоплазмоцита и адхезионих молекула у слузници средњег ува код секреториног отитиса медија. До сада у нашој литератури не постоје подаци о овом патогенетском аспекту, па аутори сматрају да би требало посветити пажњу овом све актуелнијем проблему у смислу побољшања дијагностике и терапије секреториног отитиса медија.

Кључне речи: секреторино отитис медија, имунопатогенеза.

У патогенези секреториног отитиса медија учествују три групе фактора: а) фактори који доводе до дисфункције тубе аудитиве; б) инфекција; в) стање урођене (неспецифичне) и стечене (специфичне) имуности слузнице средњег ува.

Дисфункција тубе аудитиве може да се јави у виду функционалне или механичке опструкције. Функционална опструкција тубе везује се за поремећен механизам отварања и затварања тубе аудитиве. *Musculus tensor veli palatini* је отварач тубе аудитиве. Лоша функција овог мишића узрокује поремећено отварање тубе аудитиве као у случају расцепа непца. Блустоун (*Bluestone*) и сарадници [1] у свом раду из 1972. године наводе да сва деца са нелеченим расцепом непца добијају секреторино отитис медија. Експерименталну потврду дали су Кентекин (*Cantekin*) и сарадници [2] 1979. године када су вршили трансекције мишића *tensor veli palatini* у висини хамулу са птеригоидне кости код резус мајмуна. Ова трансекција резултовала је појавом негативног притиска у кавуму тимпани и ретракцијом бубне опне. Исти аутори наводе да је вршена инстилација стрептококуса пнеумоније (*Streptococcus pneumoniae*) у назофаринкс експерименталних животиња. Примећено је да су све развиле акутни отитис медија после 48 сати од инстилације бактерија. У кавуму тимпани били су присутни негативни притисак и течност. Ове промене су се повлачиле како се функција озлеђеног мишића опорављала, што је директан доказ утицаја функције тубе аудитиве на стање слузнице средњег ува. Структурне промене слузнице тубе аудитиве у случају дуготрајног запаљењског процеса (алергијски ринитис, аденоидитис и назофарингитис) проузрокују механичку опструкцију. Гудхил (*Goodhill*) [3] у раду из 1979. године наводи да је основни узрок секреториног отитиса тзв. хронична туботимпанична малфункција, која доводи до хроничног туботимпанитиса. Хронични туботимпанитис, који је последица дисфункције тубе аудитиве,

по мишљењу Гудхила, може имати различите узроке, а као врло честе узроке наводи анатомске деформације и/или запаљењске промене назофаринкса и тубе аудитиве. То су: конгениталне аномалије назофаринкса, носног септума и непца, аденоидна хиперплазија, хронични аденоидитис, рекурентно хипертрофично лимфно ткиво на месту претходне аденотомије, ожиљно ткиво после аденотомије које захвата фарингеални отвор тубе аудитиве, хиперпластични алергијски ринитис и синуситис са секундарним назофарингитисом [3]. Аутори који су се бавили експерименталним изучавањем утицаја дисфункције тубе аудитиве на стање слузнице средњег ува наводе да је основна последица опструкције тубе појава увећаног броја пехарастих ћелија и повећана продукција мукуса. Јин (*Jin*) и сарадници [4] у раду из 1991. године наводе резултате квантитативне анализе ћелија слузнице средњег ува после експерименталне опструкције тубе аудитиве: после седам дана од опструкције уочили су да је редукција цилијарних ћелија 73,1%. Дуготрајна опструкција тубе доводи до повећања броја пехарастих ћелија, а регионе слузнице са цилиндричним ћелијама са трепљама замењује псеудостратификовани епител без трепљи [4]. Вајсман (*Weismann*) и Шаде (*Sade*) [5] су у студијама *in vitro* запазили да диференцијацију интермедијарних епителних ћелија слузнице средњег ува у пехарасте ћелије директно стимулише пораст парцијалног притиска угљен-диоксида и пораст *pH* вредности, што одговара условима хипоксије која настаје после опструкције тубе аудитиве. Стање хипоксије и промена *pH* вредности на слузници средњег ува представљају повољне факторе за деловање бактерија и вируса и покретање процеса запаљења: накупљање ћелија неспецифичне и специфичне ткивне одбране (макрофаги, полиморфонуклеарни леукоцити, мастоцити, лимфоцити), ослобађање медијатора запаљења и цитокина. У новијим студијама придаје се значај гастроентерофарингеалном рефлук-

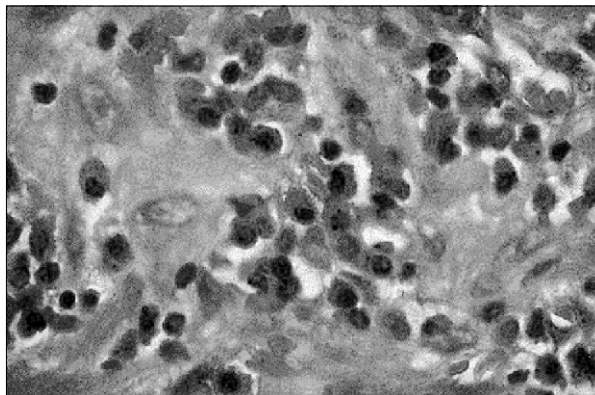
су. У експерименталним условима поновна излагања слузнице средњег ува дејству пепсина проузроковала су дисфункцију тубе аудитиве [6].

Инфекција бактеријским и вирусним агенсима може да допринеси настанку и одржавању секретног отитиса медија. Клиничке студије показују да су патогене бактерије типа *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catharralis* изоловане из секрета код секретног отитиса медија, и то у инцидентности која варира од 20 до 50 % [7]. Остаје отворено питање улоге вирусних инфекција и улоге микоплазме пнеумоније (*Mycoplasma pneumoniae*), која је чест узročник респирационих инфекција код деце предшколског узраста. Постоје студије у којима се наводи да су изоловане и анаеробне бактерије, и то у инцидентности до 10% [8]. Улога анаеробних бактерија у секретном отитису медија није разјашњена.

Имунске реакције слузнице у секретном отитису медија обухватају учешће и неспецифичних и специфичних компоненти имунског одговора. Неспецифичној одбрани слузнице средњег ува доприноси: активност мукоцилијарних трактова кавума тимпани и лизозимских ензима, мембрански гликопротеини епителних ћелија, систем комплемента и макрофагне ћелије.

Повећању броја пехарастих ћелија и редукцији броја високоцилиндричних ћелија са трепљама доприноси макрофагни мукусни секрет, молекули који је изолован у секрету код секретног отитиса медија [9]. Овај молекули заједно са медијаторима хроничне инфламације, који су присутни у слузници код секретног отитиса медија (леукотријенима *C4* и *D4* и простагландином *E2*), убрзава уградњу карбохидратне групе у протеине пехарастих ћелија. С друге стране, медијатори инфламације, као што су леукотријен *C4* и *D4*, делују инхибицијски на активност мукоцилијарних трактова [10]. Едем слузнице кавума тимпани, опструкција тубе аудитиве и продукција мукусног секрета јесу резултат дејства ових леукотријена. Макрофаги и епителне ћелије продукују цитокине: интерлеукин 1 (*IL1* бета) и интерлеукин 8 (*IL8*), који изазивају хемотаксију неутрофилних леукоцита и стимулишу пехарасте ћелије на појачану секрецију [11]. Компонента система комплемента *C3* присутна је у повећаној концентрацији у секрету код секретног отитиса медија [12].

Специфични имунски одговор слузнице средњег ува у секретном отитису медија изучаван је кроз студије које су пратиле појаву имуноглобулина у секрету и у слузници средњег ува, затим кроз функцију *T* и *B* лимфоцита, мастоцита и еозинофилних гранулоцита. Секрециони *IgA*, *IgA*, *IgG*, *IgE* идентификовани су у секрету код секретног отитиса медија. Постоје студије које наводе значајан утицај имунских комплекса у настанку обољења, али и студије које то тврђење негирају [13, 14, 15]. Повећана концентрација *IgE* имуноглобулина, повећан ниво еозинофилног катјонског протеина и мастоцитне триптазе нађени су код деце која су уз секретни отитис медија имала и алергије горњих респираторних пу-



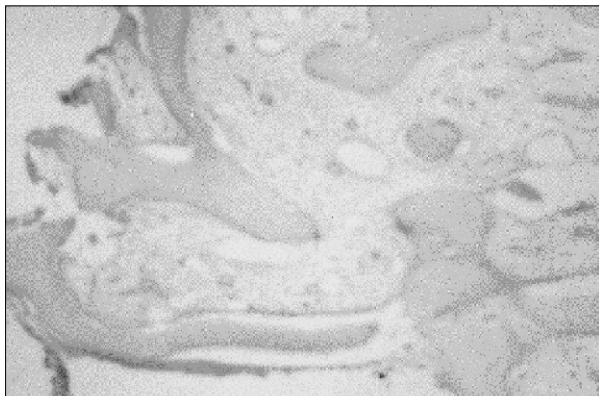
СЛИКА 1. Лимфоплазмоцитарна инфилтрација код секретног отитиса медија у узорку слузнице из антрума (увечање 40х).

тева [16]. Лимфоплазмоцитна инфилтрација је карактеристика ламине проприје слузнице код секретног отитиса медија (Слика 1).

Здрава слузница средњег ува садржи малобројне мирујуће лимфоците и не садржи лимфне фоликуле. Експерименталне студије су показале да се после антигеног стимулуса (као што је, на пример, деловање бактеријских липополисахарида) у слузници средњег ува налазе бројни *T* и *B* лимфоцити. Поред *T* лимфоцита налазе се плазмцити који стварају *IgA*. Постоје два извора из којих настаје повећан број лимфоцита у процесу хроничног запаљења у слузници средњег ува: један је убрзана пролиферација већ постојећих лимфоцита у ламини проприји слузнице, а други је миграција лимфоцита из системске циркулације, односно миграција лимфоцита који долазе из регионалних лимфних чворова и/или из удаљених герминативних центара као што су Пејерове (*Peyer*) плоче у слузници црева. Лимфоцити који долазе из Пејерових плоча пролазе између ендотелних ћелија капилара и доспевају у ламину проприју слузнице средњег ува, где се *B* лимфоцити трансформишу у плазмцити који стварају *IgA*. Поред ових лимфоцита, у слузници долазе и лимфоцити из регионалних лимфних чворова који се, према наводима Рајана (*Ryan*) и сарадника [17], трансформишу у плазмцити који пре-доминантно стварају *IgG* антитела. Мек Ги (*McGhee*) и Џексон (*Jackson*) [18] у раду из 1994. године наводе да доминантан значај у миграцији прекурсора *IgA* плазмцита у слузницу средњег ува имају лимфно ткиво назофаринкса и тонзила, из којих мигрирају *B* лимфоцити ка месту запаљења у средњем ува. Лимфно ткиво назофаринкса (*nasal associated lymphoid tissue – NALT*) има своје специфичне адхезионе молекуле адресине, који везују неактивирани лимфоцити из циркулације за лимфне фоликуле слузнице назофаринкса у процесу антигене стимулације слузнице горњих респираторних путева. Бандо (*Bando*) и сарадници [19] у раду из 1996. године наводе да *B* лимфоцити, који су прекурсори из којих ће касније у слузници средњег ува настати *IgA* секретујући плазмцити, долазе из герминативних центара лимфног ткива бронхија (*bronchus associated lymphoid tissues – BALT*), као и из лимфних фоликула слузнице црева

(*gut associated lymphoid tissues* – GALT). У овим герминативним центрима стварају се прекурсорске В ћелије. Оне улазе у системску циркулацију преко одговарајућих лимфних судова, крвотоком се преносе до слuzнице средњег ува, где сазревају у IgA плазмoците [19]. Като (*Kato*) и сарадници [20] наводе да су Т помажући лимфоцити (*T-helper lymphocytes* – Th) неопходни за пролиферацију В лимфоцита и њихову трансформацију у IgA плазмoците у слuzници средњег ува код секретивног отитиса. Интеракција Т и В лимфоцита остварује се преко дејства цитокина, које продукују Th ћелије: интерлеукина 5 (IL5) и интерлеукина 6 (IL6) [20]. Ови интерлеукини подстичу експресију адхезионог протеина CD44 на површини В лимфоцита, а он повезује В ћелије са хијалуронатом околног везивног ткива. Поред тога, Th ћелије преко продукције интерлеукина 2 (IL2) делују на повећану активност неутрофилних леукоцита: стимулишу активност респираторног ланца и ослобађање ензима као што су мијелопероксидаза, еластаза и катепсин. Миграција лимфоцита зависи од степена експресије интерцелуларних адхезионих молекула (ICAM), који се појављују на ендотелним ћелијама капилара и на ћелијама епитела у слuzници средњег ува [19]. Деловање анти ICAM-1 антитела у експерименталним условима знатно је редуковало миграцију лимфоцита [19].

