



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 132.

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2004.

СВЕСКА 1-2

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Мирослав Марковић, Лазар Давидовић, Живан Максимовић,
Душан Костић, Синиша Пејкић, Илија Кузмановић, Предраг Ђорић,
Ненад Јаковљевић, Слободан Лотина
УТИЦАЈ ИНТРАОПЕРАЦИОНИХ ПАРАМЕТАРА НА
ПРЕЖИВЉАВАЊЕ БОЛЕСНИКА СА РУПТУРОМ АНЕУРИЗМЕ
АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ. 5
- Драгомир Марисављевић, Зоран Роловић, Милена Пантић,
Ангелина Новак, Весна Ђорђевић, Владимир Лазаревић,
Даринка Бошковић, Милица Чоловић
АБНОРМАЛНОСТИ ХРОМОЗОМА 17 КОД БОЛЕСНИКА СА
ПРИМАРНИМ МИЈЕЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМИМА:
ИНЦИДЕНЦИЈА И БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ 10
- Душанка Милошевић, Љиљана Јаношевић, Ранко Дергенц,
Милан Васић
ПАТОЛОШКА СТАЊА УДРУЖЕНА С МЕДИКАМЕНТНИМ
РИНИТИСОМ. 14
- Загорка Миловановић, Душан Станојевић
МИОМЕКТОМИЈА КРОЗ ВАГИНУ. 18
- Александар Ј. Ристић, Игор Петровић, Никола Војводић,
Славко Јанковић, Драгослав Сокић
ФЕНОМЕНОЛОГИЈА И ПСИХИЈАТРИЈСКА ОСНОВА
ПСИХОГЕНИХ НЕЕПИЛЕПТИЧНИХ НАПАДА 22
- #### ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА
- Зорана Пенезић, Славица Савић, Светлана Вујовић, Светислав Татић,
Маја Ерцеговац, Милка Дрезгић
СИНДРОМ ЕКТОПИЧНОГ КОРТИКОТРОФА. 28
- Небојша Антонијевић, Милица Станојевић, Јован Перуничкић,
Милан Ђокић, Данијела Миковић, Мирјана Ковач, Предраг Миљић,
Рајко Милошевић, Бранка Терзић, Зорана Васиљевић
ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА ИНДУКОВАНА ХЕПАРИНОМ ТИП II
И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ПРИКАЗИ ДВА БОЛЕСНИКА. 33

- Слободан Николић, Зоран Михаиловић, Јелена Мицић
САМОУБИСТВА ЕЛЕКТРИЧНОМ СТРУЈОМ – ПРИКАЗИ
ДВА СЛУЧАЈА 38

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Гордана Баста-Јовановић
IgA НЕФРОПАТИЈА 41
- Валентина Арсић-Арсенијевић, Ивана Радоњић, Вера Мијач,
Ивана Ђирковић
ЗНАЧАЈ МИКРОБИОЛОШКОГ ИСПИТИВАЊА ВАГИНАЛНОГ
СЕКРЕТА У РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДУ 44
- Јелица Сретеновић-Вукићевић, Надежда Милошевић-Јовчић,
Драгана Ђирић, Весна Илић, Гордана Стефановић, Љиљана Меденица
ИМУНСКИ СИСТЕМ УРЕТРЕ МУШКАРАЦА 50

ИЗВЕШТАЈ

- Ђорђе Радак, Снежана Дедовић, Ружица Николић
КОНТИНУИРАНА МЕДИЦИНСКА ЕДУКАЦИЈА – МОДНИ ХИП
ИЛИ БУДУЋИ СИСТЕМ – 59

IN MEMORIAM

- ПРОФ. ДР ГОРДАНА ТУЦАКОВИЋ (рођ. ПЕТРОВИЋ) 64
- ПРОФ. ДР ПРЕДРАГ КАЛИЧАНИН 66

ОБАВЕШТЕЊЕ

- СУПОРТИВНА ТЕРАПИЈА ОБОЛЕЛИХ
ОД МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА 67

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 132.

ЈАНУАР-ФЕБРУАР 2004.

СВЕСКА 1-2

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELORADENSI

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 главног и одговорног уредника:

Арсен Ристић, Славица Жижић-Борјановић,

Небојша Лалић

Чланови Уређивачког одбора:

Бела Балинт, Зоран Вукашиновић, Слободан Голубовић,
Бранислав Голднер, Славољуб Живковић, Татјана Иле,
Љиљана Јаношевић, Крста Јовановић, Зоран Мармут,
Иван Миловић, Владимир Пауновић, Милорад
Павловић, Мирослава Первулов, Милица Простран,
Недељко Радловић, 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 уређај: 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 страна. 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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*.” Назлове часописа скраћивати такође према начину који користи “*Index Medicus*.”

Избегавати коришћење апстрактa 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 ијсмо. 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 ниједном другом часопису за публикавање и
- изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства (видети део *Ауторскоштво*).

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 уилаији чланарине за СЛД и ирејиилаије 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

Мирослав Марковић, Лазар Давидовић, Живан Максимовић, Душан Костић, Синиша Пејкић, Илија Кузмановић, Предраг Ђорић, Ненад Јаковљевић, Слободан Лотина УТИЦАЈ ИНТРАОПЕРАЦИОНИХ ПАРАМЕТАРА НА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ БОЛЕСНИКА СА РУПТУРОМ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ	5
Драгомир Марисављевић, Зоран Роловић, Милена Пантић, Ангелина Новак, Весна Ђорђевић, Владимир Лазаревић, Даринка Бошковић, Милица Чоловић АБНОРМАЛНОСТИ ХРОМОЗОМА 17 КОД БОЛЕСНИКА СА ПРИМАРНИМ МИЈЕЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМИМА: ИНЦИДЕНЦИЈА И БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ	10
Душанка Милошевић, Љиљана Јаношевић, Ранко Дергенц, Милан Васић ПАТОЛОШКА СТАЊА УДРУЖЕНА С МЕДИКАМЕНТНИМ РИНИТИСОМ	14
Загорка Миловановић, Душан Станојевић МИОМЕКТОМИЈА КРОЗ ВАГИНУ	18
Александар Ј. Ристић, Игор Петровић, Никола Војводић, Славко Јанковић, Драгослав Сокић ФЕНОМЕНОЛОГИЈА И ПСИХИЈАТРИЈСКА ОСНОВА ПСИХОГЕНИХ НЕЕПИЛЕПТИЧНИХ НАПАДА	22

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Зорана Пенезић, Славица Савић, Светлана Вујовић, Светислав Татић, Маја Ерцеговац, Милка Дрезгић СИНДРОМ ЕКТОПИЧНОГ КОРТИКОТРОФА	28
Небојша Антонијевић, Милица Станојевић, Јован Перуничкић, Милан Ђокић, Данијела Миковић, Мирјана Ковач, Предраг Миљић, Рајко Милошевић, Бранка Терзић, Зорана Васиљевић ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА ИНДУКОВАНА ХЕПАРИНОМ ТИП II И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ПРИКАЗИ ДВА БОЛЕСНИКА	33
Слободан Николић, Зоран Михаиловић, Јелена Мицић САМОУБИСТВА ЕЛЕКТРИЧНОМ СТРУЈОМ – ПРИКАЗИ ДВА СЛУЧАЈА	38

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Гордана Баста-Јовановић IgA НЕФРОПАТИЈА	41
Валентина Арсић-Арсенијевић, Ивана Радоњић, Вера Мијач, Ивана Ђирковић ЗНАЧАЈ МИКРОБИОЛОШКОГ ИСПИТИВАЊА ВАГИНАЛНОГ СЕКРЕТА У РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДУ	44
Јелица Сретеновић-Вукићевић, Надежда Милошевић-Јовчић, Драгана Ђирић, Весна Илић, Гордана Стефановић, Љиљана Меденица ИМУНСКИ СИСТЕМ УРЕТРЕ МУШКАРАЦА	50

ИЗВЕШТАЈ

Ђорђе Радак, Снежана Дедовић, Ружица Николић КОНТИНУИРАНА МЕДИЦИНСКА ЕДУКАЦИЈА – МОДНИ ХИР ИЛИ БУДУЋИ СИСТЕМ	59
---	----

IN MEMORIAM

ПРОФ. ДР ГОРДАНА ТУЦАКОВИЋ (РОЂ. ПЕТРОВИЋ)	64
ПРОФ. ДР ПРЕДРАГ КАЛИЧАНИН	66

ОБАВЕШТЕЊЕ

СУПОРТИВНА ТЕРАПИЈА ОБОЛЕЛИХ ОД МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА	67
--	----

CONTENTS

ARTICLES

- Miroslav Markovic, Lazar Davidovic, Zivan Maksimovic, Dusan Kostic, Sinisa Pejic, Ilija Kuzmanovic,
Predrag Djoric, Nenad Jakovljevic, Slobodan Lotina
IMPACT OF INTRAOPARETIVE PARAMETRES ON SURVIVAL OF PATIENTS
WITH RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM. 9
- Dragomir Marisavljevic, Zoran Rolovic, Milena Pantic, Angelina Novak, Vesna Djordjevic, Vladimir Lazarevic,
Darinka Boskovic, Milica Colovic
ABNORMALITIES OF CHROMOSOME 17 IN MYELODYSPLASTIC SYNDROMES:
INCIDENCE AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE 13
- Dusanka Milosevic, Ljiljana Janosevic, Ranko Dergenc, Milan Vasic
PATHOLOGICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH RHINITIS MEDICAMENTOSA 17
- Zagorka Milovanovic, Dusan Stanojevic
MYOMECTOMY BY VAGINAL ROUTE 21
- Aleksandar J. Ristic, Igor Petrovic, Nikola Vojvodic, Slavko Jankovic, Dragoslav Sokic
PHENOMENOLOGY AND PSYCHIATRIC ORIGIN OF PSYCHOGENIC NONEPILEPTIC SEIZURES. 27

CASE REPORTS

- Zorana Penezic, Slavica Savic, Svetlana Vujovic, Svetislav Tatic, Maja Ercegovic, Milka Drezgic
ECTOPIC CORTICOTROPH SYNDROME 32
- Nebojsa Antonijevic, Milica Stanojevic, Jovan Perunicic, Milan Djokic, Danijela Mikovic, Mirjana Kovac,
Predrag Miljic, Rajko Milosevic, Branka Terzic, Zorana Vasiljevic
HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA TYPE II AND MYOCARDIAL INFARCTION:
TWO CASE REPORTS 37
- Slobodan Nikolic, Zoran Mihailovic, Jelena Micic
SUICIDAL DEATH CAUSED BY ELECTROCUTION – TWO CASE REPORTS. 40

УТИЦАЈ ИНТРАОПЕРАЦИОНИХ ПАРАМЕТАРА НА ПРЕЖИВЉАВАЊЕ БОЛЕСНИКА СА РУПТУРОМ АНЕУРИЗМЕ АБДОМИНАЛНЕ АОРТЕ

Мирослав МАРКОВИЋ, Лазар ДАВИДОВИЋ, Живан МАКСИМОВИЋ,
Душан КОСТИЋ, Синиша ПЕЈКИЋ, Илија КУЗМАНОВИЋ, Предраг ЂОРИЋ,
Ненад ЈАКОВЉЕВИЋ, Слободан ЛОТИНА

Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Операционо лечење руптуриране анеуризме абдоминалне аорте остаје и даље један од најтежих проблема у ургентној хирургији, којег одликује веома висока смртност пацијената. У периоду од 1991. до 2001. године на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду оперисано је 288 болесника због руптуре анеуризме абдоминалне аорте. Током ретроспективне студије испитано је како појединачни интраоперациони чиниоци утичу на коначан исход хируршког лечења. Укупно је било 83% мушкараца и 17% жена. Просечна старост болесника била је 67 година. Укупна смртност оперисаних болесника који су умрли током операционог захвата, односно у постоперационом периоду износи 53,7%. Интрахоспитално преживљавање оперисаних болесника износи 46,3%. Интраоперациона смртност износи 13,5%. Резултати статистичких анализа показали су да нема значајне разлике у преживљавању у односу на врсту анеуризме, врсту руптуре, висину аортне клеме и јатрогене повреде интраабдоминалних анатомских структура током операције ($p > 0,05$). Трајање аортне клеме, трајање операције, интраоперациони губитак крви и интраоперациона диуреза значајно утичу на преживљавање болесника ($p < 0,05$). Статистички високосначајан утицај на морталитет имају интраоперациона вредност крвног притиска код болесника, врста учињеног реконструктивног хируршког захвата и број јединица интраоперационо трансфундоване крви ($p < 0,01$). За разлику од преоперационих параметара који су непроменљиви и на које се не може утицати, терапијско деловање на поједине интраоперационе чиниоце може побољшати укупно преживљавање ових болесника. Ипак, најбоље решење проблема код руптуре анеуризме абдоминалне аорте били би њена превенција, односно континуирано откривање особа са анеуризмом и њихово благовремено елективно хируршко лечење.

Кључне речи: анеуризма абдоминалне аорте, руптура.

УВОД

Анеуризма аорте се може дефинисати као локализовано трајно проширење њеног дијаметра за најмање 50% у односу на нормалан промер [1, 2]. У највећем броју случајева анеуризма абдоминалне аорте је дуго времена – које се мери годинама – асимптоматско обољење. Руптура је често прва манифестација анеуризме абдоминалне аорте, којој понекад може претходити туп слабински бол. То је такође најчешћа и потенцијално фатална компликација овог обољења. Она је одговорна за приближно 1,5% узрока смрти код мушкараца старијих од 55 година и тринаести је узрок смрти по учесталости у западним земљама [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се испита како поједини интраоперациони клинички параметри утичу на исход хируршког лечења болесника са руптуром анеуризме абдоминалне аорте.

МЕТОД РАДА

У периоду од 1. јануара 1991. до 1. октобра 2001. године на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду оперисано је 1.058 бо-

лесника због анеуризме абдоминалне аорте. Од овог броја, 288 је оперисано хитно због руптуре анеуризме. Из те категорије овом ретроспективном студијом обухваћено је 229 болесника за које је била доступна комплетна релевантна медицинска документација.

Просечна старост болесника била је 67 година; 190 болесника било је мушког (83%), а 39 болесника женског пола (17%). Најмлађа болесница је имала 37 година, а најстарији болесник 86 година.

Просечно трајање хируршког захвата било је 190 минута (у распону од 75 до 420 минута). Овај податак се односи на болеснике који су поднели цео операциони захват.

Најчешћа локализација анеуризме била је инфраренална – код 74% болесника, затим јукстаренална – код 12,3% болесника, супрареналну анеуризму имало је 6,8% болесника, а исти проценат торакоабдоминалну анеуризму.

Најчешће је била у питању ретроперитонеална руптура анеуризме (65% болесника), потом интраперитонеална (26,8%); ретке облике руптуре, као што је хронична, имало је 3,8% болесника, руптуру у вену каву 3,2% и у дигестивни тракт – дуоденум 0,6% болесника (Слика 1).

Учесталост јатрогенних повреда интраабдоминалних анатомских структура током операционог захвата износила је 9,1%. Врсте ових повреда и њихова учесталост дати су у табели 1.

Просечна дужина клемовања аорте износила је 42 минута. Најкраћа клема на аорти је стајала 10, а најду-



СЛИКА 1. Ангиографски приказ руптуре анеуризме абдоминалне аорте у доњу шупљу вену (аортокавална фистула).

FIGURE 1. Angiographic finding in rupture of abdominal aortic aneurysm into the inferior vena cava (aorto-caval fistula).

ТАБЕЛА 1. Врсте јатрогених повреда у току операције и њихова учесталост.

TABLE 1. Intraoperative iatrogenic lesions and their frequency.

Јатрогене повреде (9.1%) Iatrogenic lesions	Учесталост Frequency
Лева ренална вена и притоке Left renal vein and tributaries	61.9%
Вена кава инфериор Inferior vena cava	14.3%
Илијачна вена Iliac vein	9.6%
Остало (дуоденум, уретер, <i>a. mesenterica superior</i>) Other (duodenum, ureters, superior mesenteric artery)	14.2%

ТАБЕЛА 2. Нивои постављања аортне клеме у току операције и њихова учесталост.

TABLE 2. Intraoperative aortic clamping levels and their frequency.

Ниво аортне клеме Aortic clamping level	Учесталост Frequency
Инфраренална Infrarenal	68.2%
Супраренална Suprarenal	18.2%
Супрацелијачна Supraceliac	8.8%
Интерренална Interrenal	4.1%
Супраментерична Supramesenteric	0.7%

ТАБЕЛА 3. Интраоперациони губитак крви и надокнада.

TABLE 3. Intraoperative blood loss and replacement.

	Минимум Minimum	Максимум Maximum	Просек Mean
Интраоперациони губитак крви (ml) Intraoperative blood loss (ml)	1400	8500	3700
Број јединица интраоперационо трансфундоване крви Number of blood units received intraoperatively	1	13	4.82
Број јединица интраоперационо трансфундоване плазме Number of plasma units received intraoperatively	1	15	4.18
Број јединица интраоперационо трансфудованих тромбоцита Number of platelets units received intraoperatively	4	8	5.7

жа 150 минута. Ово време се односи на интервал од момента постављања клеме до деклемовања проксималне анастомозе, односно премештања клеме са аорте на тело васкуларне протезе. Клема је најчешће постављана инфраренално – код 68,2% болесника. Преглед нивоа постављања аортне клеме дат је у табели 2.

Просечна вредност интраоперационог систолног крвног притиска код болесника за време операције била је 106,5 mmHg. Она се кретала у распону од 40 до 160 mmHg. Просечна интраоперациона диуреза била је 473 ml, у распону од 0 до 2100 ml. Однос процене интраоперационог губитка крви и њене надокнаде дат је у табели 3.

Најчешћи реконструктивни операциони захват на аорти након ресекције анеуризме била је интерпозиција дакронског графта (код 53% болесника), након чега следе аортобилијакални (32,8%) и аортобифеморални бајпас (код 14,2% болесника).

Статистичка евалуација добијених података рађена је применом различитих модела дескриптивне и аналитичке статистике. Дескриптивне методе које су коришћене биле су: мере централне тенденције (аритметичка средина), мере варијабилитета (интервал варирања, стандардна девијација), груписање и табелирање података. Аналитичке методе коришћене у обради података биле су: *Ni* квадрат тест, Студентов *t*-тест и анализа варијансе.

РЕЗУЛТАТИ

Интрахоспитално преживљавање болесника оперисаних због руптуре анеуризме абдоминалне аорте на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у периоду од 1991. до 2001. године износило је 46,3% (106 болесника). Укупна смртност оперисаних болесника који су умрли током операционог захвата и у постоперационом периоду износи 53,7% (123 болесника). Интраоперациона смртност износи 13,5% (31 болесник).

Врста анеуризме није значајно утицала на преживљавање болесника ($p > 0,05$). Овакав резултат се може тумачити убедљиво највећим бројем инфрареналних анеуризми, а у овој категорији такође има највише леталних исхода, односно преживелих пацијената.

На основу врсте руптуре не може се предвидети исход операционог лечења ($p > 0,05$); врсте руптура су међусобно различите учесталости; практично, две трећине свих руптура су ретроперитонеалне.

Статистичка анализа је показала да нема значајне разлике у преживљавању болесника када је у питању висина клемовања аорте ($p>0,05$). Аортна клема је најчешће постављана инфраренално.

Укупна учесталост јатрогених повреда анатомских структура абдомена била је 9,1%. Анализа података је показала да нема значајне разлике у учесталости јатрогених повреда зависно од категорије преживљавања болесника ($p>0,05$).

Просечна дужина клемовања аорте по категоријама преживљавања болесника дата је у табели 4. Она се статистички значајно разликује по категоријама преживљавања болесника: најдужа је у групи са интраоперационим леталним исходом, а најкраћа у групи преживелих пацијената ($p<0,05$).

Просечне вредности систолног крвног притиска измереног за време операције код болесника, према категоријама исхода лечења, приказане су у табели 5. Обрада ових података показала је да постоји статистички високозначајна разлика по категоријама преживљавања када је у питању просечна интраоперациона вредност крвног притиска код болесника ($p<0,01$).

Преживљавање болесника се статистички високозначајно разликује зависно од врсте урађене операције ($p<0,01$). Најбоље преживљавање је у групи болесника којима је учињена интерпозиција дакронског графта, али је неопходно напоменути да је у овој групи такође и највећи број леталних исхода. Најлошије преживљавање је било у групи болесника којима је учињен аортобифеморални бајпас.

Просечно трајање операције код преживелих болесника било је 181 минут, а код болесника који су умрли постоперационо 203 минута. Из статистичке обраде значајности изузета је група болесника са интраоперационим леталним исходом. Ова анализа је показала да постоји статистички значајна разлика у трајању операције између преживелих болесника и болесника са леталним исходом у постоперационом току ($p<0,05$).

Просечан интраоперациони губитак крви по категоријама преживљавања болесника дат је у табели 6. Статистичка анализа је утврдила да је интраоперациони губитак крви значајно већи у категоријама болесника са леталним исходом ($p<0,05$).

Просечан број интраоперационо трансфундованих јединица крви код преживелих болесника износио је 4,3, док је код постоперационо умрлих болесника био 5,6. Анализа ових података је показала да постоји статистички високозначајна разлика између преживелих и болесника са леталним исходом постоперационо, у односу на просечан број трансфундованих јединица крви током операције ($p<0,01$).

Просечна интраоперациона диуреза код преживелих болесника била је 545 ml. Код болесника који су умрли у постоперационом периоду она је износила 396 ml. Анализа је показала да је интраоперациона диуреза значајно мања у групи болесника са леталним исходом ($p<0,05$).

Процењени просечни материјални трошкови лечења болесника са руптуром анеуризме абдоминалне аорте, који су укључивали операциони захват и боравак у јединици интензивне неге и одељења, износили су 3.500 евра.

ТАБЕЛА 4. Просечно време клемовања аорте по категоријама исхода лечења болесника.

TABLE 4. Mean aortic cross-clamping time according to treatment outcome.

Категорија исхода Outcome	Просечна дужина клемовања аорте (min) Mean aortic cross-clamping time (min)
Преживели Survivors	36
Умрли постоперационо Died postoperatively	48
Умрли интраоперационо Died intraoperatively	56
Просек Mean	42

ТАБЕЛА 5. Просечне вредности интраоперационо мереног систолног крвног притиска по категоријама преживљавања болесника.

TABLE 5. Mean intraoperative systolic pressure values according to treatment outcome.

Категорија исхода Outcome	Просечне вредности интраоперационог систолног крвног притиска (mmHg) Mean intraoperative systolic pressure values (mmHg)
Преживели Survivors	115.22
Умрли постоперационо Died postoperatively	100.63
Умрли интраоперационо Died intraoperatively	70.50
Просек Mean	106.39

ТАБЕЛА 6. Просечни интраоперациони губитак крви према категоријама преживљавања болесника.

TABLE 6. Mean intraoperative blood losses according to treatment outcome.

Категорија исхода Outcome	Просечни интраоперациони губитак крви (ml) Mean intraoperative blood losses (ml)
Преживели Survivors	3000
Умрли постоперационо Died postoperatively	3586
Умрли интраоперационо Died intraoperatively	7000

ДИСКУСИЈА

Општеприхваћени морталитет болесника елективно оперисаних због анеуризме абдоминалне аорте креће се од 2 до 5% [4]. Упркос напетку оперативне технике и метода реанимације, морталитет болесника оперисаних због руптуре анеуризме абдоминалне аорте и даље остаје значајно висок. У литератури се најчешће наводи распон смртности од 30 до 70% код пацијената који живи стигну до болнице, а ако се убрајају и болесници који умру у току транспорта или код куће, морталитет досеже ниво од 90% [5, 6]. Ово важи и за најразвијеније земље

света, са брзим санитарним транспортом и најсавременијом медицинском опремом [6].

Најнижу смртност у серији одабраних болесника објавио је Крафорд (*Crawford*) [7] и она износи 15%. Он сматра да се преживљавање може побољшати адекватном преоперационом реанимацијом, која редукује употребу колоидних раствора, одржавањем ТА у распону 50-70 mmHg, неселективним супрацелијачним приступом и клемовањем абдоминалне аорте, као и ангажовањем искусног хируршког тима. У нашој студији супрацелијачно клемовање аорте у почетку је примењивано селективно – код хемодинамски нестабилних болесника и код присуства јукстереналних анеуризми. У последње две до три године проширене су индикације за овај приступ аорти, те је он коришћен чешће и слободније. Увежбаност хируршког тима и у нашим условима показала се од великог значаја – велики број оваквих операција омогућио је значајно унапређење хируршке технике, што је довело до могућности да се код погодних анатомско-морфолошких особина врата анеуризме и телесне конституције болесника проксимална анастомоза на аорти креира за само десетак минута, колико је најкраће време забележено у нашој студији.

Дарлинг (*Darling*) [8] се залаже за рутински екстраперитонеални приступ код болесника са руптуром анеуризме абдоминалне аорте. Он наводи да употреба проширеног левог ретроперитонеалног приступа постеролатералним прилазом кроз десети интеркостални простор, уз раздвајање левог курса дијафрагме, дозвољава брз и поуздан прилаз супрацелијачној аорти. На овај начин успоставља се контрола над супрацелијачном аортом у року од пет минута од постављања пацијента на операциони сто. Овај приступ је применио доследно код 104 болесника са морталитетом од 28%. Трансперитонеални приступ предвидео је само за болеснике са комплетним кардиопулмоналним арестом, у циљу омогућавања извођења реанимационих поступака. Код наших болесника примењивали смо искључиво трансперитонеални приступ абдоминалној аорти.

Последњих година наводе се за сада врло успешни резултати ендоваскуларног третмана елективно оперисаних болесника са неруптурираним анеуризмама, као и нижи морталитет у иницијалним студијама болесника са руптуром у односу на класичан метод. Бут (*Buth*) [9] описује 11 болесника са руптуром који су лечени ендоваскуларним приступом, са морталитетом од 27%. С друге стране, истиче се да се модерним конвенционалним хируршким приступом у високоспецијализованим центрима морталитет ипак може свести на мање од 20%, са врло добрим резултатима у будућности [10].

Процењени просечни трошкови операционог лечења ових ургентних пацијената у Сједињеним Америчким Државама, али и у Европи, са постоперационом негом износе око 40.000 долара, што је 5-10 пу-

та више од трошкова елективне операције. У нашој установи ова сума за елективне операције у просеку износи око 2.500 евра, а за хитно оперисане болеснике са руптуром анеуризме са пролонгираним боравком у јединици интензивне неге износ се неретко више него удвостручује. Када се томе дода и огромна разлика у преживљавању у корист елективно оперисаних пацијената, јасно је да би идеално решење многих медицинских, али и финансијских проблема код лечења болесника са руптуром анеуризме абдоминалне аорте заправо била њена превенција. Зато се сугерише програм ултразвучног скрининга, који би требало да смањи инциденцију руптуре анеуризме. Вилминк (*Wilmink*) и сарадници [11] су овим програмом примењеним код популације старије од 50 година успели да смање инциденцију руптуре за 49%.