Повећана експресија карциноембрионског антигена (гликопротеина из групе интерцелуларних адхезионих молекула) забележена је на епителу и на ендотелним ћелијама капилара код секретивног отитиса медија. Експресија овог адхезионог молекула била је праћена лимфоплазмoцитном инфилтрацијом у ламини проприји слuzнице средњег ува [21] (Слика 2).



СЛИКА 2. Узорак гранулација и делова коштаних преграда из мастоида. Експресија СЕА у остеитичним коштаним гредицама и на ендотелним ћелијама капилара у секретивном отитису медија (увећање 10х).

Поред лимфоцита, плазмoцита, неутрофилних гранулоцита, и мастоцити су ћелије које имају значајну улогу у патофизиолошким механизмима код секретивног отитиса медија. Повећан број мастоцита у свим регионима слuzнице кавума тимпани са хистаминским гранулама карактеристика је секретивног

отитиса медија [22, 23]. Присуство хистамина у секрету код секретивног отитиса медија уочено је у свим облицима секрета. Хистамин се ослобађа из мастоцита слuzнице средњег ува и није увек условљен IgE посредованом дегранулацијом мастоцита [23].

ЗАКЉУЧАК

Изучавање имунопатогенезе секретивног отитиса медија представља и даље велики изазов јер само разумевањем патофизиолошких механизма у овом обољењу могуће је одредити одговарајућу терапију.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bluestone CD, Paradise JL, Berry QC, Wittel R. Certain effects of cleft palate repair on Eustachian tube function. *Cleft Palate J.* 1972 (9):183-9.
2. Cantekin EI, Doyle WJ, Reichert TJ, Phillips DC, Bluestone CD. Dilatation of the Eustachian tube by electrical stimulation of the mandibular nerv. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979, 88:40-51.
3. Goodhill V. Chronic otomastoiditis-diagnosis and treatment. In: *Diseases Deafness and Dizzines.* 1979 Ed Harper and Row, USA 330-55.
4. Jin CS, Mijama Y, Hamaguchi Y, et al. A quantitative study of ciliary ares of experimental otitis media with effusion in cats. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991, Suppl. 483:5-10.
5. Weismann Z, Sade J. Effect of enviromental CO₂, O₂ and pH on the growth of respiratory epithelium in vitro. *Ann Otol* 1979, 88:21-30.
6. Heavner SB, Hardy SM, White DR, Prazma J, Pillsbury HC. Transient inflammation and dysfunction of the Eustachian tube secondary to multiple exposures of stimulated gastroesophageal refluxant *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001, 110(10): 8-25.
7. Bluestone CD, Klein JO. Otitias media atelectasis and Eustachian tube dysfunction. In: Bluestone CD, Stool SE. eds *Pediatric Otolaryngol.* 2nd ed. Philadelphia WB Saunders, 1990, 320.
8. Kaleida PH, Kenna MA, Stephenson JA, Keleti G. Do anaerobic bacteria play a major role in children with chronic otitis media with effusion? In Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD. Eds. *Recent advances in otitis media.* Toronto, BC Decker, 1988; 34.
9. Bernstein JM, Goswami S, Marom Z. Macrophage (monocyte) derived mucous secretagogue (MMS) released into the fluid of the middle ear of patients with otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990, 103(1):1-9.
10. Ganbo H, Hisamatsu K, Shimomura S, et al. Inhibition of mucociliary clearance of the Eustachian tube by leukotrienes C₄ and D₄. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996, 104:231-6.
11. Smirnova MG, Birchall JP, Pearson JP. In vitro study of IL-8 and goblet cells: possible role of IL-8 aetiology of otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2002, 122(2):146-52.
12. Meri S, Lehtinen T, Palva T. Complement in chronic secretory otitis media. *Arch Otolaryngol* 1984, 110:279-80.
13. Palva T, Lehtinen T, Rinne J. Immune complex in middle ear fluid in chronic secretory otitis media. *Ann Otl Rhinol Laryngol* 1983, 92:42-44.
14. Veltri W, Sprinkle M. Scretory otitis media. An immune complex disease. *Ann Oto Rhino Laryngol* 1976, 85:135-9.
15. Bernstein M, Bernstein J, Vladutiu A. Are immune complex a factor in the pathogenesis of otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*, 1982, 3:20-25.
16. Hurst DS. Asociation of otitis media with effusion and allergy as demonstrated by intradermal skin testing and eosinophil cationic protein levels in both middle ear effusion and mucosal biopsies. *Laryngoscope* 1996, 106:1128-37.
17. Ryan AF, Baird A. Growth factors during proliferation of the middle ear mucosa. *Acta Otolaryngol (Stochk)* 1993, 113:68-74.

18. Mc Ghee JR, Jackson RJ, Staats HF. The common mucosal immune system: from basic principles to potential mucosal vaccines for otitis media. In: Immunobiology in otorhinolaryngology – Progress of a decade. Ed by G.Mogi, JE Veldman i H.Kawauchi, Amsterdam Kugler Publ 1994,5-10.
19. Bundo J, Watanabe N, Yoshida K, Mogi G. Study on adhesion factors in lymphocyte migration to the middle ear mucosa Ann Otol Rhinol Laryngol 1996, 105:795-803.
20. Kato H, Watanabe N, Bundo J, Mogi G. Lymphocyte migration to the middle ear mucosa Ann Otol Rhinol Laryngol 1994,109:124-9.
21. Sanković-Babić S. Karcinoembrionski antigen u hroničnoj inflamaciji sluznice srednjeg uva. Doktorska teza, Beograd 2001.
22. Sanković S, Dergenc R, Bojić P. Mastociti u hroničnoj inflamaciji sluznice šupljine srednjeg uva. Srp Arh Celok Lek 1999, 1-2:35-9.
23. Berger G, Hawke M, Ekem K, Johnson A. Mast cell in human middle ear mucosa in health and disease. J Otolaryngol 1984, 13:370-4.

ROLE OF IMMUNOLOGICAL FACTORS IN PATHOGENESIS OF SECRETORY OTITIS MEDIA

Snežana SANKOVIĆ-BABIĆ, Zoran IVANKOVIĆ, Rade KOSANOVIĆ

ENT Clinic, Clinical hospital Centre „Zvezdara“, Belgrade

ABSTRACT

Authors have been analysed the main role of immunological factors in complex pathogenesis of secretory otitis media. Data from recent literature and data from studies that were conducted in ENT city hospital in Belgrade were reviewed. The mucosa of the middle ear belong to the nasopharyngeal associated lymphoid tissue (NALT). The factors of the specific and non specific mucosal defence in middle ear mucosa can influence the mechanism of the chronic inflammation in secretory otitis media. The role of macrophages, mast cells, lymphoplasmocytes and adhesion molecules was emphasized. Concer-

ning that results it is possible to create clinical studies in order improve the diagnostic procedures and therapy of secretory otitis media.

Key words: secretory otitis media, immunopathogenesis.

Snežana SANKOVIĆ-BABIĆ
Klinika za uvo, grlo i nos, KBC „Zvezdara“
Rifata Burdževića 31, 11000 Beograd
Tel: 011 422 362
E-mail: orl_kbcz@ptt.yu

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА B₁₂ У НЕУРОЛОГИЈИ

Драган М. ПАВЛОВИЋ, Александра М. ПАВЛОВИЋ

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Витамин B₁₂ (кобаламин) представља животну важно једињење које људски организам не синте- тише, те је у потпуности зависан од уноса из спољне средине. Кобаламин учествује у низу значајних процеса у ћели- јама, а његов недостатак се испољава у многим ткивима. Недостатак витамина B₁₂ у организму има веома разноврсну етиологију. Овај дефицит по својој учесталости достиже епидемијске размере, нарочито у старијој популацији. Нај- чешћа су неуролошка, психијатријска, хематолошка и гастроентеролошка испољавања. Прогресија нелеченог де- фицита доводи до све тежих оштећења, инвалидности, па и леталног исхода. Постављање правовремене дијагнозе од великог је значаја јер се тако омогућава благовремено увођење супституционе терапије и тиме спречава наста- нак иреверзибилних оштећења.

Кључне речи: витамин B₁₂, кобаламин, фуникуларна мијелоза, деменција.

УВОД

Свакако најзначајније место у нутритивним поре- мећајима нервног система припада дефициту вита- мина B₁₂ – кобаламина (КБЛ). КБЛ је сложени орга- нометал са атомом кобалта унутар коринског прсте- на. По структури, КБЛ је сличан порфирину, из кога настаје хем. Људски организам не може да синтети- ше КБЛ, па је у потпуности зависан од уноса овог је- дињења са храном. Витамин B₁₂ се налази у храни животињског порекла (месо, риба, млечни произво- ди) и легуминозама. Главни депои витамина B₁₂ су у јетри (90% од укупно 1-10 милиграма). Дневно се обавезно изгуби 0,1% (1,3 микрограма) док убича- јена ентерохепатичка циркулација дневно износи од пет до 10 микрограма. КБЛ се излучује путем жучи, од чега се реасорбује око 75%. За развој дефицита је неопходно најмање три-четири године ако нагло

престане унос витамина B₁₂ из било којег разлога, иначе се депои празне и знатно дуже (и више од 10 година). Како је дневна потреба 2,5-5 микрограма, чак ни стриктни вегетаријанци не би смело да имају дефицит овог витамина [1]. С друге стране, најнови- ја истраживања показују да је дефицит присутан код стриктних вегетаријанаца (вегана), па чак и код лак- товегетаријанаца, а веома често и код старијих људи који користе све врсте хране [2]. Уз поменуте ређе изузетке, дефицит витамина B₁₂ углавном настаје услед поремећаја ресорпције, чија је етиологија вео- ма различита.

Постоји низ места где поједини критични догађа- ји условљавају даљи транспорт КБЛ до ћелија, одно- сно кључних ензима у њима. Мада се раније сматра- ло да је дефицит витамина B₁₂ праћен хематолош- ким поремећајима, класична мегалобластна анемија је релативно ретка. Промене крвне слике могу, али и

ТАБЕЛА 1. Пут ресорпције и метаболизма витамина B₁₂.

МЕСТО	МЕТАБОЛИЗАМ ВИТАМИНА B ₁₂
Храна	КБЛ неспецифично везан за протеине
Усна дупља	лучи се пљувачни протеин Р (хаптокорин) – висок афинитет за витамин B ₁₂ , виши него унутрашњи фактор (УФ)
Желудац	1. лучи се УФ (паријеталне ћелије фундуса и кардије) и пепсин 2. пепсин у киселој средини (хлороводонична киселина) одваја КБЛ од протеина хране 3. КБЛ се везује за хаптокорин
Дуоденум	1. улазе комплекс КБЛ – протеин Р (холо-Р протеин), невезани (апо)-Р протеин и УФ 2. разградња протеина Р под дејством панкреасних протеаза 3. УФ преузима КБЛ (олигомери и димери)
Јејунум	Пролаз комплекса УФ – КБЛ
Дистални илеум	1. комплекс УФ – КБЛ се спаја са кубилином (рецептор кодиран на хромозому 10 [7]) 2. прелазак овог комплекса (70%) у ентероците уз садејство мегалина [8] и калцијума, разлагање у лизозоми- ма 3. КБЛ се везује за транскобаламин II (ТК II) 4. пасивном дифузијом прелази у крв мање од 2% витамина B ₁₂ у целом дигестивном тракту
Крв – плазма	1. КБЛ везан за ТК II (10-30%) преноси се до ткива за 6-9 минута 2. крвни депои КБЛ (хаптокорин и ТК I и ТК III)
Ћелије (највише јетра и костна срж)	1. рецептори за ТК II 2. ТК II – КБЛ се раздваја у лизозомима 3. КБЛ се редукује и претвара у коензимне форме у метионин синтетази (метилкобаламин) и метилмало- нил-коензим А синтетази (аденозилкобаламин) 4. синтеза метилен-тетрахидрофолата, тимидина, пурина и метионина 5. поремећаји ДНК (елонгација, деспирализација, прекиди хромозома и друго)

ТАБЕЛА 2. Узроци недостатка витамина B₁₂.

МЕСТО ДЕЛОВАЊА	УЗРОК
Недовољан унос храном	- стриктни вегетаријанци, одојчад мајки са пернициозном анемијом
Недостатак хлороводоничне кисели- не и/или пепсина у желуцу	- особе старије од 70 година (ахлорхидрија присутна у 25-50% случајева) – атрофични гастритис - после тоталне или парцијалне гастректомије - аутоимуна оштећења гастричне слuzнице - улцерације на желуцу - тровања каустичним средствима - пернициозна анемија
Херeditет	- недостатак УФ (аутозомно-рецесивни тип) - поремећај функције УФ
Ресорпција	- недостатак или смањено лучење панкреасних протеаза - Золингер-Елисонов синдром (инактивације протеаза и pH нижи од 5,4) - коришћење КБЛ од стране бактерија или рибље пантљичаре (<i>Diphyllobotrium latum</i>) - измена на нивоу УФ-КБЛ рецептора ентероцита (ресекција црева, премошћавање илеума, спру, Кронова болест, илеитис, амилоидоза, малигна инфилтрација лимфомом, шећерна болест, склеродерма, регионални ентеритис, Виплеова болест и туберкулоза) - Имерслунд-Грезбеков (<i>Immerslund-Gräbsbeck</i>) синдром
Негативно дејство лекова	- H ₂ антагонисти и бигваниди инхибишу секрецију УФ - холестирамин, колхицин, неомицин, парааминосалицилат, (бигваниди?) инхибишу тран- сентероцитни транспорт КБЛ - ниво у серуму снижавају фенобарбитон, фенитоин, примидон и циклосерин
Негативно дејство хране	- ресорпцију одмажу дуван, кафа, алкохол и лаксанси
Транспорт КБЛ у крви	- недостатак или поремећена функција ТК II
Интрацелуларни поремећаји	- наследни (мутације КБЛ A, B, C D, E, F и G) – нормалан ниво КБЛ у серуму

не морају да буду присутне у недостатку КБЛ [3]. Некад је средњи корпускуларни волумен (*mean corpuscular volumen* – *MCV*) повишен или у горњем опсегу нормале. Нормалан или нешто нижи *MCV* постоји у случају недостатка гвожђа, што није ретко код атрофичног гастритиса услед микрохеморагија. Нивои витамина B₁₂ у серуму прогресивно се снижавају са старењем, тако да се дефицит налази код особа које имају више од 60 година и у око 20% случајева, а према неким студијама и више. Код хоспитализованих геријатријских болесника у неким срединама проценат снижених и гранично ниских вредности износи и 40% [4]. Рано откривање дефицита кобаламина је од велике важности јер његов дужи недостатак може да доведе до неповратних промена у нервном систему [5]. Од највећег је значаја гастроинтестинални систем као место ресорпције, али и губитка кобаламина, јер је губитак урином свега око 0,0003 милиграма дневно [6]. Пут ресорпције и метаболизма витамина B₁₂ дати су у табели 1.

Недостатак КБЛ може да настане на било којој тачки у веома сложенем путу ресорпције и метаболизма из различитих разлога (Табела 2). Често се дефицит витамина B₁₂ јавља удружено и са недостатком гвожђа. Најчешћи узрок дефицита КБЛ је пернициозна анемија, код које долази до атрофије паријеталних желудачних ћелија и која доводи до престанка секреције унутрашњег фактора (УФ) и хлороводоничне киселине. Ова болест је вероватно комбинација деловања наследне предиспозиције и фактора средине, а код око 30% болесника је позитивна породична анамнеза. Честа је удружена појава других имунски посредованих болести као што су хипертиреоза, Хашимотов тиреоидитис, микседем, витилиго, Адисонова болест, идиопатски хипопара-

тиреоидизам и хипогамаглобулинемија [9]. Сматра се да је деструкција паријеталних ћелија последица дејства цитотоксичких Т ћелија. Ово може да буде додатни узрок појаве неуролошких компликација које су у поменутим обољењима врло честе.

Недостатак КБЛ из било ког разлога, сем што ремети нервни систем и хематопоезу, нарушава и структуру и функцију ентероцита, ћелија које нормално брзо пролиферишу, те тако дефицит КБЛ (и/или фолне киселине) постаје независни фактор малапсорпције, правећи зачаран круг. Недостатак трансколабамина I (ТК I) без икаквог је клиничког ефекта, али ће ниво КБЛ у серуму бити нижи јер у том случају недостаје главни серумски депо витамина B₁₂. Нормални полиморфизам у гену за ТК може да утиче на расположивост КБЛ у ткивима и да допринесе, удружен са осталим факторима, појави дефицита [10].

ЕТИОПАТОГЕНЕЗА НЕУРОЛОШКИХ ПОРЕМЕЋАЈА УСЛЕД НЕДОСТАТКА КОБАЛАМИНА

У нервном систему недостатак КБЛ доводи до местимичне демиелинизације у мозгу и кичменој моздини. Ово се сматра последицом поремећаја функције ензима метионин синтазе, што омета продукцију метионина, који је неопходан за изградњу фосфолипида. Такође, ремећење другог кључног ензима, метилмалонил-коензим А синтетазе, доводи до повећања метилмалонил-коензима А и његовог прекурсора пропионил-коензима А у ткивима, што доводи до синтезе нефизиолошких масних киселина са непарним бројем атома угљеника који се уграђују у липиде нервних ћелија.

Прво се јавља едем мијелинских овојница, затим долази до појаве вакуола, раслојавања ламела, а потом до дегенерације. Временом долази и до оштећења аксона. На крају настаје и смрт неурона. На месту оштећења беле масе јавља се глиоза са пролиферацијом микроглије и астроглије [11]. Сливањем захваћених подручја могу настати и спонгиозне промене. Бела маса показује неуједначену дегенерацију и благу глиозу. Промене се из горње торакалне и доње цервикалне кичмене мождине шире навише и наниже, као и напред. У кичменој мождини прво страда систем задњих, потом бочних фуникула, а затим страдају и остали дуги путеви.

Промене типа димијелинизације могу се видети и у белој маси мозга, оптичким нервима, као и у периферним нервима. Комбинација промена је индивидуална, што узрокује варијабилност клиничких слика од болесника до болесника. Недостатак КБЛ доводи, наравно, и до мегалобластне анемије, али она неретко изостаје код неуролошких болесника са чак тежим неуролошким поремећајима. Такође, могу се јавити стерилитет, генерализовани пораст меланина и пад целуларног имунитета. Показано је да недостатак КБЛ изазива повишење фактора алфа некрозе тумора и снижење нивоа епидермалног фактора раста, што може да повеже овај дефицит и са поремећајима као што су Алцхајмерова болест, реуматидни артритис и синдром стечене имунодефицијенције [12]. Истовремено, али независно деловање дефицита витамина B_{12} и фолне киселине у једној се студији показало као фактор ризика за настајање Алцхајмерове болести [13]. Хиперхомоцистеинија би потенцирала оксидативно оштећење ендотела крвних судова и неурона. Рецептори за липопропротеине ниске густине везују аполипопротеин Е, амилоид прекурсор протеин и алфа 2 макроглобулин. Сви они имају значајну улогу у патогенези Алцхајмерове болести. Један од протеина из ове рецепторске породице је и мегалин, који посредује у ресорпцији комплекса кубилин- B_{12} -унутрашњи фактор у илеуму, као и у одржавању депоа B_{12} у бубрезима.

Доказано је да повишен ниво хомоцистеина представља независан фактор ризика за настајање Алцхајмерове болести и васкулне деменције. Осим тога, оболели од овог типа деменције имају недостатак витамина B_{12} у око 40% случајева. Поменути метаболички поремећаји могу да погодују неуродегенерацији услед поремећене синтезе неуротрансмитера, убрзане ћелијске смрти и оштећења беле масе. С друге стране, показано је да у Алцхајмеровој болести постоји поремећај ресорпције КБЛ и елиминације КБЛ аналога, који су метаболички неидентични [14].

КЛИНИЧКА СЛИКА

Услед недостатка КБЛ могу се јавити разни неуролошки и ненеуролошки поремећаји. Тако могу да настану деменција, промене личности, делиријум, психоза, депресија, халуциноза, полинеуропатија, оптичка неуропатија и мијелопатија (субакутна комби-

нована дегенерација, односно фуникуларна мијелоза) [15]. Некад постоји само благ когнитивни дефицит. Најчешћа су оштећења кичмене мождине, мозга и оптичких нерава. Неуролошки испади се јављају код 25-50% болесника са дефицитом витамина B_{12} [16]. Треба сумњати на овај дефицит код особа са ресекцијом желуца, хроничним гастритисом, злоупотребом етил алкохола, аутоимуним болестима, код вегана (стриктних вегетаријанаца), као и особа код којих је коса рано поседела, у случајевима Кронове болести и дивертикулозе илеума, као и у другим поменутим стањима. Нелечен дефицит витамина B_{12} доводи до све тежих, па и иреверзибилних промена, узрокујући потенцијално и летални исход.

Оштећење кичмене мождине

Најтежи поремећај је фуникуларна мијелоза, или субакутна комбинована дегенерација кичмене мождине, или постеролатерални неуроанемички синдром. Као прво, јавља се губитак вибрационог сензибилитета за вибрације од 256 Hz. Болесници су малаксали и имају парестезије. Временом се јављају: слабост, спастичитет, појачање миотатских рефлекса све до клонуса, плантарни одговор екстензионог типа, сметње приликом ходања и сметње сфинктера, као и атаксија услед поремећаја дубоког положајног сензибилитета. Промене су, по правилу, симетричне, а асиметрија говори против фуникуларне мијелозе. Сметње у равнотежи настају услед оштећења позиционог сензибилитета, што омета и ход, који касније бива нарушен и услед развоја спастичне парепарезе. Некад може да се изазове Лермитеов (*Lhermitte*) знак. Уколико преовладавају лезије задњих фуникула или периферног нервног система, мишићни тонус може да буде снижен, а миотатски рефлекси снижени или угашени. Током терапије миотатски рефлекси се нормализују или чак постају појачани [17]. Некад се јавља опстипација услед оштећења вегетативних нерава црева, а некада и дијареа. Ургенције мокрења и ноктурија јављају се касније. Када промене захвате и спиноталмички пут, могу настати болни грчеви у ногама па чак и ниво сензибилитета. С обзиром на то да је ово ретка појава код дефицита КБЛ, требало би увек тражити чешће узроке оштећења кичмене мождине у оваквим случајевима. У најтежим случајевима настају и контрактуре на ногама.

Оштећење периферних нерава

Известан број особа са овим дефицитом има благу дисталну полинеуропатију на ногама. Код полинеуропатије се јављају парестезије, снижење вибрационог и дубоког положајног сензибилитета, а могу да буду снижени и миотатски рефлекси и измењен површни сензибилитет. Болесници могу да осећају хладноћу стопала. Тегобе обично настају веома постепено, јер се депои овог витамина дуго празне. Електрофизиолошки налаз је углавном уредан, али некад могу да се докажу снижене брзине провођења

у периферним нервима на ногама. Диференцијално, дијагностички долази у обзир удружени недостатак фолне киселине.