ЗАКЉУЧАК

Континуирано откривање болесника са анеуризмом, уз препознавање ризика за њену руптуру, и њихово благовремено елективно хируршко лечење у адекватној васкуларној хируршкој установи (класичним или ендоваскуларним приступом) представљало би најидеалнији третман ових пацијената.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson DM, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 13:444-450.
2. Collin J, Araujo L, Walton J, Lindsell D. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65-74 years. *Lancet* 1988; II:613-615.
3. Hak E, Balm R, Eilkeboom BC, Akkerdijks GJM, van der Graaf Y. Abdominal aortic aneurysm screening: an epidemiological point of view. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11:270-278.
4. Whittemore AD, Clowes AW, Hechtman HB, et al. Aortic aneurysm repair: Reduced operative mortality associated with maintenance of optimal cardiac performance. *Ann Surg* 1980; 192: 414.
5. Johansson G, Swedenborg J. Ruptured abdominal aortic aneurysms: a study of incidence and mortality. *Br J Surg* 1986; 73:101-3.
6. Noel A, Gloviczki P, Cherry K, Bower T, Panneton J, Mozes G, Harmsen W, Jenkins G, Hallet J. Ruptured abdominal aortic aneurysms: The excessive mortality rate of conventional repair. *J Vasc Surg* 2001; 34:41-6.
7. Crawford ES. Ruptured abdominal aortic aneurysm (Editorial). *J Vasc Surg* 1991; 13:348.
8. Darling R, Cordero J, Chang B, Shah D, Paty P, Loyd W, Leather R. Advances in the surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1996; 4:720-3.
9. Buth J. Endovascular aortic reconstruction will take over emergency abdominal aortic aneurysm rupture. In Greenhalgh RM. *The Evidence for Vascular or Endovascular Reconstruction*. W.B. Saunders 2002:181-91.
10. Greenhalgh RM. *The Evidence for vascular or endovascular reconstruction*. W.B. Saunders 2002. 214.
11. Wilmink T, Quick C, Hubbard C, Day N. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 30:203-7.

IMPACT OF INTRAOPARETIVE PARAMETRES ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Miroslav MARKOVIC, Lazar DAVIDOVIC, Zivan MAKSIMOVIC, Dusan KOSTIC, Sinisa PEJKIC, Ilija KUZMANOVIC, Predrag DJORIC, Nenad JAKOVljeVIC, Slobodan LOTINA

Clinic for Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Ruptured abdominal aortic aneurysm is one of the most urgent surgical conditions with high mortality that has not been changed in decades.

Between 1991–2001 total number of 1058 patients was operated at the Institute for Cardiovascular Diseases of Clinical Centre of Serbia due to abdominal aortic aneurysm. Of this number, 288 patients underwent urgent surgical repair because of ruptured abdominal aortic aneurysm. The aim of this retrospective study was to show results of the early outcome of surgical treatment of patients with ruptured abdominal aortic aneurysm, and to define relevant intraoperative factors that influence their survival. There were 83% male and 17% female patients in the study, mean aged 67 years. Mean duration of surgical procedure was 190 minutes (75–420 min).

Most common localization of aneurysm was infrarenal – in 74% of patients, then juxtarenal (12.3%). Suprarenal aneurysm was found in 6.8% of patients, as well as thoracoabdominal aneurysm (6.8%). Retroperitoneal rupture of aortic aneurysm was most common – in 65% of patients, then intraperitoneal in 26%. Rare finding such as chronic rupture was found in 3.8%, aorto-caval fistula in 3.2% and aorto-duodenal fistula in 0.6% of patients. Mean aortic cross-clamping time was 41.7 minutes (10–150 min). Average intraoperative systolic pressure in patients was 106.5 mmHg (40–160 mmHg). Mean intraoperative blood loss was 3700 ml (1400–8500 ml). Mean intraoperative diuresis was 473 ml (0–2100 ml).

Tubular graft was implanted in 53% of patients, aorto-iliac bifurcated graft in 32.8%. Aortobifemoral reconstruction was done in 14.2% of patients. These data refer to the patients that survived surgical procedure. Intra-hospital mortality that included intraoperative and postoperative deaths was 53.7%. Therefore, 46.3% patients survived surgical treatment and were released from the hospital. Intraoperative mortality was 13.5%. Type of aneurysm had no influence on outcome of patients ($p > 0.05$), as

well as type of rupture and level of aortic cross-clamping. Aortic cross-clamping time was significantly shorter in survivors, and longest in patients that died intraoperatively ($p < 0.05$). Intraoperative systolic tension value influenced the outcome in patients; it was significantly higher in survivors ($p < 0.01$). Interposition of tubular graft gave better results compared with aorto-iliac and aorto-femoral reconstruction ($p < 0.01$). Duration of surgery was significantly higher in patients with lethal outcome ($p < 0.05$), as well as intraoperative blood loss ($p < 0.05$). Intraoperative diuresis was significantly lower in patients with lethal outcome ($p < 0.05$).

Ruptured abdominal aortic aneurysm still remains one of the most dramatic surgical states with very high mortality. Important intraoperative factors that influence the outcome of surgical treatment can be defined. Therapeutic efforts should be concentrated on those factors that are possible to correct, which would hopefully lead to better survival of patients.

Nevertheless, screening for abdominal aortic aneurysm and elective surgical intervention before rupture occurs should be the best solution for this complex problem.

Key words: abdominal aortic aneurysm, rupture.

Miroslav MARKOVIĆ
Klinika za vaskularnu hirurgiju
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 361 77 77 / lokal 3321
E-mail: miki2601@eunet.yu

АБНОРМАЛНОСТИ ХРОМОЗОМА 17 КОД БОЛЕСНИКА СА ПРИМАРНИМ МИЈЕЛОДИСПЛАСТИЧНИМ СИНДРОМИМА: ИНЦИДЕНЦИЈА И БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ

Драгомир МАРИСАВЉЕВИЋ, Зоран РОЛОВИЋ, Милена ПАНТИЋ, Ангелина НОВАК,
Весна ЂОРЂЕВИЋ, Владимир ЛАЗАРЕВИЋ, Даринка БОШКОВИЋ, Милица ЧОЛОВИЋ

Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ рада је да се утврди учесталост и биолошки значај абнормалности хромозома 17 код болесника са примарним мијелодиспластичним синдромима (pMDS). Кариотип ћелија костне сржи анализиран је при постављању дијагнозе код 271 болесника. Утврђено је да 162 болесника имају нормалан кариотип, а аберантан кариотип 109 болесника (40,2%). Код 13 од 109 болесника (11,9%) са аберантним кариотипом биле су присутне аберације хромозома 17. Абнормалности хромозома 17 код пет болесника биле су присутне у форми „једноставних“ аберација. Код два болесника (RAEB-t и CMML) са агресивним током болести у питању је била *del(17)(p12)*, док је код два болесника са стабилним обликом RAEB била присутна интерстицијална делеција дугог (*q*) крака са различитим тачкама прекида: (*q21; q23*) и (*q12; q22*). Код петог болесника са RARS, који је умро убрзо по постављању дијагнозе од последица цитопеније, дијагностикован је изохромозом *i(17)(q10)*. Абнормалности хромозома 17 биле су знатно чешће у „комплексним“ кариотиповима и утврђене су код осам болесника: *der(17)* код четири, монозомија хромозома 17 код два болесника, а код по једног болесника *del(17p)* и *i(17q)*. Преживљавање ових болесника било је веома кратко, углавном због брзе леукемијске трансформације. Резултати студије указују на значајну учесталост абнормалности хромозома 17 у pMDS, посебно у „комплексним“ кариотиповима. Губитак генетског материјала на кратком краку хромозома 17 у форми једноставних или комплексних хромозомских аберација блиско је повезан са лошом прогнозом болести.

Кључне речи: хромозом 17, абнормалности, мијелодиспластични синдроми, прогноза, учесталост.

УВОД

Испитивање хромозома је основно испитивање болесника са мијелодиспластичним синдромима (MDS), имајући у виду да је налаз „понављаних“ (recurrent) хромозомских аберација објективни показатељ присуства клона [1]. Најчешће су нумеричке аберације хромозома 5, 7, 8 и Y и структурне аберације (углавном интерстицијалне делеције) хромозома 5, 7, 11, 12 и 20, али ниједан од ових хромозомских реаранжмана није карактеристичан за одређени FAB подтип [2]. Хромозомске аберације су вероватно касни догађај у патогенези MDS и одраз унутарклонске еволуције болести, чему у прилог говори и знатно мања учесталост хромозомских аберација у MDS ниског ризика (RA, RARS) у односу на узнапредовали MDS (RAEB, RAEB-t), а посебно онај посредован терапијом (t-MDS) или MDS/AML [3]. Присуство хромозомских аберација при дијагнози MDS је једна од најзначајнијих варијабли за прогнозу исхода болести. Интернационални бодовни систем [4] издвојио је три кариотипски дефинисане прогностичке подгрупе: група добре прогнозе (болесници са нормалним кариотипом и појединачним аберацијама типа *del(5q)*, *del(20q)* и -Y), група интермедијарне прогнозе (болесници са +8 и различитим појединачним и двоструким аберацијама) и група лоше прогнозе (болесници са комплексним аберацијама, тј. 3 хромозома или абнормалностима хромозома 7).

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се утврде учесталост и биолошки значај абнормалности хромозома 17 код болесника са примарним мијелодиспластичним синдромима.

МЕТОД РАДА

Испитан је 271 болесник са новооткривеним примарним MDS који су дијагностиковани у периоду од јула 1987. године до децембра 1998. године [5]. Дијагноза MDS постављена је на основу стандардних критеријума FAB кооперативне групе [6], уз модификације које су предложили Рајценштајн (Reizenstein) и Ост (Ost) [7].

Цитогенетска анализа рађена је на ћелијама костне сржи директним методом и методом 24-часовне и/или 48-часовне нестимулисане ћелијске културе. Хромозоми су добијани модификованом методом ХГ-трака [8]. Број анализираних ћелија у деоби по болеснику био је различит, а у случају болесника са нормалним кариотипом прегледано је најмање 20 митоза. За сваког болесника сложена су најмање по два кариограма. Номенклатура која је коришћена у описивању цитогенетске абнормалности следила је препоруке Интернационалног система цитогенетичке номенклатуре код људи [9]. Патолошки клон је дефинисан као присуство најмање две ћелије са истим екстрахромозомом или структурном аберацијом, или најмање три ћелије са недостатком истог хромозома, према препорукама са Четвртог међуна-

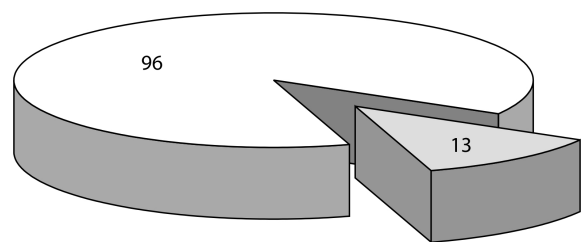
родног састанка о хромозомима у леукемији (*Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia 1984*). Као маркер (*mar*) сматран је структурно аберантан хромозом чији распоред трака није могао бити препознат, а као дериват (*der*) сматран је познати хромозом, али са непознатим структурним реаранжманом. Према препорукама *ISCN* [9], хромозомске аберације су класификоване на једноставне (појединачне и двоструке аберације) и комплексне хромозомске аберације.

РЕЗУЛТАТИ

Нормалан кариотип утврђен је код 162 болесника, док је 109 болесника (40,2%) имало аберантан кариотип. Код 13 од 109 болесника (11,9%) са аберантним кариотипом биле су присутне аберације хромозома 17 (Графикон 1). По учесталости, после хромозома 5, 7, 8 и 1, абнормалности хромозома 17 су биле најчешће аберације у кариотипу наших болесника са *pMDS* (Табела 1).

Абнормалности хромозома 17 биле су присутне у форми једноставних аберација код пет болесника. Код два болесника (*RAEB-t* и *CMML*) са агресивним током болести у питању је била *del(17)(p12)*, код два болесника са стабилним обликом *RAEB* била је присутна интерстицијална делеција дугог (*q*) крака, док је код петог болесника са *RARS* утврђено присуство изохромозома *i(17)(q10)*. Цитоморфолошке и цитогенетске карактеристике болесника са једноставним абнормалностима хромозома 17 приказане су у табели 2.

Абнормалности хромозома 17 биле су далеко чешће у комплексним кариотиповима и утврђене су код осам болесника: *der(17)* код четири, монозомија хро-



■ Абнормалности хромозома 17
Abnormalities of chromosome 17
□ Остале абнормалности
Other abnormalities

ГРАФИКОН 1. Учесталост абнормалности хромозома 17 у кариотипу испитиваних болесника са *MDS*.

GRAPH 1. The incidence of chromosome 17 abnormalities in karyotype of *MDS* patients.

мозома 17 код два болесника и код по једног болесника *del(17p)* и *i(17q)*. Преживљавање ових болесника било је веома кратко (у просеку 6,5 месеци), у већини случајева због брзе еволуције у акутну леукемију. У току цитогенетског праћења, код једне болеснице је утврђена *del(17q)* у еволутивном кариотипу две године од постављања дијагнозе *RAEB*. Леукемијска трансформација код ове болеснице догодила се три године по утврђивању еволуције кариотипа.

ДИСКУСИЈА

Учесталост хромозомских аберација у испитиваној групи болесника са *pMDS* од 40,2% у складу је са до сада објављеним резултатима метаанализа [3, 4]. Цитогенетска испитивања у овом раду су такође по-

ТАБЕЛА 1. Типови и учесталост реаранжмана свих хромозома код 109 болесника, укључујући и мултипле аберације кариотипова.

TABLE 1. The incidence of different types of chromosomal rearrangements in 109 patients, including multiple karyotypic aberrations.