Оштећење мозга

Болесници са захваћеношћу мозга се обично жале на нерасположење, заравњеност афекта, иритабилност, заборавност, малаксалост, успореност или се од чланова породице добија податак о параноидности, халуцинацијама, депресији и променама личности. Болесници имају поремећаје пажње, сомноленцију, апатију, а некад и делиријум. Потребно је добити податке о навикама у исхрани, евентуалним болестима и операцијама. У најтежим случајевима постоји тешка деменција или психоза. Неретко постоји удружена појава оштећења кичмене мождине и деменције [17]. Чак и у овако тешким случајевима може да постоји уредна крвна слика. Когнитивни поремећаји код нижих нивоа КБЛ у крви могу да се нађу чак и код адолесцената и нису праћени поремећајима крвне слике [18].

Деменција је често праћена недостатком витамина B_{12} . У већини случајева, међутим, тешко је доказати шта је узрок томе. Још је почетком осамдесетих година 20. века претпостављена веза између нивоа витамина B_{12} у организму и Алцхајмерове болести и постављена и кобаламинергичка хипотеза о настанку ове деменције. Највиши ниво хомоцистеина, али и релативно високи нивои витамина B_{12} нађени су код најтежих болесника, а најнижи ниво B_{12} код болесника са благом или средње тешком деменцијом. У Алцхајмеровој болести дефицит КБЛ се налази код око 40% болесника, а у васкуларној деменцији у око 14% случајева. Могуће је да је у питању поремећај транспорта и допремања витамина B_{12} у ћелије. Нађени су повишени нивои хомоцистеина у крви код болесника са Алцхајмеровом болешћу независно од стања бубрега, хипертензије, квалитета исхране и дужине трајања деменције [19]. Ови болесници немају макроцитозу, нити хиперсегментацију неутрофила, а повећање нивоа хомоцистеина је у корелацији са сниженим нивоом витамина B_{12} у крви. Снижење кобаламина је нађено и код наследних форми Алцхајмерове болести. Ни код спорадичних, нити код фамилијарних форми нису нађени проблеми са уносом или ресорпцијом витамина B_{12} . Умерено повишење хомоцистеина настаје и код недостатка фолне киселине и пиридоксина, пушења и хипертензије. Код дементних особа са ниским витамином B_{12} у крви увек треба искључити друге могуће узроке деменције. Код Алцхајмерове болести давање витамина B_{12} може да побољша пажњу, али не поправља друге измењене функције, нити успорава напредовање болести.

Описани су случајеви психотичних испољавања са сликом класичне психозе, чак и код младих људи, који су повољно реаговали на давање КБЛ. Зато чак и у оваквим случајевима треба мислити на недостатак витамина B_{12} и активно га тражити. С друге стране, као и код деменција, односно психотичне

депресије, може да буде снижена вредност КБЛ и фолата (чак до код једне трећине болесника). Нарочито недостатак фолата може да буде узрок слабије реакције на антидепресиве [20]. Код хоспитализованих психотичних болесника чест је дефицит витамина B_{12} [21]. Не зна се тачно значај ових налаза, нити реактибилност на терапију надокнадом витамина. Бихевиорална и психотична испољавања су чешћа код болесника са Алцхајмеровом болешћу са нижим нивоом витамина B_{12} у крви [22].

Оштећење ојшичкој живца

Није редак оптички неуритис, који некад може да буде прва, па и једина, манифестација дефицита КБЛ. Оштрина централног вида се симетрично смањује и нарушава се перцепција боја. Јављају се и централни скотоми. Откривају се све више и супклиничке форме оптичког неуритиса у оквиру дефицита витамина B_{12} када се примене визуелни евоцирани потенцијали. Промене код дефицита КБЛ су сличне онима код алкохолно-дуванске амблиопије.

Остали неуролошки поремећаји

У ређим случајевима могу да се јаве сметње других чула са сниженим укусом и мирисом, тинитус, бол у очима, па и главобоља. Могући су и знаци оштећења можданог стабла или церебелума са иреверзибилном комом [1]. Парестезије могу да настају и услед лезија централног и периферног нервног система.

Неки поремећаји метаболизма витамина B_{12} могу да буду лоцирани и у цитоплазми и у митохондријама и наследни су. Овакви случајеви показују нормалне серумске нивое КБЛ и фолне киселине уз постојање мегалобластне анемије и повишених серумских нивоа хомоцистеина и метилмалоничке киселине. У питању је седам типова мутација. Уз друге знакове чести су и неуропсихијатријски поремећаји: психоза, летаргија, ментална ретардација, делиријум, па и слика мултипле склерозе. Сличан је стечени акутни губитак витамина B_{12} код дејства азот-оксида, који дезактивира коензимске форме КБЛ. За ово је потребна изложеност више од шест сати, обично код старијих особа са већ ниским резервама КБЛ.

ДИЈАГНОЗА

Дијагноза дефицита витамина B_{12} је сложена. Неопходно је на време уочити клиничку слику која одговара недостатку КБЛ или стања која до тога доводе (Табела 2). Постоје разни додатни показатељи који могу да помогну да се посумња у овај поремећај. Тако особе са дефицитом витамина B_{12} рано добију седу косу, имају глоситис, сметње варења, мегалобластну анемију (лака заморљивост, бледожута боја коже, ортостатска хипотензија, колапсна стања), хиперпигментацију коже, витилиго. Некад се јављају циститис, импотенција и неплодност (како код

мушкараца, тако и код жена). Код особа са недостатком КБЛ повећана је учесталост карцинома желуца и гастричних полипа. Пернициозна анемија је најчешћи узрок недостатка КБЛ и настаје као последица аутоимуног процеса са појавом антитела на паријеталне ћелије желудачне слuzнице [23]. Могу да се јаве и панцитопенија, блага хипербилирубинемија, хепатомегалија и повишена телесна температура. Постоји повишење нивоа гастрин у крви. Труднице и дојиље са ниским нивоом витамина B_{12} могу да имају реперкусије са дефицитом КБЛ и појавом неуролошких сметњи код деце [24]. Уочавање суптилних клиничких и лабораторијских знакова помаже да се поремећај открије у ранијој фази, када још нису настали иреверзибилни поремећаји.

Ниво кобаламина у серуму је недовољно поуздана мера, али је широко доступна и зато погодна као скрининг-метода. Као доњи гранични скор узима се 220 pmol/l . Ниво може да буде нормалан код особа које повољно реагују на терапију кобаламином или да буде снижен, а да нема повољног исхода овог лечења. Укупни серумски КБЛ није добар показатељ расположивости овог витамина за ћелије, што може да објасни дискрепанцију ниског нивоа овог витамина у ЦСЛ и нормалног у серуму [19]. Такође, као што смо напоменули, знатан број особа може да има снижене вредности, а да нема никаквих клиничких испољавања овог недостатка.

Ниво метилмалоничке киселине и хомоцистеина у серуму повишен је у дефициту витамина B_{12} у око 90% случајева. Горња граница за хомоцистеин варира према популацији, али се као оријентациона вредност узима 14 микромол по литру ($12\text{--}19 \text{ μmol/l}$ у зависности од пола и животног доба) [5]. Метилмалоничка киселина има нормалан опсег $87\text{--}283 \text{ nmol/l}$ код старијих жена, а $87\text{--}243 \text{ nmol/l}$ код старијих мушкараца [5]. Код дефицита фолата повишен је само хомоцистеин, а не и метилмалоничка киселина, па је одређивање ова два метаболита значајно за диференцијалну дијагнозу. Метилмалоничка киселина може да се одређује и у урину, али је тада подложна променама услед болести бубрега и дехидратације. У знатном броју случајева ниво ових метаболита може да буде нормалан и повећање настаје тек давањем дозе оптерећења метионина перорално. На тај начин се открива чак за 40% више дефицита B_{12} него без овог теста оптерећења.

Пожељно је да се нивои хомоцистеина и метилмалоничке киселине одреде у свим случајевима када је ниво витамина B_{12} у серуму у опсегу од 200 до 400 pmol/l . Повишени ниво хомоцистеина је и независан фактор за настајање цереброваскуларне и кардиоваскуларне болести. Неопходно је паралелно испитати и фолну киселину у организму: ниво у серуму и у еритроцитима. Одређивање хомоцистеина је најбољи маркер лечивих дефицита и КБЛ и фолне киселине код дементних особа.

Ниво витамина B_{12} не треба одређивати ако је особа скоро примала парентерално препарате овог витамина, јер ће вредности бити повишене. Зато је значај-

но да се овај витамин не даје без стриктних индикација и претходног, макар и минималног, испитивања (ниво B_{12} у крви и крвна слика са MCV). Повишени ниво витамина B_{12} у серуму настаје код давања овог витамина (до нормализације долази тек 6-12 месеци после последње инјекције овог витамина), болести јетре и неких леукоза. Болести јетре и мијелопролиферативне болести подижу нивое транскобаламина I и III, дајући лажно нормалне или повишене вредности, док су у трудноћи нивои ниски мада нема дефицита [1]. Повишење метилмалоничке киселине у крви је осетљивији показатељ недостатка КБЛ у ћелији него ниво витамина B_{12} у крви [25].

Лажно ниске вредности КБЛ у серуму, а без стварног дефицита КБЛ, настају код недостатка фолата, мултиплот мијелома, недостатка ТК I, узимања великих доза витамина C и када у серуму испитаника постоје други изотопи коришћени за испитивање разних органа.

Лажно повишене вредности КБЛ у току стварног дефицита постоје код повишења ТК у крви (код мијелопролиферативних процеса, хепатома), активације макрофага који продукују ТК II (аутоимуне болести, моноцитна леукемија и лимфоми) и код активних болести јетре када се КБЛ ослобађа из депоа у хепатоцитима.

Хематолошки преглед може да покаже мегалобластну анемију са повишеним MCV (значајном макроцитозом се сматра MCV већи од 100), хиперсегментованост једра полиморфонуклеара (шест и више лобуса), некад леукопенију, али и поремећаје тромбоцита. Уколико постоји и недостатак гвожђа, не мора да постоји макроцитоза. Размаз периферне крви показује анизоцитозу и поикилоцитозу, као и макроооцитите. Костна срж је хиперцелуларна и садржи доста гвожђа. Прекурсори еритроцита су повећани, са великим једрима, успорене матурације у односу на цитоплазму. Поремећени су и прекурсори леукоцита. Виде се ненормалне митозе. Мегакриоцити су смањени и измењене морфологије. Еритропоеза је неефикасна и велики број прекурсора бива уништен пре него што доспеју у крв (и до 90% према нормалних 10-15%). Услед овога, расте ниво некоњугованог билирубина и лактат-дехидрогеназе. Преглед пунктата костне сржи може да покаже макроцитозу или хиперсегментацију полиморфонуклеара и без анемије. Хематолошки параметри нису довољно осетљиви код благог дефицита КБЛ.

Шилингов (*Schilling*) тест може да открије већи број узрока недостатка витамина B_{12} и састоји се од неколико фаза. У првој фази Шилинговим тестом мери се апсорпција изотопски обележеног (^{58}Co) кристалног витамина B_{12} . Ово означава способност ендогеног унутрашњег фактора (УФ) из желудачне слuzнице да се веже са кристалним витамином B_{12} и да доведе до ресорпције. Мери се излучени обележени витамин B_{12} у 24-часовном урину. У случају недостатка УФ, не долази до ресорпције. У другој фази се уз кристални витамин B_{12} даје и егзогени УФ. Уколико нема довољно радиоактивности у урину ни по-

сле друге фазе, ради се о поремећају ресорпције у дисталном илеуму. Уколико је ресорпција у тој фази нормална, а у првој фази била недовољна, значи да је проблем на нивоу паријеталних ћелија желудачне слузнице које луче УФ. Уколико је после прве две фазе Шилинговог теста ниво радиоизотопски обележеног КБЛ у урину низак, у трећој фази се дају антибиотици од седам до десет дана. Уколико се давањем антибиотика налаз поправи, ради се о претераном бактеријском расту у илеуму као узроку малпсорпције. Некад резултати могу да укажу на нормалну ресорпцију услед боље ресорпције кристалног од уобичајеног витамина B_{12} везаног у храни (лажно негативна проба). У таквим случајевима се примењује модификовани тест са кобаламином везаним за протеине. Уколико је после уноса овог комплекса радиоактивност у урину ниска, у питању је поремећај на нивоу лучења желудачне киселине (ахлорхидрија) и/или пепсина.