Хромозом Chromosome	Тризомија Trisomy	Монозомија Monosomy	Делеција Deletion	Остале Other	Укупно Total
1		1	3	10	14 (6.9%)
2				4	4 (2.0%)
3	1	3		6	10 (5.0%)
4		4		1	5 (2.5%)
5		6	21	3	30 (14.8%)
6	1		3	2	6 (3.0%)
7		11	5	1	17 (8.4%)
8	13	7	2		22 (10.9%)
9		4	1	3	8 (4.0%)
10		2			2 (<1.0%)
11		1		1	2 (<1.0%)
12	1	3	1		5 (2.5%)
13		2	1		3 (1.5%)
14	2	1		1	4 (2.0%)
15	1	1			2 (<1%)
16			2	4	6 (3.0%)
17		2	5	7	14 (6.9%)
18		4		1	4 (2.0%)
19	1	3		1	5 (2.5%)
20	1		7	3	11 (5.4%)
21	2	5	2	2	11 (5.4%)
22	1	4	1	1	7 (3.5%)
Y		6		1	7 (3.5%)
X			1	1	2 (<1.0%)

ТАБЕЛА 2. Цитоморфолошке и цитогенетске карактеристике болесника са „једноставним“ абнормалностима хромозома 17.**TABLE 2.** Morphological and cytogenetic characteristics of patients with „single“ abnormalities of chromosome 17.

	del(17p)(p12)	del(17q)	i(17)(q10)
FAB	RAEB-t (1 болесник)	RAEB (2 болесника)	RARS (1 болесник)
FAB	RAEB-t (1 patient)	RAEB (2 patients)	RARS (1 patient)
	CMML (1 болесник)		
	CMML (1 patient)		
Цитогенетика Karyotype	Интерстицијална делеција кратког крака са тачком прекида <i>p(12)</i> Interstitial deletion of the short arm with breakpoint in p(12)	Интерстицијална делеција дугог крака са тачкама прекида (<i>q21; q23</i>) и (<i>q12; q22</i>) Interstitial deletion of the long arm with breakpoints in (q21; q23) and (q12; q22)	Изохромозом 17 Isochromosome 17
Ток болести Course of the disease	Агресивна, брза еволуција у акутну леукемију Agressive, rapid leucemic transformation	Стабилан Stabile	Агресивна, брза смрт од последица тешке панцитопеније Agressive, early death due to severe cytopenia
Цитолошке карактеристике Morphological charecteristics	Изражена дисгранулопоеза Severe dysgranulopoiesis	Умерена тролинијска дисплазија Moderate trilineage dysplasia	Изражена тролинијска мијелодисплазија, посебно <i>E</i> -лозе и <i>MK</i> -лозе Severe trilineage dysplasia, particularly of E- and MK-lineage

тврдила да је, практично, сваки хромозом подложен реаранжману у *pMDS*, при чему код већине болесника у кариотипу доминира губитак генетског материјала, настао услед монозомије, делеције или небалансиране транслокације (Табела 1). За разлику од *de novo AML*, где се најчешће налазе реципрочне транслокације и инверзије на одређеним тачкама прекида, код више од 80% болесника са *pMDS* хромозомски реаранжмани се карактеришу губитком хромозомског материјала [3]. У контексту изучавања патогенезе *pMDS*, губици овако великих количина генетског материјала отежавају идентификацију потенцијалних тумор-супресорних гена [3].

Губитак генетског материјала на *17p*, који је настао као последица делеције, монозомије или небалансиране транслокације, најчешће је удружен са узнатрговалим или хематолошким малигнитетима типа *MDS* и *AML* рефрактарним на терапију и високом учесталости мутација *p53* тумор-супресорног гена [10, 11]. Тумор-супресорни ген *p53* мапиран је у региону *17p13* и његов фосфопротеински производ учествује у регулацији транскрипције. Мутације овог гена су утврђене код 11% испитиваних болесника са *pMDS* [10]. Код 75% болесника са *MDS* и *del(17p)* присутан је посебан тип дисгранулопозе (комбинација псеудо-Пелгер-Хует (*Pelger-Huet*) аномалије и малих вакуолираних гранулоцита), који није нађен ни у једном другом хромозомском реаранжману. Удруженост *del(17p)*, специфичног типа дисгранулопозе и високе учесталости *p53* мутација („*missense*” мутације ексона од 5 до 8) сматра се посебним морфолошко-цитогенетско-молекуларним ентитетом код мијелоидних обољења [11]. При том није познато да ли су морфолошке карактеристике тзв. *17p* синдрома непосредно повезане са мутацијом гена *p53* или неког другог, проксимално локализованог гена. Наша два болесника са *del(17p)* испојила су већину одлика *17p* синдрома – изражену дисгранулопозу и агресиван ток болести. Недавно су Меклур (*McClure*) и сарадници [12] издвојили изоловани *i(17q)* као посебан цитогенетски синдром који се одликује мешавином мијелопролиферативних и мијелодиспластичних ка-

рактеристика и агресивним клиничким током. Наш болесник са *RARS* и *i(17q)* као појединачном аберацијом имао је брз и фаталан ток болести, што је делом објашњено и присуством мутације *p53*, која је доказана на ексону 6. Овај болесник је детаљно приказан у одвојеној публикацији [13]. Абнормалности хромозома 17 биле су чест налаз у комплексним кариотиповима наших болесника (у 8 од 26 случајева). Код половине ових болесника био је присутан губитак хромозомског материјала на кратком краку хромозома 17 у виду монозомија и делеција, што у контексту њихове лоше прогнозе може да укаже на улогу мутација *p53* у патогенези и прогресији болести и у овим случајевима. С друге стране, присуство интерстицијалне делеције дугог (*q*) крака хромозома 17 у иницијалном кариотипу код два наша болесника са *RAEB* и у еволутивном кариотипу цитогенетски надгледане болеснице није неповољно утицало на ток болести, што не указује на присуство гена посебно значајних за патогенезу *MDS* који су лоцирани на дугом краку хромозома 17.

ЗАКЉУЧАК

Резултати ове студије указују на значајну учесталост абнормалности хромозома 17 у *pMDS*, посебно у тзв. комплексним кариотиповима. Губитак генетског материјала на кратком краку хромозома 17 у *pMDS*, у форми једноставних или комплексних хромозомских аберација, блиско је повезан са лошом прогнозом болести.

ЛИТЕРАТУРА

- Hamblin T, Oscier D. The myelodysplastic syndrome - a practical guide. *Haematol Oncol* 1987; 5:19-34.
- Boogaerts M, Verhoef G, Demuyneck H. Treatment and prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Bailliere's Clinical Haematology* 1996; 9(1):161-83.
- Mufti G. Chromosomal deletions in the myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 1992; 15:35-41.

4. Greenberg P, Cox C, Le Beau M, Fenaux P, Morel P, Sanz G. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997; 89(6):2079-2088.
5. Marisavljević D. Evolucija primarnog mijelodisplastičnog sindroma. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2000.
6. Bennett J, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D, Gralnick H, Sultan C. FAB cooperative Group. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189-199.
7. Reizenstein P, Ost A. Minimal diagnostic criteria for the myelodysplastic syndrome in clinical practice. *Leuk Res* 1992; 16(1):3-11.
8. Novak A, Krušić M, Ludoški M, Jurkovski V. Rapid method for obtaining high quality chromosome banding in the study of hemopoietic neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 74(6):109-14.
9. ISCN: An International System for Human Genetic Nomenclature. Ed: Felix Mitelman, Basel, Karger, 1995.
10. Wattel E, Preudhomme C, Hecquet B, Vanrumbeke M, Quesnel B, Dervite I, Morel P, Fenaux P. p53 mutations are associated with resistance to chemotherapy and short survival in hematologic malignancies. *Blood* 1994; 84(9):3148-57.
11. Lai J-L, Preudhomme C, Zandecki M, Flactif M, Vanrumbeke M, Leppelley P, Wattel E, Fenaux P. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with 17p deletion: an entity characterized by specific dysgranulopoiesis and high incidence of P53 mutations. *Leukemia* 1995; 9:370-81.
12. McClure R, Dewald G, Hoyer J, Hanson C. Isolated isochromosome 17q: a distinct type of mixed myeloproliferative disorder/myelodysplastic syndrome with an aggressive clinical course. *Br J Haematol* 1999; 106:445-54.
13. Lazarević V, Đorđević V, Magić Z, Marisavljević D, Čolović M. Refractory anemia with ring sideroblasts associated with i(17q) and mutation of the TP53 gene. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 136(1): 86-9.

ABNORMALITIES OF CHROMOSOME 17 IN MYELOYDYSPLASTIC SYNDROMES: INCIDENCE AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE

Dragomir MARISAVLJEVIĆ, Zoran ROLOVIC, Milena PANTIC, Angelina NOVAK, Vesna DJORDJEVIC,
Vladimir LAZAREVIC, Darinka BOSKOVIC, Milica COLOVIC

Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Cytogenetic analysis has proven to be a mandatory part of the diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS) as well as a major indicator for predicting clinical course and outcome. Aside from the 5q-syndrome, no specific clinico-cytogenetic entity has been reported. To determine the incidence and clinical significance of acquired abnormalities of chromosome 17 in adult primary MDS, we reviewed the cytogenetic features of 271 patients detected at our institution during a 10-year period. Clonal cytogenetic abnormalities were identified in 109 cases. Among them, abnormalities of chromosome 17 were identified in 13 patients (11.9%). Five patients had „single” defects, while in eight patients abnormalities of chromosome 17 were associated with other chromosomal rearrangements („complex” defects). After chromosomes 5, 7, 8 and 1, abnormalities of chromosome 17 were the most frequent chromosomal rearrangements in our patients with MDS. Following „single” defects of chromosome 17 were identified: del(17)(p12) in two cases, and i(17)(q10), del(17)(q21;q23) and del(17)(q12;q22) in one case each. Two patients with del(17p), one with RAEB-t and the other one with CMML, had an aggressive course of the disease with accelerated leukemic transformation and short survival. Patient with i(17q) had RARS subtype and died soon after diagnosis, while other two cases with interstitial deletions of

the long arm of chromosome 17 had RAEB subtype and stable, no progressive course of the disease. Among „complex” karyotypes with abnormalities of chromosome 17 we identified der(17) in four, monosomy 17 in two, and del(17p) and i(17q) in one case each. Most of these patients transformed to acute leukemia and had very short survival.

The results of this study suggest that abnormalities of chromosome 17 are frequent finding in MDS. Loss of genetic material in 17p, both in „single” and „complex” defects, seems to be closely related to poor prognosis of MDS patients.

Key words: myelodysplastic syndromes, chromosome 17, abnormalities, prognosis, incidence.

Dragomir MARISAVLJEVIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
Tel: 011 301 07 49
Faks: 011 699 937
E-mail: maris@tehnicom.net

ПАТОЛОШКА СТАЊА УДРУЖЕНА С МЕДИКАМЕНТНИМ РИНИТИСОМ

Душанка МИЛОШЕВИЋ¹, Љиљана ЈАНОШЕВИЋ², Ранко ДЕРГЕНЦ¹, Милан ВАСИЋ¹

1. Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд; 2. Институт за оториноларингологију и максилотомаксиларну хирургију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Термином медикаментни ринитис („*nose-drop-nose*“) обухваћене су патолошке промене у слузници носа настале као последица злоупотребе интраназалних вазоконстрикционих лекова. Циљ рада је да се испитају патолошка стања која условљавају иницијалну локалну употребу вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом и да се утврди учесталост њиховог јављања. У проспективну студију су била укључена 92 болесника с медикаментним ринитисом. Бележени су детаљни анамнестички подаци. Сви болесници су подвргнути оториноларинголошком, микробиолошком и радиолошком прегледу, откривању еозинофилних леукоцита у секрету носа и тестирању коже пробом прик (*prick*) на стандардне инхалационе и нутриционе алергене. У нашој групи болесника с медикаментним ринитисом разлози за иницијално коришћење назалних вазоконстрикционих лекова били су: акутна респирациона инфекција код 29% болесника, перенијални ринитис неалергијског порекла код 22%, алергијски ринитис код 16%, девијација носне преграде код 13%, носносинусна полипоза код 12%, траума носа код 4% и ринитис изазван хормонским променама код 3% болесника с медикаментним ринитисом. Резултати овог рада су показали да су осим хроничних инфламационих и неинфламационих обољења носа – која се клинички манифестују перманентном интраназалном опструкцијом – и акутне инфекције горњих респирационих путева такође значајна патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом.

Кључне речи: интраназални вазоконстрикциони лекови, злоупотреба, патолошка стања.

УВОД

У оквиру хетерогене групе хроничног, неинфективног ринитиса неалергијског порекла значајно место припада медикаментном ринитису, како због специфичности у етиопатогенези, тако и због релативно велике учесталости у свакодневном раду оториноларинголога. Термином медикаментни ринитис („*nose-drop-nose*“) обухваћене су патолошке промене у слузници носа које су настале као последица злоупотребе интраназалних вазоконстрикционих лекова [1]. Данас се под злоупотребом интраназалних вазоконстрикционих лекова сматра њихово дуготрајно коришћење (од седам до десет дана) [2]. Медикаментни ринитис се клинички манифестује последичним „секундарним“ едемом и отежаним струјањем ваздуха кроз носне шупљине, тзв. интраназалном опструкцијом, тахифилаксијом, хиперреактивношћу и повишеном иритабилношћу [3].

Први наговештај о могућим нежељеним ефектима дуготрајне употребе интраназалних вазоконстрикционих лекова спомиње се 1933. године [4], да би неколико година касније биле описане групе болесника „зависних“ од вазоконстрикционог средства нафазолина [5]. Следи запажање о секундарној конгестији слузнице и 1946. године Лејк уводи термин медикаментни ринитис, а 1947. године Рајан описује хистопатолошке промене на слузници носа [4].

Иако је злоупотреба интраназалних вазоконстрикционих лекова честа појава, малобројне су студије које се односе на анализу учесталости стања и обољења горњих респирационих путева, што условљава иницијалну употребу ових лекова [4].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом и да се утврди учесталост њиховог јављања.