У оквиру дијагностике могу да се одреде и антипаријетална антитела (мање специфична), као и антитела на унутрашњи фактор (позитивна код 60-90% болесника) која су најспецифичнија и конфирмативна. Честа је ахлорхидрија, али овај налаз у данашње време нема велики дијагностички значај.

Могу некад да се запазе неспецифичне промене у електроенцефалограму које прве реагују на терапију, те могу да служе у сврхе праћења ефикасности лечења. Евоцирани потенцијали могу да буду измењени, нарочито визуелни. Електронеурографија показује знаке аксоналне полинеуропатије код 80% болесника. Ретко се у дијагнози примењује лумбална пункција са прегледом цереброспиналног ликвора, који је обично нормалан, али може да показује и благу плеоцитозу и/или хиперпротеинорахију [26]. Магнетна резонанција кичмене мождине и мозга може да покаже демиелинизационе промене које су реверзибилне уз примену терапије са КБЛ.

ЛЕЧЕЊЕ

Лечење недостатка витамина B_{12} се спроводи парентерално у одговарајућим дозама према клиничкој слици. Најбоља је примена $ОНВ_{12}$ ампула од 2.500 микрограма (у Сједињеним Америчким Државама се примењује цијанокобаламин од 1 милиграм), у почетку једном дневно интрамускуларно од седам до 12 дана, затим једном недељно три недеље, мада се дозирање модификује према величини дефицита, тежини клиничке слике и ефектима терапије [16]. Обично се у фази одржавања ефекта даје по једна ампула $ОНВ_{12}$ једном месечно интрамускуларно, доживотно. Уколико дође до побољшања, оно ће бити уочљиво у првих шест до 12 месеци, али се стање поправља и даље, уз стално давање одговарајућих доза [3]. Нису познати случајеви хипервитаминозе B_{12} . У случајевима када је ресорпција барем делимично очувана могуће је и перорално давање великих доза

витамина B_{12} (1-2 милиграма дневно), како би мали део прошао пасивном дифузијом у циркулацију. Овај начин давања је непоуздан и требало би га резервисати само за ретке случајеве болесника који, на пример, из верских разлога не желе да примају инјекције или су стриктни вегетаријанци, а при том имају нормалну ресорпцију КБЛ.

Током давања КБЛ болесници почињу да се осећају бодрије, пажња је боља, као и апетит. Престаје болност језика уколико је био присутан глоситис. У случају деменције, најчешће се виђа поправљање памћења и активности свакодневног живота. У случају изостанка ефекта, у питању је погрешна дијагноза, истовремено постојање и дефицита фолне киселине, клинички несигнификантни дефицит или истовремено постојање другог обољења. Често постоји недостатак витамина B_{12} и код других врста деменција, тако да ефекта терапије нема или је присутан само у почетку, док га не поништи даљи развој дегенеративног процеса. Алкохоличари могу да имају и дефинитивна мождана оштећења, услед дејства алкохола, која не реагују на давање витамина.

Појачан ћелијски метаболизам, нарочито у хематопоези, доводи до смањења серумског гвожђа и калијума, те су потребни мониторинг и евентуална надокнада, нарочито калијума, како би се избегле срчане аритмије. Повишење урата настаје услед појачане синтезе ДНК. Ретикулоцитна криза у случају пернициозне анемије настаје другог или трећег дана и достиже максимум петог до осмог дана. Некад се види тромбоцитоза. Анемија се нормализује током два месеца. Нивои лактат-дехидрогеназе падају. Уколико се крвна слика не нормализује, потребно је проверити да нису можда у питању недостатак фолата, сидеропенија, хемоглобинопатија, нека хронична болест или хипотиреоза.

Иако се недостатак витамина B_{12} сматра лечивом деменцијом, у пракси су резултати третмана ових болесника често разочаравајући, за разлику од полинеуропатије и фуникуларне мијелозе, где су резултати знатно бољи. Неки аутори заговарају превентивно давање малих доза кристалног КБЛ перорално код старијих особа, што би спречило настајање дефицита овог витамина, које је често у старости [27].

Кориговање мегалобластне анемије давањем само великих доза фолне киселине може да маскира недостатак КБЛ и чак погорша неуролошко стање. Зато је неопходно одређивање и нивоа КБЛ, односно метилмалоничке киселине и хомоцистеина, као и фолне киселине у крви (нормално 6-20 $nmol/l$, сигурни дефицит код вредности мањих од 4 $nmol/l$). Одређивање фолне киселине у серуму подложно је флукуацијама, па је зато сигурније одређивање у еритроцитима.

Уколико је дефицит витамина B_{12} последица бактеријске инфестације танког црева, честа је стеатореја. У овим случајевима постоји повољна реакција на терапију тетрациклина и ампицилином. Давање КБЛ и фолата поправља функцију ендотела коронарних артерија код хиперхомоцистеиније.

ЛИТЕРАТУРА

1. So YT, Simon RP. Deficiency diseases of the nervous system. In: Bradley WG et al, eds. *Neurology in clinical practice*. Boston MA: Butterworth-Heinemann; 2000:1495-509.
2. Bissoli L, Di Francesco V, Ballarin A, Mandragona R, Trespidi R, Brocco G, et al. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Ann Nutr Metab* 2002;46:73-9.
3. Meadows M-E, Kaplan RF, Bromfield EB. Cognitive recovery with vitamin B₁₂ therapy: A longitudinal neuropsychological assessment. *Neurology* 1994;44:1764-5.
4. Shahar A, Feiglin L, Shahar DR, Levy S, Seligsohn U. High prevalence and impact of subnormal serum vitamin B₁₂ levels in Israeli elders admitted to a geriatric hospital. *J Nutr Health Aging* 2001; 5:124-7.
5. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B₁₂) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging* 1998;12:277-92.
6. Daničić V. *Vitaminologija*. Beograd, 2002.
7. Kozyraki R, Kristiansen M, Silahatoglu A, Hansen C, Jacobsen C, Tommerup N et al. The human intrinsic factor-vitamin B₁₂ receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood*. 1998; 91:3593-600.
8. Gliemann J. Receptors of the low density lipoprotein (LDL) receptor family in man: multiple functions of the large family members via interaction with complex ligands. *Biol Chem* 1998; 379:951-64.
9. Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hoffman R et al, ed. *Hematology - Basic principles and practice*. New York: Churchill Livingstone Inc; 1995.
10. Lievers KJ, Afman LA, Kluijtmans LA, Boers GH, Verhoef P, den Heijer M, et al. Polymorphisms in the transcobalamin gene: association with plasma homocysteine in healthy individuals and vascular disease patients. *Clin Chem* 2002;48:1383-9.
11. Kieburtz K. Nutritional diseases. Subacute combined degeneration. In: Johnson RT, Griffin JW, eds. *Current therapy in neurologic disease*. Fifth edition. St. Louis: Mosby; 1997.
12. Miller JW. Vitamin B₁₂ deficiency, tumor necrosis factor- α , and epidermal growth factor: a novel function for vitamin B₁₂? *Nutr Rev* 2002;60:142-4.
13. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-94.
14. McCaddon A, Hudson P, Abrahamsson L, Olofsson H, Regland B. Analogues, ageing and aberrant assimilation of vitamin B₁₂ in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12: 133-7.
15. Bernard MA, Nakonezny PA, Kashner TM. The effect of vitamin B₁₂ deficiency on older veterans and its relationship to health. *JAGS* 1998;46:1199-206.
16. Daly EC. Spinal cord disorders. In: Biller J, ed. *Practical neurology*. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
17. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of neurology*. Sixth edition. New York: McGraw-Hill; 1997.
18. Louwman MW, van Dusseldorp M, van de Vijver FJ, Thomas CM, Schneede J, Ueland PM, et al. Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *Am J Clin Nutr* 2000;72:762-9.
19. McCaddon A, Davies G. Nutritionally independent B₁₂ deficiency and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:607-8.
20. Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK, Worthington JJ, Fava M, Alpert JE. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B₁₂ status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res* 2000;49:183-7.
21. Silver H. Vitamin B₁₂ levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000;37:41-5.
22. Meins W, Muller-Thomsen T, Meier-Baumgartner HP. Subnormal serum vitamin B₁₂ and behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:415-8.
23. Daly EC. Spinal cord disorders. In: Biller J, ed. *Practical neurology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
24. Guerr-Shinohar EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B₁₂. *BJOG* 2002;109:784-91.
25. Herrmann W, Schorr H, Geisel J, Riegel W. Homocysteine, cystathionine, methylmalonic acid and B-vitamins in patients with renal disease. *Clin Chem Lab Med* 2001;39:739-46.
26. Andrefsky JC, Frank JL. Appendix: clinical signs and ancillary diagnostic studies for delirium. In: Biller J, ed. *Practical neurology*. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2002.
27. Garcia A, Paris-Pombo A, Evans L, Day A, Freedman M. Is low-dose oral cobalamin enough to normalize cobalamin function in older people? *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1401-4.

VITAMIN B₁₂ DEFICIENCY IN NEUROLOGY

Dragan M. PAVLOVIĆ, Aleksandra M. PAVLOVIĆ

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Vitamin B₁₂ is vital compound that can not be synthesized by human organism so it is completely dependent on input from environment. Cobalamin is involved in many important cell processes revealing his deficiency in many tissues. Etiology of vitamin B₁₂ deficiency is various. This deficiency has epidemical proportions, especially in older population. Most frequent are neurologic, psychiatric, hematologic and gastroenterologic manifestations. Progression of untreated deficiency leads to progressively grave lesions, invalidity and possibly lethal outcome. Making right diagnosis is of utmost importance cause

it can allow timely application of substitution therapy and prevention of irreversible damage.

Key words: vitamin B₁₂, cobalamin, funicular myelosis, dementia.

Dragan M. PAVLOVIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd

ПРИМЕНА СТАНДАРДА ISO 9000 У МЕДИЦИНИ СПОРТА

Сеад МАЛИЋЕВИЋ¹, Сашко ВЕЛКОВСКИ², Ива ИГРАЧКИ², Дејан НЕШИЋ²,
Сања МАЗИЋ², Душан МИТРОВИЋ²

1. Удружење за медицину спорта Србије, Београд;
2. Институт за физиологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Стандарди ISO 9000 присутни су већ 15 година у производним и услужним компанијама широм света и више од десет година у здравственим установама. Много је примера да је уређење пословања према захтевима ISO 9000 класе стандарда донело добробит здравственим установама које су га прихватиле и примениле. Постоје позитивни примери и у здравственој заштити у нашој земљи. Покушали смо да овим прегледом укажемо на потребу да наше здравствене установе које пружају спортскомедицинске услуге примене позитивна искуства којих је у сродним установама у свету много и да прихвате и примене принципе ISO 9000 ради обезбеђења високог квалитета здравствене услуге и других повољних ефеката.

Кључне речи: ISO 9000, медицина спорта.

УВОД

ISO (*The International Organization for Standardization*) је међународна федерација 143 национална стандардизациона тела.

Мисија ISO је да промовише развој стандардизовања и сродних активности у свету, са циљем да се размена роба и услуга у свету учини лакшом, као и да развија сарадњу на пољима интелектуалних, научних, технолошких и економских активности [1]. Производ ових активности су стандарди (*International Standards*), као и међународни и међудржавни споразуми. Они представљају документоване споразуме који садрже техничке спецификације или друге прецизне критеријуме који се користе као правила, упутства или дефиниције, ради обезбеђења да материјали, производи, процеси и услуге одговарају намени [1]. До сада је издато око 14.000 стандарда на преко 450.000 страница [2]. У саставу ISO данас ради више од 200 техничких комитета (TC), сваки са посебним задатком и облашћу у којој је потребно интервенисати документима или стандардима. Тако се, на пример, TC 176 бави управљањем квалитетом и обезбеђењем квалитета, TC 149 бициклима, а TC 212 клиничким лабораторијским тестирањима и *in vitro* дијагностичким тест-системима [3].

Међународно стандардизовање започело је 1906. године на пољу електротехнике. Међународна федерација националних асоцијација за стандардизацију (ISA) основана је 1926. године и радила је до 1942. године. Након престанка рада ISA, у Лондону су се 1946. године састали делегати из 25 земаља да би основали нову међународну организацију за стандардизацију, чији је циљ требало да буде „омогућење међународне координације и уједињење индустријских стандарда”. Датум званичног почетка рада ISO је 23. фебруар 1946. године [1].

Први ISO стандард је објављен 1951. године под насловом „Стандардне референтне температуре у мерењима дужине у индустрији”. Након тога развој ме-

ђународних стандарда ишао је у смеру сталешких, производних и процесних норми. Потребу за управљањем квалитетом први су увидели стручњаци америчке војске (*US Military Procurement*), па су 1959. године издали MIL-Q-9858, први документ за управљање квалитетом. Тада је почело да се увиђа да управљање квалитетом побољшава квалитет производа, чува здравље, обезбеђује хумане услове рада, смањује загађење животне средине, смањује количину отпада, чисти производе и услуге компатибилнијим и интероперабилнијим, поједностављује употребу производа и услуга, појефтиније производњу и још много тога [4, 5]. Развој се у раним годинама одвијао најпре у оквирима армија, америчке и НАТО, затим у компанијама које су се бавиле прометом и употребом радиоактивних материја и, на крају, у компанијама које су се бавиле производњом робе широке потрошње и услугама. Велика Британија је прва развила специјализоване стандарде за контролу квалитета са сврхом унапређења пословања. На основу њиховог „Стандарда за систем квалитета BS 5750”, који је био на снази од 1979. године, развијен је и ISO 9000 1987. године. Убрзо је трка за обезбеђењем што квалитетнијег производа довела до дефинисања потребе да се усаврше постојећи и напишу нови стандарди, јер се увидело да доносе велику корист онима који су их прихватили.

ISO је 1987. године објавио ISO 9000 класу стандарда, која се састојала од три интернационална стандарда о управљању квалитетом и обезбеђењу квалитета (ISO 9001, 9002 и 9003): ISO 9001 – најсвеобухватнији стандард, покрива дизајнирање и развој, производњу, инсталацију и сервис; ISO 9002 – стандард који обухвата само производњу и инсталацију; ISO 9003 – стандард који се бави тестирањем финалног производа и инспекцијом; ISO 9004 – упутства за имплементацију елемената система квалитета и управљање квалитетом; ISO 9000 – упутства за кориснике како одабрати и имплементирати одговарајући стандард (ISO 9001, ISO 9002 или ISO 9003).

Серија *ISO 9000* је понудила спецификације за систем за управљање квалитетом које су се могле применити у било којој индустријској или услужној делатности, па и у медицини [4–8]. Технички комитет 176 *ISO* константно је пратио развој догађаја и припремио прву ревизију *ISO 9000* стандарда 1990. године. Друга ревизија, *ISO 9000:2000*, процесно је оријентисана, за разлику од претходне (из 1990. године), која је организацију и пословање посматрала као круте, нееластичне и нефлексибилне [6].

Стандарди класе *ISO 9000* (најчешће *ISO 9002*) примењују се у медицинским организацијама и установама у свету већ више од десет година. Постоје информације да су многе од њих увођењем *ISO* стандарда постигле побољшања у раду [9–13]. Многе здравствене установе у САД, Јапану, Аустралији, Шведској, Великој Британији, Француској, Швајцарској и другим земљама сертифициовале су своје системе по стандардима *ISO 9000*, па могу да послуже као примери другим здравственим организацијама, нарочито код нас, где је оваквих искустава мало. Данас је позиција *ISO* веома јака у здравственој заштити и све више се увиђа да је уређење пословања по стандардима класе *ISO 9000* корак на који би требало да се одлуче све здравствене установе. Оформљена су међународна тела која имају за циљ да дефинишу услове за сертифицивање система квалитета у здравственим установама и болницама [14, 15]. Крајем деведесетих година 20. века талас увођења стандарда *ISO 9000* у здравствене установе у САД био је огroman, па су се многобројне организације, како у државном, тако и у приватном власништву, одлучиле да своје пословање уреде према принципима *ISO*. Објављени су многи радови и упутства који су објашњавали користи које овакви принципи доносе и који су служили као практично упутство за имплементацију *ISO* стандарда корак по корак [16, 17, 18]. Током деведесетих година и у нашој земљи је неколико здравствених установа извршило или барем започело увођење система квалитета *ISO 9000*: ДЗ „Др Милутин Ивковић” Палилула (Београд) [19], Завод за здравствену заштиту радника ЖТП (Београд), Институт за трансфузију крви Србије (Београд), Завод за трансфузију крви (Нови Сад), Завод за фармацију Србије (Београд), Завод за заштиту здравља (Суботица), Завод за рехабилитацију (Бања Кањижа), Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње” (Београд), Институт за онкологију и радиологију Србије (Београд), Институт за онкологију (Нови Сад), КБЦ „Крагујевац”, Институт за медицинску биохемију КЦС (Београд).

Већина од набројаних установа увидела је значај уређења система квалитета по стандардима класе *ISO 9000*. Међутим, неке од набројаних установа нису до краја спровеле имплементацију система квалитета, најчешће због тешке финансијске ситуације.

Да би се стекла слика о томе у којим је све областима могуће довести до побољшања квалитета роба и услуга, довољно је да се погледа *листa захтева ISO 9001 стандарда*:

1. одговорност руководства;

2. систем квалитета;
3. преиспитивање уговора;
4. управљање презентовањем;
5. управљање документима и подацима;
6. набавка;
7. управљање производом испорученим од купца;
8. идентификовање и следљивост производа;
9. управљање процесом;
10. контрола и испитивање;
11. управљање опремом за мерење, контролу и испитивање;
12. статус контролисања и испитивања;
13. управљање неусаглашеним производом;
14. корективне и превентивне мере;
15. руковање, одлагање, паковање и испорука;
16. управљање записима о квалитету;
17. интерне провере система квалитета;
18. обука;
19. сервисирање;
20. статистичке методе [20].

Друга ревизија из 2000. године, *ISO 9000:2000*, извршила је *сажимање ових двадесет захтева у четири групе*: I Одговорност руководства; II Управљање ресурсима; III Управљање процесима; IV Мерење, анализа и побољшање [6, 21].

Применићемо ово на неку спортскомедицинску организацију.

Одговорност руководства (I) значи: дефинисање политике квалитета, јасна оријентисаност на квалитет, тј. пружање квалитетне спортскомедицинске услуге, која ће у потпуности задовољити захтеве корисника услуге; јасно одређење циљева пословања и одговарајуће планирање (нпр. у правцу што квалитетније и што комплетније спортскомедицинске здравствене услуге); ангажовање руководства у смислу подстицања и непосредно учествовање у процесима, њихово процењивање и контролисање деловности; уређење система квалитета према обиму и врсти пословног планирања; стално преиспитивање система у циљу проналажења слабих места, тј. неусаглашености; одређивање једног лица (представник руководства за квалитет) за константно праћење новина у *ISO*, реализације процеса и њихове адекватности, тј. усаглашености, извештавање руководства о стању, интерне контроле процеса (не људи!) и др.

Управљање ресурсима (II) подразумева: управљање људским ресурсом (компетенције, школовање, дообучавање, специјализације и сл.), у смислу распоређивања људског ресурса према способностима и степену стручности; управљање осталим средствима (опрема, радно окружење, софтвер, подаци, информације, материјална средства и друго) ради обезбеђења здраве радне средине за запослене и кориснике здравствених спортскомедицинских услуга.

Управљање процесима (III) обухвата: структуру и узајамно дејство процеса и активности, њихово повезивање, интеграцију и умрежавање у циљу постизања веће ефикасности и смањења трошкова; дефинисање радних места и задатака (поседовање процеса) у смис-

слу израде одговарајуће радне документације; документацију за ефикасно управљање процесима, управљање документацијом (израда процедура, упутстава, образаца и друге документације); прикупљање захтева корисника спортскомедицинске услуге и прилагођавање активности тим захтевима; развој нових спортскомедицинских протокола, прилагођавање корисницима услуга, учесницима у спорту или врсти спорта; куповина (набавка) одговарајуће опреме; усаглашавање (примена корективних мера) пронађених неусаглашености.

Мерење, анализа и побољшање (IV) значе: мерење самог система и провера његове сврсисходности (људски и технички ресурси, документација, технолошка знања и друго); мерење процеса и адаптација (проверавање да ли су активности ефикасне и да ли дају адекватне резултате, који се мере задовољством корисника спортскомедицинске услуге и финансијским ефектима); мерење квалитета пружене услуге (прикупљање рекламација корисника услуга, упоређивање са адекватним услугама у сродним организацијама у окружењу); мерење задовољства корисника спортскомедицинских услуга; анализа података; одређивање корективних мера за побољшање процеса; планирање превентивних мера за спречавање појаве неусаглашености; отклањање неусаглашености.

Према стандарду *ISO 9004:2000*, постоји *осам принципа управљања квалитетом*, како би се омогућило постизање циљева квалитета [21]:

1. *Организације које су усмерене ка корисницима.* Организације зависе од својих корисника и због тога морају да разумеју садашње и будуће потребе корисника, задовоље захтеве корисника и теже да надмаше њихова очекивања.
2. *Лидерство.* Лидери успостављају јединство сврхе, усмерења и интерне радне средине организације. Они стварају радну средину у којој се људи могу потпуно укључити у постизање циљева организације.
3. *Укључивање зајослених.* Људи на свим нивоима су срж организације и њихово потпуно укључивање омогућава да се њихове способности користе за добробит организације.
4. *Процесни приступ.* Жељени резултат се постиже много ефикасније када се одговарајућим ресурсима и активностима управља као процесом.
5. *Системски приступ управљању.* Идентификовање, разумевање и управљање системом међусобно повезаних процеса ради испуњења датих циљева доприноси ефективности и ефикасности организације.
6. *Непрекидна побољшања.* Непрекидна побољшања су стални циљ организације.
7. *Приступ доношењу одлука на основу чињеница.* Ефективне одлуке се заснивају на логичким и интуитивним анализама података и информација.
8. *Узајамно корисни односи са испоручиоцима.* Узајамно корисни односи између организације и ње-

них испоручилаца повећавају способност обе организације да стварају вредности.

ISO 9000 У МЕДИЦИНИ СПОРТА У НАШОЈ ЗЕМЉИ

Медицина генерално и медицина спорта у нашој земљи налазе се у веома лошем стању. Зато је донекле оправдано то што се о уређењу организација на начин описан раније не води много рачуна. Међутим, непостојање документације, систематизације и ефикасне организације требало би да се искористи да се поставе основе за постепену и темељну примену међународно потврђених и опробано ефикасних норми отелотворених у *ISO 9000* стандардима.

У већини спортскомедицинских организација специфична документација практично не постоји и углавном се не води, тако да постоји веома мало писаних трагова о предузетим медицинским третманима, повредама, обољењима, систематским и специјалистичким прегледима учесника у спорту. Непотребно је да се наглашава да такво стање треба хитно да се промени. Потребно је да се изврши притисак на руководства спортскомедицинских организација, односно установа, да се код њих пробуди потреба да се ти системи уреде по поменутих нормама.