МЕТОД РАДА

Ово проспективно истраживање је спроведено на Клиници за оториноларингологију Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду. У испитивање су била укључена 92 болесника (48 жена и 44 мушкарца) с медикаментним ринитисом. Основно мерило за избор посматране групе болесника била је свакодневна употреба интраназалних вазоконстрикционих лекова у трајању од најмање месец дана. Дијагностички поступак је обухватао методе стандардне дијагностике (анамнеза, оториноларинголошки, микробиолошки и радиолошки преглед), кожни прик-тест на стандардне инхалационе и нутриционе алергене, као и утврђивање налаза еозинофилних леукоцита у размазу секрета носа. У оквиру анамнезе посебна пажња је посвећена перманентној интраназалној опструкцији, хиперреактивности и повећаној иритабилности с осећајем печења и сувоће у носу, као и врсти и трајању коришћења вазоконстрикционог агенса. Статистичка анализа података је обављена помоћу рачунарског програма за статистичку обраду података из библиотеке нумеричких алгоритама (*IMSL Inc.*, 1989).

РЕЗУЛТАТИ

У ово проспективно истраживање била су укључена 92 болесника с медикаментним ринитисом, од којих су 48 жене и 44 мушкарци. Старост болесника женског пола била је од 10 до 57 година ($\bar{X} \pm SD$: 28 ± 11), а старост болесника мушког пола од 13 до 69 година (35 ± 12). Разлика између броја болесника и старости женских и мушких болесника у испитиваној групи није била статистички значајна ($p > 0,05$). Дистрибуција болесника с медикаментним ринитисом према старости и полу приказана је у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Расподела учесталости болесника с медикаментним ринитисом према старости и полу.

TABLE 1. Age and sex distribution in patients with medicamentous rhinitis according to their age and sex.

Старост болесника (године) Patient's age (years)	Пол болесника Patient's sex		Укупно Total
	Ж F	М M	
10-19	15	4	19
20-29	14	12	26
30-39	14	18	32
40-49	3	5	8
50-59	2	3	5
60-69	0	2	2
Свега Total	8	44	92

Трајање коришћења интраназалних вазоконстрикционих лекова је приказано у табели 2. Болесници с медикаментним ринитисом су користили интраназалне вазоконстрикционе лекове у трајању од једног месеца до 48 месеци, у просеку тринаест месеци, а само један болесник их је користио 84 месеца. У испитиваној групи најчешће коришћени интраназални вазоконстрикциони агенси били су нафазолин (47), ефедрин (28) и ксилометазолин (12), код преосталих болесника (5) коришћене су остале врсте вазоконстрикционих агенса.

Патолошка стања која доводе до иницијалне употребе интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом прика-

ТАБЕЛА 2. Расподела учесталости болесника с медикаментним ринитисом према трајању коришћења интраназалних вазоконстрикционих лекова.

TABLE 2. Distribution of patients with medicamentous rhinitis according to duration of application of intranasal vasoconstrictors.

Трајање коришћења (месеци) Duration of application (months)	Болесници Patients	
	Број Number	Процент Percentage
1-2	30	33
3-6	25	27
7-12	17	18
13-24	9	10
25-48	10	11
49-84	1	1

зана су у табели 3. Најчешћа патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих агенса су хронична обољења и стања која изазивају сталну назалну опструкцију (65). Акутне респирационе инфекције горњих респирационих путева довеле су до злоупотребе интраназалних вазоконстрикционих средстава код око 30% болесника (27). Резултати поређења показују да је употреба интраназалних вазоконстрикционих агенса статистички значајнија код хроничних обољења и стања него код акутних обољења ($p = 2,6 \times 10^{-3}$; $< 0,01$).

ДИСКУСИЈА

Резултати овог рада су показали да су акутне инфекције горњих респирационих путева и хронични, неинфективни ринитис, како алергијске, тако и неалергијске етиологије, обољења слузнице носа и параназалних шупљина, условљавале пролонгирану употребу, односно злоупотребу интраназалних ва-

ТАБЕЛА 3. Расподела учесталости болесника с медикаментним ринитисом према врстама патолошких стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова.

TABLE 3. Distribution of patients with medicamentous rhinitis according to types of pathological conditions leading to initial application of intranasal vasoconstrictors.

Патолошка стања Pathological conditions	Болесници Patients	
	Број Number	Процент Percentage
Акутна респирациона инфекција Acute respiratory infection	27	30
Ринитис Rhinitis	9	10
Риносинуситис Rhinosinusitis	18	20
Неалергијски ринитис Nonallergic sinusitis	20	22
Вазомоторни ринитис Vasomotor rhinitis	14	15
NARES NARES	6	7
Алергијски ринитис Allergic rhinitis	15	16
Сезонски ринитис Seasonal rhinitis	5	5
Перенијални ринитис Perennial rhinitis	10	11
Девијација септума Septal deviation	12	13
Носносинусна полипоза Nasosinusal polyposis	11	12
Једнострана Unilateral	4	4
Обострана Bilateral	7	8
Траума Trauma	4	4
Хормонски дисбаланс Hormonal imbalance	3	3

законстрикционих лекова код највећег броја болесника с медикаментним ринитисом.

Знатан број болесника почиње са злоупотребом локалних вазоконстрикционих лекова због хроничних опструкционих тегоба изазваних неалергијским (22%) и алергијским ринитисом (16%), девијантном носном преградом (13%), носносинусном полипозом (12%), траумом носа (4%) и хормонским дисбалансом (3%). Такође, резултати овог рада указују на то да више од 29% болесника почиње са злоупотребом локалних вазоконстрикционих лекова због интраназалне опструкције настале у току акутних вирусних инфекција горњег респирационог пута, иако претходно није било интраназалне опструкције. Ови резултати су у сагласности с резултатима других аутора [2, 4]. Болесници с пролонгираном респирационом инфекцијом, нарочито у случају бактеријске суперинфекције, настављају да користе интраназалне вазоконстрикционе лекове више од десет дана. Најзад их користе само ноћу зато што им назална опструкција ремети сан. Данас је, међутим, познато да медикаментни ринитис настаје у истој мери независно од тога да ли се вазоконстрикциони лек користи једном или три пута дневно [2].

Примена интраназалних вазоконстрикционих лекова, с једне стране, смањује едем респирационе слузнице и повећава проток ваздуха кроз нос, а, с друге стране, смањује проток крви у слузници носа и изазива локалну анемију [6-8]. У едематозној слузници носа пожељна би била изолована вазоконстрикција кавернозних синуса, али због вазоконстрикционог ефекта на артеријске и венске крвне судове проток крви у слузници није нормалан [9]. Ова својства крвних судова јасно указују на то да до данас није откривено средство које би било идеалан интраназални вазоконстриктор.

Патофизиологија медикаментног ринитиса још није јасна, али је познато неколико могућих патогених фактора, као што су секундарни едем, тахифилаксија, хиперреактивност и повишена иритабилност слузнице носа [10-12].

Секундарни едем, или хиперемича (*rebound effect*), почиње неколико сати после употребе локалног вазоконстрикционог лека и највише је изражен после употребе адреналина. Једно од могућих објашњења за секундарни едем у случају употребе адреналина и ефедрина је вазодилатација, која настаје као последица бета-адренергијске стимулације, јер ови лекови делују и на алфа-адренергијске рецепторе и на бета-адренергијске рецепторе [6]. Деривати имидазолина (оксиметазолин и ксилометазолин), који се данас најчешће користе, јесу првенствено алфа-два-адренергијски агонисти, тако да се бета-адренергијском стимулацијом не може објаснити појава секундарног едема у овом случају. Међутим, указано је на могућност да је едем интерстицијума у слузници носа одговоран за настанак секундарног едема [2]. У прилог овом ставу говори и електронско-микроскопска студија слузнице носа код зеца. Наиме, показало се да после две недеље употребе локалних вазоконстрикционих лекова цилије почињу да губе нормалну структуру микроту-

була. Недељу дана касније већина цилија је уништена. Епител показује типичну едемску инфилтрацију, која настаје због повећане пропустљивости ендотела и базалне мембране крвних судова ламине proprije [13]. Поред токсичног дејства на цилије [14], локални вазоконстрикциони лекови супримишу циклус у слузници носа, што може да траје и до шест месеци после престанка примене [15].

Код болесника с медикаментним ринитисом утврђена је и толеранција, или тахифилаксија, што значи да се ефикасност примењене дозе вазоконстрикционог лека смањује после поновљеног коришћења и огледа се смањеним ефектом и краћим трајањем деконгестивне слузнице [3]. Механизам тахифилаксије може да буде објашњен високом концентрацијом агониста на рецепторским местима која доводе до нисходне регулације адренергијских рецептора крвних судова. Ово може да изазове смањени одговор алфа-адренергијских рецептора глатких мишића крвних судова на екзогене алфа-адренергијске агонисте, али и на ендogene катехолаmine који учествују у нормалној физиолошкој регулацији тонуса крвних судова. Ова толеранција је реверзибилна и неколико месеци после прекида коришћења локалних вазоконстрикционих лекова њихов деконгестивни ефекат се поново јавља [16].

Указано је на то да се хиперреактивно стање слузнице носа услед коришћења локалних вазоконстрикционих лекова развија за релативно кратко време, тако да се благо повишена хиперреактивност носа на хистамин запажа већ после десетак дана коришћења [17]. Интересантно је поменути да се назална хиперреактивност, настала у медикаментном ринитису, одржава у повишеном нивоу и до шест месеци после престанка коришћења локалних вазоконстрикционих лекова [16].

Повећана назална иритабилност с осећајем печења и сувоће у носу често је својство дуготрајне употребе локалних вазоконстрикционих лекова. Сматра се да је за повишену иритабилност и реактивност слузнице носа одговорна и продужена употреба бензалконијум-хлорида [18, 19, 21, 22], чија је улога у спречавању размножавања бактерија и гљивица у растворима за интраназалну примену [20].

ЗАКЉУЧАК

Резултати овог испитивања су показали да су најчешћа патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом хронична инфламациона и неинфламациона обољења носа, која се клинички манифестују перманентном назалном опструкцијом.

Такође, велики број болесника с медикаментним ринитисом почиње са злоупотребом интраназалних вазоконстрикционих лекова због интраназалне опструкције у току акутних инфекција горњих респирационих путева, иако претходно није било интраназалне опструкције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blue JA. Rhinitis medicamentosa. *Ann Allergy* 1968; 226:425.
2. Graf P, Hallén H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezaril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1995; 115:71-5.
3. Graf P. Long-term use of oxy- and xylomethazoline nasal spreys induces rebound swelling, tolerance and nasal hyperreactivity. *Rhinology* 1996; 34:9-13.
4. Toohill RJ, Lehman RH, Grossman TW, Belson TP. Rhinitis medicamentosa. *Laryngoscope* 1981; 91:1614-21.
5. Malm L, Lnggld A. Vasoconstrictors. In: Mygind N, Naclerio RM, (Eds). *Allergic and Non-Allergic Rhinitis*. Munksgaard, Copenhagen 1993.
6. Malm L. Pharmacological background to decongesting and anti-inflammatory treatment of rhinitis and sinusitis. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1994; 515 (Suppl):53-6.
7. Andersson KE, Bende M. Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 179-82.
8. Bende M, Loth S. Vascular effects of topical oxymetazoline on human nasal mucosa. *J Laryngol Otol* 1986; 100:285-8.
9. Hamels K, Clement PAR. De congestiecapaciteit van twee frequent gebruikte topische nasale decongestiva bij gezonde proefpersonen: vergelijkende studie. *Acta Oto-Rhino-Laryngol* (Belg) 1994; 48:265-9.
10. Graf P, Hallén H, Juto JE. The Pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Otolaryngol* 1995; 20(3):224-9.
11. Janošević Lj, Janošević S, Krejović B. Functional criteria of rhinitis medicamentosa. In: Ribari O, Hirschberg A (Eds). *EUFOS*. Monduzzi, Bologna 1996; 247-50.
12. Janošević Lj, Mitrović K, Krejović B, Janošević S. Functional diagnosis of rhinitis medicamentosa. *Rev Laryng Otol Rhinol* 1998; 109(Suppl):130.
13. Talaat M, Belal A, Aziz T, Mandour M, Maher A. Rhinitis medicamentosa: Electron microscopic study. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 125-31.
14. Dudley JP, Cherry JD. Effects of topical nasal decongestants on the cilia of a chicken embryo tracheal organ culture system. *Laryngoscope* 1978; 88:110-6.
15. Maran AGD. Differential diagnosis of perennial rhinitis. *Rhinology* 1991; 11:13-9.
16. Graf P, Hallén H. One year follow up of patients with rhinitis medicamentosa after vasoconstrictor withdrawal. *Am J Rhinol* 1997; 11(1):67-72.
17. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. *Rhinology* 1994; 32(3):123-6.
18. Graf P, Hallén H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride and placebo nasal spreys. *Laryngoscope* 1996; 605-9.
19. Graf P, Hallén H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(5):395-400.
20. Mygind N. *Nasal Allergy*. 2nd ed. Blackwell scientific, Oxford 1979.
21. Janošević Lj, Stanković P, Janošević S, Krejović B. Nasal airflow and resistance measurement in long-term abuse of topical vasoconstrictors. *J Japan Rhinol Soc* 1991; 30(1):224.
22. Janošević Lj, Janošević S. Rebound effect in patients with topical vasoconstrictor abuse. In: *Proceedings of the XIV world Congress of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. Kugler and Ghedini, Amsterdam 1991; 1783-4.

PATHOLOGICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH RHINITIS MEDICAMENTOSA

Dusanka MILOSEVIC¹, Ljiljana JANOSEVIC², Ranko DERGENC¹, Milan VASIC¹

1. Zvezdara Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Centre, Belgrade;
2. Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Rhinitis medicamentosa („nose-drop-nose“) is a term used for pathological condition of the nasal mucous membrane that results from long-term abuse with intranasal vasoconstrictors. The aim of this work was to examine what lead the patients with nosedrognose rhinitis to the initial usage of intranasal vasoactive drugs. In this prospective study, 92 patients with rhinitis medicamentosa were included. The evaluation of all study subjects comprised the history, ORL, microbiological and radiological examination, skin prick tests with a battery of routine respiratory and nutritive allergens and nasal cytology. The results of this study showed that the pathological conditions for initial use of intranasal vasoactive drugs were: acute upper respiratory infections in 29.3%, vasomotor rhinitis in 21.7%, allergic rhinitis in 16.3%, deviated nasal septum in 13.0%, nasal polyposis in 12%, rhinitis induced by mechanical trauma in 4.4%, and hormonal

rhinitis in 3.3% of patients with rhinitis medicamentosa. In conclusion, the most common pathological conditions for developing rhinitis medicamentosa were chronic inflammatory and structural diseases manifested by permanent nasal obstruction as well as acute upper respiratory infections are.

Key words: intranasal vasoconstrictors, abuse, pathological conditions.

Duška MILOŠEVIĆ
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“
Rifata Burdževića 31, 11000 Beograd
Tel: 011 340 70 33
Faks: 011 418 962

МИОМЕКТОМИЈА КРОЗ ВАГИНУ

Загорка МИЛОВАНОВИЋ, Душан СТАНОЈЕВИЋ

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Последњих година развој нових хируршких техника у лечењу миома материце знатно је смањио операциону трауму. У циљу приказивања операционе технике миомектомије кроз вагину, рађена је проспективна клиничка студија у којој је након пажљиве дијагностике праћен операциони и постоперациони ток. Резултати нашег истраживања указују на то да је, користећи традиционалне хируршке инструменте, могуће урадити миомектомију кроз задњи вагинални свод без трауме реза на предњем трбушном зиду, уз минимални губитак крви, скраћење времена операције и дужине опоравка. Сматрамо да је миомектомија кроз вагину метода избора у терапији миома локализованих на задњем зиду и у фундусу.

Кључне речи: миомектомија, колпотомија.

УВОД

Миоми материце су најчешћи бенигни тумори код жена. Представљају 95% бенигних тумора материце, са најбројнијим јављањем у трећој и четвртој деценији, и узрокују од 10% до 15% свих гинеколошких проблема. Могу бити појединачни или вишеструки, различито постављени (субсерозни, интрамурални и субмукозни), као и различитих величина. Лечење је потребно само уколико постоји неки од симптома: продужено или неуредно менструално крвавање, бол у карлици, симптом притиска на околне органе или инфертилитет. Описани су и примењивани различити начини лечења [1, 2]. Данас је најприхваћеније хируршко лечење различитим операционим техникама [3]. Миоми се најчешће одстрањују резом кроз трбух, лапароскопски и кроз вагину уколико су у питању субмукозни рађајући миоми [2]. У савременим уџбеницима гинекологије није описана миомектомија кроз вагину миома локализованих субсерозно или интрамурално.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је приказ операционе технике одстрањења миома кроз задњи вагинални свод, као и предности оваквог начина лечења.

МЕТОД РАДА

У периоду од јануара 2000. до децембра 2002. године спроведена је проспективна клиничка студија на Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт” у Београду којом је обухваћено 15 пацијенткиња. Испитивану групу чиниле су пацијенткиње старости од 20 до 39 година, од којих четири нису рађале, а 11 пацијенткиња је имало један порођај или више њих у анамнези. Код ових пацијенткиња је бимануелним и ултразвучним прегледом најпре дијагностиковано постојање миома на задњем зиду или у фундусу, затим је урађена операција и праћен

постоперациони ток. Испитивали смо трајање операције, губитак крви у току операције, дужину опоравка, односно боравка у болници и компликације.



СЛИКА 1. Задњи свод вагине засечен електрокаутером.

FIGURE 1. Incising the posterior vaginal fornix by electrocauter (needle tip electrode).



СЛИКА 2. Рез на задњем своду вагине и перитонеуму Дугласовог простора.

FIGURE 2. Posterior colpotomy and opening the cul-de-sac of Douglas.

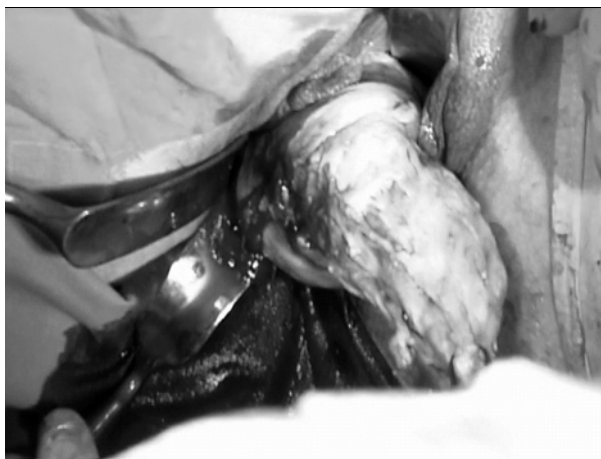
Операциона техника

Пацијенткиња се постави у гинеколошки положај и припреми као за сваку операцију вагине. Вагина се екартира са два екартера, затим се зупчастим клештима хвата грлић и повлачи према интроитусу и симфизи, чиме се задњи вагинални свод чини доступним. Потом се електрокаутером пажљиво направи рез кроз задњи вагинални свод и уђе интраперитонеално у Дугласов (*Douglas*) простор. Кроз направљени рез се пажљиво, уз контролу прстом, зупчастим клештима хвата материца са миомом на задњем зиду или у фундусу. Полако се повлачи према отвору задњег вагиналног свода уз истовремено савијање тела материце, чиме се материца доводи у ретроверзију и ретрофлексiju, а затим и извлачи у вагину. Ако су у питању субсерозни миоми на петељци, петељка се подвезе и пресеће. У већини случајева наилази се на интрамуралне миоме, те се на месту где тумор највише испупчава зид материце – изнад миома – направи рез. Испрепарише се миоматозни чвор, те се клештима или миомбореором, повлачећи према резу на материци, одстрани миом. Након пресецања и подвезивања васкуларне петељке ушије се миометријум поје-



СЛИКА 3. Хватање утеруса са миомом помоћу инструмента и повлачење кроз отвор на задњем своду вагине.

FIGURE 3. Pulling the myomatous uterus through the peritoneal wound edge.



СЛИКА 4. Одвајање миома од зида материце.

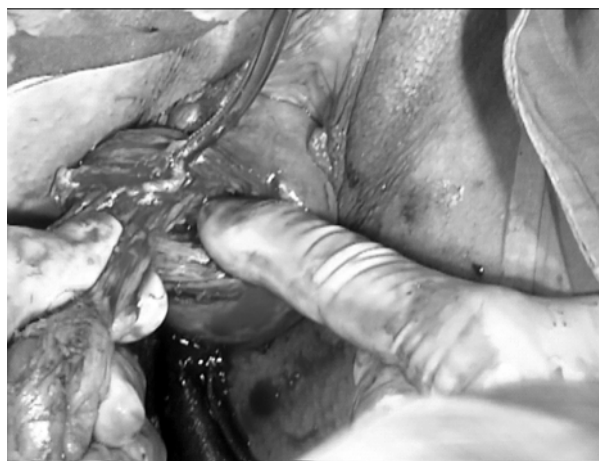
FIGURE 4. Dissection the myomatous nodule from the uterine wall.

диначним шавовима, а затим се уради перитонизација. Након одстрањења миома материца се врати у првобитни положај. Стави се дрен у Дугласов простор, што се изводи кроз вагину, и ушије рез на задњем вагиналном своду са неколико појединачних шавова, уз фиксирање дрена у близини интроитуса.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати нашег рада показују да је, користећи традиционалне хируршке инструменте, кроз задњи вагинални свод могуће урадити миомектомију без трауме лапаротомije. Анализирајући успешност ове операционе технике, према постављеним параметрима, утврдили смо следеће:

- губитак крви у току операције је минималан,
- операција просечно траје 40 минута,
- није било пацијенткиња са озбиљнијим компликацијама,
- брз опоравак након операције, односно дужина боравка у болници од три-четири дана,
- у свим случајевима операција је завршена вагиналним путем, јер није било потребе за конверзијом у абдоминалну операцију.



СЛИКА 5. Одвајање миома и клемовање васкуларне петељке.

FIGURE 5. Extirpating the myomatous nodule and ligation of the vascular bundle.



СЛИКА 6. Ушивање ложе миома.

FIGURE 6. Closing the myomatous cavity.



СЛИКА 7. Ушивени зид материце.
FIGURE 7. Suturing the myometrium.



СЛИКА 9. Стављање дрена у трбушну дупљу.
FIGURE 9. Placing the drain into the Douglas space.



СЛИКА 8. Враћање материце у трбушну дупљу.
FIGURE 8. Replacing the uterus in the abdominal cavity.



СЛИКА 10. Дрен стављен у Дугласов простор и ушивени рез задњег свода вагине.
FIGURE 10. View at the end of the procedure. Drain is placed into the Douglas space and colpotomy wound closed.

ДИСКУСИЈА

У циљу проналажења што мање инвазивне операционе технике уведена је лапароскопска, а затим и лапароскопски асистирана вагинална миомектомија [4-7]. Само мали број објављених радова приказује миомектомију кроз вагину, која је најмање инвазивна метода одстрањења миома [8-10].

Миомектомија је операција која је праћена крвављењем јер се у току операције не подвезују велики крвни судови који васкуларизују материцу (утерусна и оваријумска артерија). Користећи технику миомектомије кроз вагину, губитак крви је смањен због одсуства реза лапаротомије и специфичног положаја материце при операцији – екстремна ретроверзија и ретрофлексција – који узрокује смањење протока крви кроз утерусне артерије. Просечан интраоперациони губитак крви у току наше студије је око 300 ml, док су код класичне миомектомије губици крви од 500 до 1000 ml, у зависности од броја, величине и локализације миома.

Компликације операционог лечења потенцијално су многобројне, а најчешће су крвављење, инфекције, фебрилност и тромбоемболије. У нашој студији све оперисане пацијенткиње су имале постоперациони

губитак крви од 30 до 50 ml у току нултог и првог постоперационог дана, што се сматра уобичајеним за овакву врсту операције. Од 15 оперисаних пацијенткиња само једна је била субфебрилна у току првог и другог постоперационог дана. Фебрилних пацијенткиња није било, за разлику од контролне групе, које су оперисане абдоминалним путем, где је било око 13% фебрилних пацијенткиња. Није било пацијенткиња са знацима инфекције у малој карлици или са тромбоемболијом. Овакви резултати се тумаче, поред добре операционе технике, изузетно пажљивом преоперационом припремом пацијенткиња, која подразумева обавезну интернистичку контролу и сапрофитну флору цервикалног и вагиналног бриса, уз добру дезинфекцију операционог поља приликом операције.

Брз постоперациони опоравак је нормалан след догађаја као резултат свих горепоменутих чињеница, те је дужина хоспитализације била свега три-четири дана, за разлику од пацијенткиња које су оперисане класичним путем, где је просечна дужина боравка у болници након операције трајала шест-седам дана.

ЗАКЉУЧАК

Приступ кроз вагину је ефикасан и користан за лечење одабраних случајева јер значајно смањује хируршку трауму, губитак крви и дужину боравка пацијенткиња у болници. За разлику од абдоминалне миомектомије, миомектомија кроз вагину остава интактан предњи трбушни зид, а за разлику од лапароскопске миомектомије, може се користити и код пацијенткиња које имају релативно велике и интрамуралне миоме.

Миомектомија кроз вагину је операција избора код пацијенткиња са миомима који су локализовани у фундусу и на задњем зиду утеруса.

Миомектомија кроз вагину пружа интересантну алтернативу абдоминалној и лапароскопској хирургији.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davies A, Hart R, Magos AL. The excision of uterine fibroids by vaginal myomectomy a prospective study. *Fertil steril* 1999; 71(5):961-4.
2. Pelosi MA, Pelosi MA. Laparoscopic-assisted transvaginal myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997; 4(2):241-6.
3. Montemagno U, De Placido G, Colacurci N, Zullo F, Locci M. Uterine fibroids: protocols of integrated medical/surgical treatment. *Gynaecology and Obstetrics. Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; 20(3):167-72.
4. Barau G, Larue L, Riyk K, Bertault D. Myomectomy using laparoscopy. *Contracept Fertil Sex* 1993; 21(1):45-8.
5. Canestrelli M, Canni M, Mori R, Trompeo P. Celio-assisted vaginal surgery. *Minerva Ginecol* 1998; 50(9):359-65.
6. Goldfarb HA, Fanarjian NJ. Laparoscopic-assisted vaginal myomectomy: a case report and literature review. *JSLs* 2002; 5(1):81-5.
7. Wang CJ, Yen CF, Lee CL, Soong YK. Laparoscopic-assisted vaginal myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7(4):510-4.
8. Bessenay F, Cravello L, Roger V, Cohen D, Blanc B. Vaginal myomectomy. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26(6):448-51.
9. Flint E, Jon LC. Chain removal of myomata by colpotomy. *Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6(3):337-8.
10. Magos AL, Bournas N, Sinha R, Richardson RE, O'Connor H. Vaginal myomectomy. *J Obstet Gynaecol* 1994; 101(12):1092-4.

MYOMECTOMY BY VAGINAL ROUTE

Zagorka MILOVANOVIC, Dusan STANOJEVIC

Clinic for Gynecology and Obstetrics „Narodni front“, Belgrade

ABSTRACT

In recent years, the development of new surgical techniques in uterus myoma treatment have reduced operative trauma significantly. Our objective was to present operative technique - vaginal myomectomy, making a prospective clinical study where we have evaluated the operative and postoperative period after intensive diagnosis. The result of our study shows the feasibility of myomectomy by entering the peritoneum through the posterior vaginal fornix, using traditional and cheap surgical instruments and thus avoiding the trauma of laparotomy, minimal operative blood loss, reduced operating time and postoperative recovery. In

our opinion, vaginal myomectomy could be useful for the treatment of selected cases with fundal or posterior wall uterine myomas.