Веома је значајно да се наша медицина спорта и медицина уопште што хитније укључе у светске токове по овом питању. За то постоје многобројни разлози, а навешћемо само неке:

1. *Реинжењеринг здравствене заштитне учесника у спорту.* Ово значи израду и примену процедура спортскомедицинског обезбеђења спортских манифестација и такмичења и процедура за свакодневне активности спортских лекара. Оваквим процедурама треба да се прецизира ко шта ради у току спортског догађаја, пре и после њега, као и шта се ради у спортскомедицинским здравственим установама и организацијама. Реинжењеринг има за циљ да корисницима обезбеди најбољу могућу здравствену спортскомедицинску услугу. Такође, планирање ресурса, људског и других, обука људства, набавка материјала и средстава уредили би се на прави начин.
2. *Формирање спортскомедицинске документације о корисницима спортскомедицинских услуга.* Спортскомедицинска документација је најслабије место медицине спорта у нашој земљи данас. Документација би требало да садржи записе о предузетим или непредузетим прегледима учесника у спорту, редовним (типа систематских прегледа) или ванредним (специјалним), који се изводе пред неку манифестацију, услед настале повреде или болести и сл. Документација треба да буде стандардна и стандардизована. Стандардна, јер треба да се обавља на одређени начин, на одређеним стандардним обрасцима; стандардизована, јер је прилагођена здравственим радницама различитих профила укљученим у спортска догађања и зато што је прилагођена свим учесницима у

спорту, без обзира на врсту спорта, пол, старост, врсту ангажовања у спортској активности и др.

3. *Сертификавање по ISO 9000 стандарду*. Сертификовањем од стране признатог сертификационог тела здравствена установа или организација стиче бољи имиџ у очима страних партнера, конкурентност на интернационалном тржишту и безрезервну валидност документације. (Интересантно је да ISO 9000:2000 даје могућност самодекларисања за ISO 9000 од 2005. године.)
4. *Формирање националних стандарда и званичних ставова и препорука*. Израда норми у, на пример, антропометрији, ергометрији, нутрицији, суплементацији и сл. од непроцењиве је важности. Уколико се овакве норме ускоро формирају, могуће је да би допринеле очувању позитивног тренда у репрезентативном, тимском и индивидуалном спорту у нашој земљи.
5. *Формирање база података*. Непотребно је наглашавати значај ове добробити. Базе чине да знање буде свима доступно, да закључци буду изложени критички, а све у циљу унапређења и научне извршености. Потребно је рећи да ISO 9000 стандарди не захтевају да се записи праве на папиру, већ је дозвољено да се сачињавају у електронском облику и похрањују у одговарајуће архиве – базе података [22].

Бројна су искуства медицинских установа са применом ISO 9000 стандарда у свакодневним активностима. У свету је више од 750.000 компанија које су пословање уредиле по принципима ISO 9000. Више од 250.000 тих компанија стекло је и одговарајући сертификат [2]. Медицинске установе све више прилазе овом покрету. Све више техничких комитета ISO бави се проблематиком здравља и медицине. Како је медицина спорта мултидисциплинарна по природи и како су организационе јединице медицине спорта у саставима других, здравствених или нездравствених, организација (спортских клубова, спортско-рекреативних центара и сл.), често се догађа да је захваћена уређењем по стандардима ISO 9000 зато што је саставни део тих сложених организација. Познато је да велики спортски клубови, нарочито у Европи и Америци, имају велике спортско-медицинске центре, који су део сложене спортске организације. Пошто исплаћивање инвестиција у спорту данас често зависи од здравља спортисте, велики значај се придаје и уређењу организационих јединица које то обезбеђују, не штедећи средства и опрему. Када се на то дода уређење пословања, јасно је да је корист обострана: задовољни су и спортска и медицинска страна. Наравно, лекарима који су укључени у овај процес најважније је да је онај око чега се све врти – спортиста – здрав, срећан и задовољан. Евидентно је да је у овако организованом систему најважнија ствар задовољство спортисте, тј. позитивни ефекти примењених поступака на здравље спортисте. То је сама срж ISO 9000 стандарда – задовољство корисника услуга. У затвореним системима, који не раде са непознатим корисницима

услуга или пацијентима (као што су, рецимо, спортски клубови) много је лакше да се дође до готово савршеног система. Међутим, у спортско-медицинским организацијама које су отвореног типа и раде са непознатим пацијентима (нпр. у спортско-медицинским диспанзерима, амбулантама и друго) неопходно је да се обезбеди квалитет услуге, аналогно било којој другој услузи на тржишту. Незадовољни корисник услуге или пацијент промениће диспанзер, амбуланту или лекара. На тај начин се губе корисници и, последично, профит. Долази време када ће та чињеница бити од кључног значаја.

СПОРТСКОМЕДИЦИНСКА ДОКУМЕНТАЦИЈА

Спортски клубови у данашње време представљају комплексне организације у којима се преплићу спортски мотиви и бизнис, маркетинг и медицина. Они данас захтевају брижљиву и прецизну организацију и менаџмент. Зато је потребно да се приступи изради извесног броја писаних докумената и, уколико могућности дозвољавају, активној примени рачунара и база података. Слични су захтеви и у здравственим установама које пружају спортско-медицинске здравствене услуге.

Постојање и уредно вођење медицинске документације је неопходност, не само зато што представља одговор на захтев закона, већ и због тога што су ове архиве и велике базе знања потребне за истраживање и усавршавање [22].

Ова документација мора да садржи следеће типове:

- а) *Пословник о квалитету*. Документ који исказује политику квалитета и дефинише систем квалитета организације [23].
- б) *Процедуре*. Документа која описују процесе у једном систему квалитета. Сложена су по структури, садрже алгоритам активности и могу да укључују више упутстава. Она до детаља описују поступке који треба да се обављају на радном месту. Потребно за постојањем ових докумената најизраженија је када услед одсуства са посла треба да се обаве ти уобичајени послови и радње на неком радном месту од стране неког ко није довољно оспособљен и верзиран. Због тога је постојање оваквих докумената велика потреба и пожељно је да се хитно приступи њиховој изради у свим спортско-медицинским организацијама.
- в) *Упутства*. Документа која ближе описују поједине активности неког процеса. Једноставна су по структури и имају за циљ да помогну извршиоцима да свакодневне послове обављају без потешкоћа и нејасноћа.
- г) *Обрасци*. Документа која се користе за стварање записа. Једноставна и јасна, служе да помогну извршиоцу да на најефектнији начин обради што је могуће више појединачних задатака. Кад су у питању обрасци, они, углавном, постоје. Проблем је у томе што се не користе свуда и што нису стан-

дардизовани, једнаки за све учеснике у здравственој заштити учесника у спорту. Вероватно је да је управо овај недостатак најзначајнија тачка будућег организовања медицине спорта код нас.

- е) *Остала докуменџа*. Она обухватају радне инструкције, извештаје, улазну и излазну кореспонденцију и сл.

ЗАКЉУЧАК

Потребно је да се у Удружењу за медицину спорта Србије (или на Катедри за медицину спорта Медицинског факултета) приступи формирању тела која би надзирала устројавање спортскомедицинских организација, њихов реинжењеринг и подизање према стандардима ISO. Неопходно је и да се врши стално едуковање медицинског људства укљученог у здравствену заштиту учесника у спорту кроз организовање стручних семинара и издавање пригодне литературе. Оваква потреба не може да се доводи у питање у земљи у којој је спорт на доста високом нивоу, о чему сведоче и успеси наших спортиста. Заједничком акцијом – у коју би били укључени медицински, спортски, правни, финансијски и други експерти – могуће је да се медицина спорта, која је мала по броју људи који су њу укључени и по броју организација које се баве пружањем спортскомедицинских услуга, веома лако и у кратком временском периоду реорганизује и постави на здраве основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISO official web site, www.iso.org 2002.
2. ISO in figures, January 2002.
3. Noble A. International Organization for Standardization-Technical Committee 212. *Can J Med Lab Sci* 1996; 58:139-40.
4. Arnold KL. The manager's guide to ISO 9000. New York: The Free Press, a division of McMillan, Inc., 1994.

5. Stoiljković V, Veljković B, Stoiljković P, Jevremović D. Promena ma do svetske klase; Poboljšanje i reinženjering procesa. CIM College i Mašinski fakultet, Niš, 1999.
6. ISO 9000:2000, Sistemi menadžmenta kvalitetom – Osnove i rečnik. ISO, 2000.
7. Scotto MJ. Seven ways to make money from ISO 9000. *Quality Progress* 1996; 29(6):39-41.
8. Struebing L. 9000 standards? *Quality Progress* 1996; 29(1):23-8.
9. Seidenfeld A., Glidden C., Darlene Henrickson D. Applying ISO 9000 Standards to Clinical Labs: The Quest for Excellence.
10. Heaton C. External peer review in Europe: an overview from the ExPeRT project – External evaluation of health care. *International Journal for Quality in Health Care*, 2000; 12:3.
11. Klazinga N. Re-engineering trust: The adoption and adaptation of four models for external quality assurance of health care services in Western European health care systems – External evaluation of health care. *International Journal for Quality in Health Care*, 2000; 12(3):183-9.
12. Rissanen V. Quality system based on the standard SFS-EN ISO 9002 in Kuopio University Hospital. *International Journal of Health Care Quality Assurance*, 2000; 13:1.
13. Stain A. Benefits of an ISO 9000 certification - the case of a Swiss regional hospital. *International Journal of Health Care Quality Assurance*, 2000; 13:1.
14. Joint Commission on Accreditation of Hospitals (JCAH). www.jcrinc.com/internat.htm.
15. „What We Do”. Joint Commission for Accreditation of Healthcare Organizations' Web site, www.jcaho.org/whatwedo_frm.html, 2000.
16. Crago M. Patient Safety, Six Sigma & ISO 9000 Quality Management: A new emphasis on quality management is essential to improve U.S. health care. 1996.
17. Wilson L. Eight-step process to successful ISO 9000 implementation: a quality management system approach. *Quality Progress* 1996; 29(1):37-40.
18. Abdul Razzak Bin Mohd Said. ISO 9000 and public health. 1998.
19. Vlahović Z. Dom zdravlja Palilula – prvi dom zdravlja sa sertifikatom sistema kvaliteta JUS ISO 9001. *Zdravstvena zaštita*, 2001; 1-2.
20. ISO 9001: 1994, Sistemi kvaliteta – Model za obezbeđenje kvaliteta u projektovanju, razvoju, proizvodnji, ugradnji i servisiranju. ISO, 1994.
21. ISO 9004: 2000, Sistemi upravljanja kvalitetom – Smernice za poboljšanje učinka. ISO, 2000.
22. Tresder P. Keeping Your Health on Record: ISO/TC 215, Health Informatics sets out its aims. *ISO Bulletin*, 2001.
23. ISO 10013: 1995, Smernice za izradu poslovnika o kvalitetu. ISO, 1995.

Sead MALIĆEVIĆ
Udruženje za medicinu sporta Srbije
Crnotravska 13, 11000 Beograd

УВЕК ВАША – ЖИВОТ И ДЕЛО ДР КЕТРИН МЕКФЕЈЛ

*Проф. др Желимир МИКИЋ
издавач Мајица српска, Нови Сад 1998.*

У поплави књига о насиљу и злу, којима смо засути са свих страна, из пера проф. др Желимира Микића добили смо једну ретку и племениту књигу о др Кетрин Мекфејл, која је на чудан начин везала своју судбину са судбином нашег народа, дирнута његовом страдалничком храброшћу и величином у току Првог светског рата.