Key words: myomectomy, colpotomy.

Zagorka MILOVANOVIC
Matice srpske 60/32, 11160 Beograd
Tel: 011 342 00 24
E-mail: zagam@eunet.yu

ФЕНОМЕНОЛОГИЈА И ПСИХИЈАТРИЈСКА ОСНОВА ПСИХОГЕНИХ НЕЕПИЛЕПТИЧНИХ НАПАДА

Александар Ј. РИСТИЋ, Игор ПЕТРОВИЋ, Никола ВОЈВОДИЋ,
Славко ЈАНКОВИЋ, Драгослав СОКИЋ

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Психогени неепилептични напади (ПНЕН) представљају значајан проблем у епилептологији. С једне стране, због велике сличности са епилепсијом, потребно је да се нагласе разлике у клиничком испољавању ПНЕН и епилепсије, а, с друге стране, због суштинске разлике у начину лечења, важно је утврђивање психијатријског поремећаја који је у основи ПНЕН. Циљ рада је био да се утврди клиничка феноменологија ПНЕН, као и да се истражи основни психијатријски поремећај према критеријумима *DSM-IV* (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*) класификације. Ретроспективно су анализирани клиничке карактеристике, резултати ЕЕГ, видео-ЕЕГ, теста провокације ПНЕН, као и окидачи и психијатријска основа ПНЕН, сходно критеријумима *DSM-IV* класификације. Испитивањем спроведеним између 1999. и 2003. године обухваћена су 24 болесника са ПНЕН. Просечно трајање тегоба је износило 4,7 година, а време од почетка симптома до постављања дијагнозе ПНЕН било је 4,5 година. Просечно трајање појединачног ПНЕН износило је 15,5 минута, а обостране конвулзије са привидним губитком свести биле су најчешћа клиничка манифестација оболелих. ПНЕН су били непосредно провоцирани стресним догађајем код две трећине болесника. Највећи проценат болесника је задовољио критеријуме *DSM-IV* класификације за постављање дијагнозе конверзивног поремећаја (70,8%), а мањи број за соматизациони (8,3%), недиференцирани соматиформни (4,2%), умишљени поремећај (4,2%) и антисоцијални поремећај личности (4,2%). Две болеснице (8,3%) нису испуњавале критеријуме за класификацију. Познавање клиничке феноменологије ПНЕН, као и основних психијатријских поремећаја веома је важно за рано препознавање и адекватно и брзо лечење ове болести.

Кључне речи: психогени неепилептични напади, епилепсија, *DSM-IV*, тест провокације, видео-ЕЕГ.

УВОД

Психогени неепилептични напади (ПНЕН) представљају изненадне промене понашања, перцепције, мишљења или осећаја, који су временски ограничени и слични или се могу заменити са епилепсијом, али који немају електроенцефалографске (ЕЕГ) промене које прате прави епилептични напад [1]. Сматра се да су ПНЕН соматска манифестација менталног поремећаја који представља одговор на психолошки конфликт или друге стресоре [2]. Широки спектар клиничке презентације обухвата стања која опонашају синкопу, генерализовани тоничко-клонички напад, једноставни и комплексни парцијални напад, миоклонички напад, епилепсију фронталног режња или епилептични статус [3]. Годишња инциденција овог поремећаја износи 3-4/100.000 [4], а коегзистенција епилепсије и ПНЕН се процењује на око 9% [5]. Код 25-30% болесника упућених у терцијарне медицинске центре ради боље контроле рефрактарних епилептичних напада утврђено је постојање ПНЕН [6, 7]. Дијагноза ПНЕН се ослања на диференцијацију од епилептичних напада документовањем типичног напада видео-ЕЕГ надгледањем, односно коришћењем сугестивних провокационих метода уколико је то неопходно [8, 9]. Прецизна идентификација ПНЕН је неопходна, јер рана дијагноза повлачи и бољи исход услед ране примене психотерапијских поступака [10]. Насупрот томе, касно препознавање ПНЕН, поред неповољног исхода, доводи и до непотребне примене антиепилептичних лекова (АЕЛ) у дужем временском периоду. Просечно време постављања дијагнозе ПНЕН у односу на почетак симптома је око седам година [11].

Diagnostic and statistical manual of mental disorders (*DSM-IV*) [12] класификује ПНЕН у конверзивне поремећаје са нападима или конвулзијама [3]. У основи, међутим, ПНЕН могу бити и анксиозни (панични атак), соматизациони или умишљени поремећај, симулирање, дисоцијативни поремећаји (дисоцијативне фуге, деперсонализациони поремећај), али и психоза [1, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се утврде демографске карактеристике, клиничка феноменологија и ЕЕГ карактеристике ПНЕН, који би допринели диференцијалној дијагнози епилептичних и психогених напада, као и да се истражи основни психијатријски поремећај према критеријумима *DSM-IV* класификације.

МЕТОД РАДА

Код 24 болесника (22 жене и два мушкарца) са ПНЕН који су лечени на Институту за неурологију Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 1. јануара 1999. до 31. априла 2003. године анализирани су демографске карактеристике, клиничка семиологија, терапијски поступак и могућност критеријумског дијагностиковања психијатријског поремећаја који је у основи ПНЕН применом критеријума *DSM-IV* класификације.

Детерминанте које указују на неепилептичну природу напада су: некарактеристично продужени напад, одсуство повређивања, угриза језика и умокравања,

јављање у присуству других особа и нереаговање на примену антиепилептичних лекова [1]. Нажалост, од болесника се обично не добијају квалитетни анамнестички подаци, а хетероанамнеза је често недоступна [13]. Прегледом болесника у самом стању ПНЕН уочавају се моторна активност која не одговара организацији моторних региона мозга (наглашени покрети карлицом, комплексна вокализација и сл.), привидна измена свести, али са циљаним негативизмом према испитивачу током прегледа (стежање очију при покушају пасивног отварања), одсуство нарушавања хомеостазе болесника (нпр. очувана реакција зеница на светлост), као и могућност модулације, па чак и прекида ПНЕН помоћу сугестије, персуазије или применом плацеба [9]. Међутим, у клиничкој пракси препознавање ПНЕН отежава околност да ПНЕН најчешће не процењују компетентне особе, које су у стању да уоче клиничке разлике између епилептичних и неепилептичних напада, али и чињеница да поједини прави епилептични напади (фронтални напади или неконвулзивни епилептични статус) имају неке од поменутих карактеристика које се обично виђају код ПНЕН [1]. Из наведених разлога, на основу анамнестичких података и посматрања напада може се само посумњати да је у питању ПНЕН.

Критеријум за дефинитивну потврду дијагнозе ПНЕН је одсуство икталних промена при ЕЕГ снимању током уобичајеног ПНЕН. Од 1. јануара 1999. године до 30. септембра 2002. године код 13 од 24 болесника ЕЕГ је регистрован на 32-каналном дигиталном ЕЕГ апарату (тип *Examiner*, *Oxford-Medilog*), уз визуелно надгледање болесника и ауторско означавање клиничких промена на снимку (*DS*, *Sf*, *NV*). Од 1. октобра 2002. до 31. априла 2003. године код 11 од 24 испитаника ЕЕГ је сниман на 40-каналном дигиталном ЕЕГ апарату за дуготрајно видео-ЕЕГ надгледање (тип *Profile*, *Oxford-Medilog*) са трајним видео-записом болесника у ПНЕН и његовог синхронизованог ЕЕГ записа са површних електрода.

У циљу повећања приноса снимљених ПНЕН током ЕЕГ (или видео-ЕЕГ), напади су провоцирани применом сугестије и плацеба. Пре провокације болесницима је објашњено да, због сумње на епилептичну природу напада, постоји потреба снимања ЕЕГ током напада. Од болесника је тражена и добијена усмена сагласност за извођење теста. Тест провокације ПНЕН је извођен током ЕЕГ снимања тако што је болесник, након дезинфекције коже алкохолом, убоден стерилном иглом у близину кубиталне вене током пет секунди, без убризгавања икаквог садржаја. Потом је болеснику сутерисано да лекари очекују појаву напада у року од неколико минута од примене плацеба. Тест се сматрао позитивним уколико се у било којем тренутку током следећих 20 минута ЕЕГ регистровања јавио – за болесника уобичајени – напад током којег нису регистроване икталне ЕЕГ промене. Уколико се типичан напад (вероватни ПНЕН) јавио после скидања ЕЕГ електрода, тест се сматрао негативним и био би поновљен са дужим периодом ЕЕГ надгледања после неколико дана.

Клиничка класификација ПНЕН обављена је на основу раније предложене дескриптивне класификације [1]. У рад су укључени и болесници који су,

осим ПНЕН, имали и епилептичне нападе. Дијагноза коегзистирајуће епилепсије постављена је на основу аутентичних података о стереотипним нападима, чија се учесталост битно смањила после примене антиепилептичних лекова. Вероватноћа постојања и епилептичних напада је повећана уколико су постојале убедљиве епилептиформне ЕЕГ промене, као и измене у неуролошком налазу или радиолошким снимцима мозга (КТ, МРИ).

Пре теста провокације ПНЕН, код сваког болесника су урађена најмање два стандардна ЕЕГ (распон 2-6, медијана 4), а код 16 болесника (66,6%) урађен је и ЕЕГ након депривације спавања. Изоловане интерикталне епилептиформне промене на ЕЕГ сматране су неспецифичним налазом код болесника код којих су изостале јасне клиничке карактеристике епилептичних напада, где није постојао адекватан терапијски одговор на антиепилептичне лекове (АЕЛ) и где је добијен позитиван тест провокације применом сугестије и плацеба.

Класификација основног психијатријског клиничког поремећаја обављена је према строго утврђеним критеријумима *DSM-IV* класификације [12]. Коришћене су три осовине класификације: 1) клинички поремећај, 2) психосоцијални проблеми и проблеми физичке околине, и 3) поремећај личности. За поремећаје као што је ПНЕН, који личи на органске поремећаје, осовина општег здравственог стања сматрана је неприкладном, а осовина опште процене функционисања није разматрана. Подаци о психијатријским карактеристикама болесника су детаљно уписивани у историју болести према вишеосовинском моделу *DSM-IV* класификације, одакле су ретроспективно коришћени ради утврђивања критеријума за припадање појединим психијатријским ентитетима предвиђеним *DSM-IV* класификацијом. Код три болесника нису постојали никакви хетероанамнестички подаци, те је за прикупљање нужних података коришћена социјална анкета из предузећа у којима су болесници радили.

РЕЗУЛТАТИ

Просечно животно доба болесника било је 38, 7 година (од 17 до 56 година). Више од половине оболелих (52,4%) завршило је осам разреда основне школе, док у групи није било болесника са високим образовањем. Око 60% је било у радном односу, од чега је 39,1% обављало послове на нискоквалификованим радним местима. Највећи проценат болесника (62,5%) био је у браку са просечно двоје деце, 25% је било разведених (или удовица), а 12,5% без супружника. Позитивну породичну анамнезу за епилепсију имало је 23,8% испитаника, а најмање један епилептични напад је раније видело 65% оболелих. Мању повреду главе имало је 27,3% болесника.

Просечно трајање тегоба износило је 4,7 година (од два месеца до 30 година). Већина болесника (18 од 24) је упућена на додатно испитивање из других здравствених центара након просечно две раније неуролошке хоспитализације (распон 1-6). Просечно време од почетка симптома до постављања дијагнозе ПНЕН износило је 4,5 година.

Коморбидитет епилепсије је утврђен код девет оболелих (37,5%). Код две трећине болесника прави епилептични напади су имали карактеристике генерализованих тоничко-клоничких напада (ГТКН), а исти број (6/9) је уведен у потпуну ремисију. Само два од 15 болесника са „чистим” ПНЕН није примало АЕЛ. Просечно трајање терапије АЕЛ у групи болесника са „чистим” ПНЕН износило је 2,4 године (од једног месеца до 6,3 године), а 20% је имало два или више антиепилептика. Најчешће коришћени АЕЛ су карбамазепин (73,3%) са просечном дневном дозом од 818 mg, затим фенобарбитон и комбинација валпроата и ламотригина.

Клиничке карактеристике типичног ПНЕН код оболелих приказане су у табели 1.

Варијабилност у клиничким манифестацијама напада регистрована је код 58,3% болесника. Неуролошки налаз није био уредан код две болеснице, код којих је регистрована слабост половине тела као последица неуролошког обољења (неуросаркоидоза, постоперациона секвела).

Само код једног од 15 болесника са „чистим” ПНЕН (6,7%) регистроване су интерикталне епилептиформне промене. Код пет од девет болесника са коегзистенцијом ПНЕН и епилепсије (55,5%) стандардни ЕЕГ је приказао епилептиформне промене, а ЕЕГ након депривације спавања детектовао је исте промене код још два од девет болесника (22,2%).

Код четири болесника (16,7%) ПНЕН се спонтано јавио током видео-ЕЕГ регистрација, чиме је потврђена његова неепилептична природа. Тест провокације неепилептичног напада је урађен код преосталих 20 болесника (83,3%) и код 19 од 20 (95%) је регистрован напад типичан за болесника, без икталних епилептиформних промена у ЕЕГ. Код два болесника ПНЕН је регистрован по завршетку ЕЕГ снимања, али је био код оба болесника позитиван при накнадном тесту са дужим временом видео-ЕЕГ надгледања.

Утврђени су следећи стресни догађаји као вероватни окидачи ПНЕН: психичко злостављање у породици (26%), смрт блиског члана породице (22%), физичко злостављање и развод брака (13%). Код 39% болесника није било могуће одредити ниједан стресни догађај.