Једна од неколико стотина Шкоткиња и Енглескиња које су почетком Првог светског рата дошле да помогну при збрињавању рањеника, др Кетрин Мекфејл је прошла све ужасе кроз које је пролазио и наш народ – од глади и тифуса – и која је након рата одлучила да остане у Србији, коју је заволела и која је на одређен начин постала њена друга домовина. До те одлуке др Кетрин Мекфејл је прешла дуг и мучан пут: од болнице у Крагујевцу 1915. године, где је и рањенике, и народ, и лекаре захватила епидемија пегавог тифуса, преко лечења српских рањеника реконвалесцената на Корзици, у Солуну, приликом боравка на Кајмакчалану, у селима око Битоља, у инфективној болници у Београду (где је и сама оболела од тифуса и остала наглува), до оснивања Дечје болнице, прво у Београду 1919, а затим Болнице за лечење коштано-зглобне туберкулозе код деце у Сремској Каменици 1934. године.

Историја њеног живота и њене верности Србији и српском народу истовремено је и историја рађања појединих медицинских грана у нашој земљи, посебно ортопедије. Ова књига је заправо историја наше медицине и опис настанка болнице за лечење коштано-зглобне туберкулозе код деце, која су у свим ратовима највише угрожена. Болнице – и она у Београду, и она у Сремској Каменици, коју је основала др Кетрин Мекфејл – биле су прве такве установе у нашој земљи, кроз које је прошло 170.000 малих болесника лечених амбулантно и 8.600 деце чије је обољење захтевало дуже болничко лечење, а након кога су пуштани кући здрави и без терета инвалидности која обично прати коштану туберкулозу.

Значај болнице коју је др Кетрин Мекфејл основала и градила уз огромне личне и материјалне напоре, не тражећи било какву накнаду, а улажући целу себе и све што је имала, свесна да од спасених живота и дечјег осмеха нема веће награде, није само у броју излечене деце, већ и у примеру који су почели да следе наши млади лекари и сестре у времену када се ова грана медицине код нас тек почела да развија. Др Кетрин Мекфејл је осим болнице основала и школу за медицинске сестре у Београду 1921. годи-

не, уверена да без квалификованог рада медицинског особља нема ни потпуног и успешног лечења.

Уз пожртвованост, др Кетрин Мекфејл је имала и редак дар да око себе окупи и за свој рад веже много људи из Енглеске и Америке, али и наше младе лекаре од којих ће готово сви постати позната имена у нашој медицини. Међу њима су: проф. др Светислав Стојановић, др Милоје Васић и др Урош Ружичић. Сви они ће јој касније помагати у раду дечје болнице у Сремској Каменици. Ова болница је уједно била и њена највећа љубав и највећи понос, али и тута када ју је видела опустошену након завршетка Другог светског рата. Међутим, још веће разочарање настало је 1951. године, када је болница национализована. Др Кетрин Мекфејл је тада морала да, након готово 35 година рада, напусти нашу земљу и врати се у Велику Британију. Ипак, била је свесна тога да њен рад живи кроз болницу, која је наставила са радом. Њена болница је мењала намене, смењивали су се руководиоци, али није престајала са радом, било да је у питању лечење болесника, или да је била центар експерименталне хирургије, која је управо у овој болници имала једну од најјачих упоришта у нашој земљи.

Улица у којој је пре неколико деценија на пустом пољу изграђена прва југословенска дечја болница добила је име по др Кетрин Мекфејл, а 1988. године, поводом прославе педесетогодишњице ове установе, у кругу болнице откривен је споменик овој докторки.

Њен прави споменик је ипак болница у Сремској Каменици, али и књига проф. др Желимира Микића „Увек ваша“, која као права драгоценост са пуно поштовања и детаља оживљава не само личност др Кетрин Мекфејл, већ и време у коме су се нашли пријатељи који су иза себе оставили овакве задужбине, као светли траг њиховог живота.

Књига, поред података о раду, животу и напорима др Мекфејл, говори и о коренима и историји наше медицине, нама самима какви смо били некад и какви смо могли да будемо данас. У томе је суштинска вредност ове књиге, која спречава да заборавимо како су настајале и како су се развијале наша ортопедија и медицина уопште.

Александар ЛЕШИЋ
Институт за ортопедску хирургију и трауматологију
Клинички центар Србије
Вишеградска 26, 11000 Београд
Тел/факс: 011 436 388
E-mail: alelesic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 31. 10. 2003. године.

ДР ВЛАДИСЛАВА НИКОЛИЋ (1922-2003)

У Београду је 7. августа 2003. године умрла др Владислава Николић, научни саветник Института за медицинска истраживања у пензији и почасни члан Медицинске академије Српског лекарског друштва, позната по својим истраживањима протеина телесних течности човека и животиња под физиолошким и разним патолошким условима.

Др Владислава Николић рођена је у Шапцу 1922. године, где је учила гимназију, а потом у Београду студирала на Природно-математичком факултету. Дипломирала је 1949. године као стипендиста Српске академије наука. Звање доктора биолошких наука стекла је 1956. одбраном докторске дисертације „Беланчевине у крви човека, њихова концентрација и методе испитивања“, коју је Српска академија наука публиковала као дело у коме су обухваћена прва истраживања те врсте код нас. Др Николић је прва у земљи увела и користила технику електрофорезе, зонске и на филтрационој хартији. Отада па до краја свог научног рада она је остала везана за истраживања беланчевина у серуму и урину болесника и здравих људи. Ипак, као биолог, прва започиње истраживања серумских протеина животињских врста – од примитивних ајкула до виших сисара, а посебно домаћих животиња од важности за ветеринарску медицину. То ће је афирмисати као познаваоца компаративне протеинске биохемије у нашој науци. Др Владислава Николић је објавила више од 150 научних публикација у домаћој и међународној научној периодици. Ови радови припадају пионирским подухватима и документују путеве утемељења имунохемије протеина као посебне научне дисциплине која проучава однос структуре и функције протеинских молекула. Др Владислава Николић је настанку и развоју те научне дисциплине код нас битно допринела имунохемијским истраживањима три протеинска система: албумина, липопотеина и имуноглобулина. Проучавајући молекулске карактеристике конституената ових система код људи и животиња под физиолошким и разним патолошким условима, она је дала оригиналан научни допринос разумевању структурне основе молекулске хетерогености и полифункционалности протеина и бољем разумевању молекулских феномена који су повезани са настанком и развојем разних патолошких стања у хематологији, реуматологији, хепатологији и нефрологији, као што су парапротеиније, дислипидемије, дисалбуминемије и болести имунокомплекса. Др Николић је публиковала и више ревијских чланака о открићима у области којом



се бавила. Монографија „Савремена схватања гамаглобулинског система телесних течности“, која је публикована 1969. године (то је три године пре него што ће Еделман и Портер добити Нобелову награду за откриће структуре имуноглобулина) има историјску вредност за нашу средину.

Др Владислава Николић је свих 40 година свог рада провела на Институту за медицинска истраживања у Београду од његовог оснивања. Почетна истраживања протеина којима се бавила била су диктирана околностима у којима је у првим поратним годинама стратегија научног рада била дефинисана тако да буде у функцији испитивања здравствених проблема фабричких радника. Тај период у њеном раду обележен је бројним теренским истраживањима, која су била и доминантан вид делатности Института, а имала су оне размере које су им давали проблеми везани за алергије, пнеумокониозе и индустријска тровања. Физичко напрезање и замор ће потом бити предмет њених истраживачких прегнућа која ће довести до важних сазнања о протеинемiji, протеинурији и липидемији у замору. Ови почетни приступи изучавању протеина прерастају касних шездесетих година 20. века у темељне истраживачке напоре др Владиславе Николић да се следе правци проучавања физикохемијских и имунохемијских (структурних) карактеристика појединачних протеинских молекула из разних протеинских система човека и животиња. Данас, када је важан сегмент имунохемије усмерен ка реализовању идеје о дизајнирању имуноглобулинских молекула жељених биолошких активности и њиховој примени у имунотерапији људи и када се због тога структурни елементи који су одговорни за дату функцију стављају у фокус будућих истраживања, намеће се значај резултата др Владиславе Николић из 1979. године о расподели поткласа и алотипова (генских маркера) у препаратима имуноглобулина изолованим на различите начине из људског серума, који је тада сагледао амерички *Blood Informational Service*, који је уврстио ове податке у тадашњу *Current Literature of Blood*.

Др Владислава Николић је била члан Биолошког друштва, Друштва физиолога, Друштва имунолога, Друштва медицинских биохемичара и почасни члан Секције за хематологију и трансфузију и Хепатолошке секције Српског лекарског друштва. Била је члан редакционог одбора часописа Уније биолошких друштава „*Jugoslavica Physiologica et Pharmacologica Acta*“ и часописа „Српски архив за целокупно

лекарство”. Као предавач учествовала је у настави на редовним и постдипломским студијама на Медицинском и Биолошком факултету. Руководила је изградом магистарских и докторских теза. Добитник је бројних захвалница и диплома, али не и већих друштвених признања. Посебно је ценила захвалницу покрета „Наука младима”, која јој је уручена за њен допринос увођењу бројних средњошколаца и студената у озбиљан лабораторијски рад.

Др Владислава Николић ће остати упамћена по свом огромном знању које је свакоме ко је са њом дошао у контакт било од непроцењиве помоћи, али и брана незнању, фразеологији и злоупотреби науке у сврху каријеристичке брзине. Поседовала је вансеријско образовање. Веома добро је познавала исто-

рију уметности, археологију, историју, антропологију, сликарство и књижевност. Знала је много о српским манастирима и фрескама. Говорила је четири страна језика.

Учествовала је у НОБ-у, радећи у позадини Сремског фронта у Станици за трансфузију крви Војне болнице у Шапцу, а потом у Хемијској лабораторији Војно-хигијенског завода у Београду. Увек је истичала своју захвалност потпуковнику Стевану Лукићу за прва знања која је стекла о раду у лабораторији, а која су се уградила као део њене вештине за лабораторијски рад под најнеповољнијим условима.

Др Надежда МИЛОШЕВИЋ-ЈОВЧИЋ

* Рукопис је достављен Уредништву 20. 10. 2003. године.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 131

SEPTEMBER - OCTOBER 2003

NUMBER 9-10

CONTENTS

ARTICLES

- Ljubica Živić, Đorđe Živić
CHANGES OF ACOUSTIC REFLEX PARAMETERS
DUE TO EFFECT OF NOISE 369
- Miloš Žarković, Milorad Pavlović, Ana Pokrajac-Simeunović,
Jasmina Ćirić, Biljana Beleslin, Zorana Penezić, Sanja Ognjanović,
Slavica Savić, Jasmina Poluga, Božo Trbojević, Milka Drezgić
ADRENAL CORTEX FUNCTION IMPAIRMENT
IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME 374
- Aleksandar R. Karamarković, Branislav Stefanović, Vladimir R. Đukić,
Vojin Mihailović, Nada Popović
ANATOMIC SEGMENT ORIENTED HEPATIC RESECTION
IN THE MANAGEMENT OF COLORECTAL METASTASES
OF THE LIVER 381
- Tatjana Damjanović, Nada Dimković
ULTRASOUND EVALUATION OF INTIMA MEDIA THICKNESS
OF CAROTID ARTERIES IN DIALYSIS PATIENTS AND
CORRELATION WITH PROPOSED RISK FACTORS 388

- Jasmina Popović, Vojin Šulović, Dragomir Vučetić,
Zoran Pop-Trajković, Milena Veljković
LAPAROSCOPIC OVARY BIOPSY AND INFERTILITY 395

CASE REPORTS

- Miloš Jovanović
SURGICAL TRETMENT OF POSTCONTUSION ORBITAL
HEMATOMA IN ITS LATE PHASE 399
- Rajko Milošević, Milica Čolović, Vesna Čemerikić-Martinović,
Nataša Čolović, Marina Bogunović
ATYPICAL HODGKIN AND REED-STERNBERG CELLS IN
PERIPHERAL BLOOD OF A PATIENT WITH ADVANCED
STAGE OF HODGKIN'S DISEASE – A CASE REPORT 402
- Branislava Ivanović, Bosiljka Vujisić-Tešić, Dragana Jovanović,
Dimitra Kalimanovska-Oštrić
CARDIAC CHANGES IN MEDIASTINAL SEMINOMA 407