Највећи проценат оболелих задовољио је критеријуме *DSM-IV* класификације за постављање дијагнозе конверзивног поремећаја (70,8%). Далеко мањи број је испунио критеријуме за соматизациони поремећај (8,3%) или недиференцирани соматички поремећај (4,2%). Код једног болесника је утврђен антисоцијални поремећај личности са симулирањем епилептичних напада, а код једне болеснице су испуњени критеријуми за дијагнозу умишљеног поремећаја – Минхаузеновог (*Münchhausen*) синдрома. Дисоцијативна симптоматологија је забележена код три болеснице, али нису испуњени сви критеријуми предвиђени *DSM-IV* класификацијом за дисоцијативни поремећај. Код две болеснице (8,3%) у целој групи није било могуће одредити основни психијатријски поремећај према *DSM-IV* класификацији.

ТАБЕЛА 1. Клиничке карактеристике напада код 24 оболела од ПНЕН.
TABLE 1. Clinical characteristics of seizure in 24 patients with PNES.

КАРАКТЕРИСТИКЕ CHARACTERISTICS	ВРЕДНОСТ VALUE
Просечно трајање напада у минутима Average duration of the seizure in minutes	15.5 (од 1 до 60)
Учесталост напада Frequency of seizure	
недељно weekly	54.2%
дневно daily	37.5 %
месечно monthly	8.3%
Тип конвулзија Convulsion type	
обостране bilateral	54.2%
једностране unilateral	20.8%
конвулзије руку arm convulsion	4.2%
грчење вилица jaw screw	8.3%
Феноменологија напада Phenomenology of the seizure	
привидни губитак свести apparent loss of consciousness	91.7%
пружање активног отпора испитивачу при отварању очију active resistance during examiners eye opening attempt	87.5%
повређивање током напада selfinjury during seizure	16.7%
присуство пелвичних покрета pelvic movements	37.5%
угриз језика tongue bite	4.2%
умокравање urination	8.3%
плач, вокализација cry, vocalization	12.5%
предосећај напада seizure presentiment	17.4%
постиктални умор postictal fatigue	41.7%
Психолошки окидач који непосредно претходи нападу Psychological trigger that immediately presedes to PNES	33.3%
Тип ПНЕН према дескриптивној класификацији [1] PNES type (descriptive classification) [1]	
ПНЕН са привидним губитком свести и билатералним конвулзијама PNES with apparent loss of consciousness and bilateral convulsions	70.8%
ПНЕН само са привидним губитком свести PNES only with apparent loss of consciousness	16.7%
ПНЕН са привидним губитком свести и другим моторним феноменима PNES with apparent loss of consciousness and other motor phenomena	12.5%

ДИСКУСИЈА

Просечно закашњење при постављању дијагнозе ПНЕН је, према подацима у већим студијама, око 7,2 године [11]. Иако је у овој студији време до постављања дијагнозе нешто краће, не постоје организациони разлози за овакво закашњење. Чињеница да само 13% болесника са изолованим ПНЕН није лечено са АЕЛ, као и наставак напада упркос примени два или више АЕЛ код значајног процента болесника указују пре на погрешну, него на пропуштену дијагнозу ПНЕН. У другим студијама је као разлог за овакво закашњење указивано на високи проценат интерикталних епилептиформних пражњења забележених на ЕЕГ [8]. Међутим, у овој серији, код оболелих од ПНЕН без коморбидитета са епилепсијом само код једне болеснице регистроване су епилептиформне промене на ЕЕГ, што наводи на закључак да је погрешна дијагноза већином била базирана на клиничком посматрању. Још један од могућих разлога у закашњењу са дијагнозом јесте коморбидитет епилепсије, који је утврђен код 37,5% болесника, што у значајној мери отежава диференцијацију ПНЕН од епилептичних напада.

Клиничка варијабилност ПНЕН описана је у многим радовима [2, 3, 13]. Покушаји класификације су базирани углавном на сличности са епилептичним нападима [1]. Група болесника анализираних у овој студији, према клиничким карактеристикама типичног ПНЕН, може се класификовати према дескриптивној класификацији [1], али и према класификационој схеми кластер анализе симптома и знакова ПНЕН [14]. Међутим, ниједна класификација, односно ниједан симптом или комбинација симптома и знакова нису довољни за дефинитивну диференцијалну дијагнозу ПНЕН. Осим тога, клинички варијабилна експресија ПНЕН код више од половине оболелих умногоме отежава овакав задатак. Ипак, као и у већини студија које описују клиничке карактеристике ПНЕН [4, 9, 14] и у овој серији изолована су поједина семиолошка обележја (или њихове комбинације) која се појављују у високом проценту. У овој анализи нешто дуже трајање у односу на епилептични ГТКН, привидни губитак свести са различитим конвулзивним понашањем и пружање активног отпора испитивачу приликом покушаја отварања очију представљају главна клиничка обележја ПНЕН, као и одсуство карактеристичних знакова епилептичног напада, као што су угриз језика, умокравање и повређивање (Табела 1).

Интерикталне абнормалности у ЕЕГ код оболелих од ПНЕН (18%) нису статистички значајно чешће него код здравих контрола (10%) [8], што је у складу и са добијеним резултатима у овој групи болесника (6,7%). С друге стране, код седам од девет болесника са ПНЕН и удруженом епилепсијом (77,7%) регистрована су интериктална епилептиформна пражњења. Оваква учесталост може у значајној мери да продужи време до постављања дијагнозе ПНЕН, иако је у потпуној ремисији епилептичних напада уведено две трећине болесника. Ово указује на то да је тумачење налаза на ЕЕГ неодвојиво од евалуације клиничке слике ПНЕН.

Индукција ПНЕН провокационим техникама и даље је тема потпуно опречних ставова појединих аутора [15, 16]. Иако дијагностичка вредност ове методе далеко премашује остале, етичко питање њеног коришћења и даље остаје отворено, јер се сматра да је лекарска „обмана” реминесценција на идентичне односе болесника са ауторитетима у детињству. У овој групи болесника корист добијене дијагностичке информације је несумњива и у складу је са извештајима других аутора [17, 18]. Само код болеснице где је у основи ПНЕН умишљени поремећај (Минхаузенев синдром) типични напад није провоциран, што се може објаснити потребом за хоспитализацијом, чиме је примарни циљ постигнут. Иако недовољно етички разјашњена, индукција напада провокационим техникама, а нарочито у условима умањених ресурса (одсуство технолошки напреднијих техника, као што је продужени видео-ЕЕГ мониторинг спонтаних напада) [19], представља врло важан дијагностички метод у процени болесника са ПНЕН.

Утврђивање психијатријске основе ПНЕН је важно ради правилне припреме терапијске стратегије. Једино је психотерапија показала извесну ефикасност у лечењу ПНЕН, а план психотерапијског поступка зависи од основног психијатријског поремећаја ПНЕН, породичног и социјалног статуса болесника и изражености стресних догађаја [9].

Недвосмислен психолошки окидач ПНЕН је нађен код две трећине наших болесника. Одсуство окидача психогених напада није необично уколико се има у виду да је ПНЕН хронична болест, па су потенцијални окидачи у почетку процеса изгубили на значају у интерпретацији болесника услед сталног понављања и при њиховом избегавању. Тешкоћа у одређивању појединих окидача значајно отежава и терапијски приступ оваквим болесницима [1], али не би требало да ограничава дијагностичку анализу код њих.

И поред недвосмислених ограничења ретроспективне анализе, одређивање основног психијатријског поремећаја према критеријумима *DSM-IV* класификације није било могуће само код две болеснице. Највећи број болесника ове студије је задовољавао критеријуме за конверзивни поремећај. У већини европских земаља, као и код нас, користи се *ICD-10* класификација, која ПНЕН сврстава у дисоцијативне (конверзивне) поремећаје. Скор скале дисоцијативног искуства (СДИ), као сензитиван инструмент дисоцијативних поремећаја, примењен код болесника са ПНЕН, показао је нешто више скорове у односу на здраве контроле, али не и у односу на болеснике са комплексном парцијалном епилепсијом [20]. На тај начин оспорена је специфична веза дисоцијације и конверзије, што би подржавало одвајање конверзивних од дисоцијативних симптома, као што је учињено у класификацији *DSM-IV*, мада постоје и другачији ставови [21]. У овој групи нису регистрована физичка или сексуална злостављања у детињству, која се налазе међу познатим стресорима, која се, према скорим истраживањима, сматрају значајним фактором дисоцијације у патогенези психогених напада [22].

У пракси је код особа са конверзивним поремећајем тешко разликовати симулирање од остварења „секундарне добити”. Уопштено речено, мора се закључивати на темељу пажљиве процене контекста у којем се симптоми развијају [12], а податке је потребно допунити и социјалном анкетом, као што је то учињено у овој студији. Симулирање је утврђено само код једног болесника са антисоцијалним поремећајем личности [12]. Конверзивни поремећај, као најчешћа основа ПНЕН, чешћи је код жена, а овај однос се процењује зависно од студије – од 2:1 до 10:1 [4, 13]. Сувише мала заступљеност мушкараца у овој групи највероватније може да се објасни малим узорком. Умишљени поремећај (Минхаузенoв синдром) дијагностикован је код једне болеснице, код које је забележен и највећи број хоспитализација. Учесталост Минхаузенoвог синдрома није позната услед врло ретког дијагностиковања, док је препознавање веома отежано због „уверљиве” симптоматологије коју презентују оболели.

ЗАКЉУЧАК

Психогени неепилептични напади се могу често заменити са епилепсијом, а у бројним случајевима их је веома тешко клинички разликовати од ње. Познавање клиничке феноменологије ПНЕН, као и основних психијатријских поремећаја веома је важно за рано препознавање, адекватно и брзо лечење ове болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Betts T. Psychiatric aspects of nonepileptic seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1997: 2101-16.
2. Bowman ES. Pseudoseizures. *Psychiat Clin N Amer* 1998; 21:650-7.
3. Kovačević-Ristanović R. Pseudoseizures. U: Conference book; Invited lectures; Edukativna predavanja; Okrugli sto o lamotriginu. XVI jugoslovenski simpozijum sa međunarodnim učešćem, Beograd, 2001: 26-31.
4. Szaflarsky JP, Ficker DM, Cahill WT, et al. Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH. *Neurology* 2000; 55:1561-3.
5. Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* 2001; 57:915-7.
6. Leliot PT, Fenwick P. Cerebral pathology in pseudoseizures. *Acta Neurol Scand* 1991; 83:129-32.
7. Holmes GL, Sackellares JC, McKiernan J, et al. Evaluation of childhood pseudoseizures using EEG telemetry and video monitoring. *J Pediatr* 1980; 97:554-8.
8. Reuber M, Fernandez G, Bauer J, et al. Interictal EEG abnormalities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2002; 43(9):1013-20.
9. Devinsky O. Nonepileptic psychogenic seizures: quagmires of pathopsychology, diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1998; 39:458-62.
10. Walczak TS, Papacostas S, Williams DT, et al. Outcome after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1995; 36:1131-7.
11. Reuber M, Fernandez G, Bauer J, et al. Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2002; 58:493-95.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: APA, 1994.
13. Wyler A, Hermann B, Blumer D, Richey E. Pseudo-epileptic seizures. In: Rowan A, Gates J, eds. *Non-epileptic seizures*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993:73-84.
14. Groppe G, Kapitany T, Baumgartner C. Cluster analysis of clinical seizure semiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2000; 41(5):610-14.
15. Gates A. Provocative techniques should not be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Arch Neurol* 2001; 58(12):2066-7.
16. Benbadis SR. Provocative techniques should be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Arch Neurol* 2001; 58(12):2063-5.
17. Slater JD, Brown MD, Jakobs W. Induction of pseudoseizures with intravenous saline placebo. *Epilepsia* 1995; 36:580-5.
18. Benbadis SR, Johnson K, Anthony K, et al. Induction of psychogenic nonepileptic seizures without placebo. *Neurology* 2000; 55:1904-5.
19. Parra J, Kanner AM, Iriarte J et al. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? *Epilepsia* 1998; 39(8):863-7.
20. Alper K, Devinsky O, Perrine K, et al. Dissociation in epilepsy and conversion nonepileptic seizures. *Epilepsia* 1997; 38(9):991-7.
21. Brown RJ, Trimble MR. Dissociative psychopathology, non-epileptic seizures, and neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69:285-91.
22. Preuter C, Shultz-Vanrath U, Rimpau W. Dissociative and associated psychopathological symptoms in patients with epilepsy, pseudo-seizures and both seizure forms. *Epilepsia* 2002; 43(2):188-92.

PHENOMENOLOGY AND PSYCHIATRIC ORIGIN OF PSYCHOGENIC NONEPILEPTIC SEIZURES

Aleksandar J. RISTIC, Igor PETROVIC, Nikola VOJVODIC, Slavko JANKOVIC, Dragoslav SOKIC

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Psychogenic nonepileptic seizure (PNES) is a sudden change in a person's behavior, perception, thinking, or feeling that is usually time limited and resembles, or is mistaken for, epilepsy but does not have the characteristic electroencephalographic (EEG) changes that accompanies a true epileptic seizure [1]. It is considered that PNES is a somatic manifestation of mental distress, in response to a psychological conflict or other stressors [2]. A wide spectrum of clinical presentation includes syncope, generalized tonic-clonic seizure, simple and complex partial seizure, myoclonic seizure, frontal lobe seizures and status epilepticus [3]. Coexistence of epilepsy and PNES is seen in approximately 9% of cases [5]. Between 25-30% of patients referred to tertiary centers and initially diagnosed as refractory epilepsy were on further examination diagnosed as PNES [6, 7]. In DSM-IV [12] PNES are usually categorized under conversion disorder with seizures or convulsions. However, psychiatric basis of PNES may be anxiousness (panic attack), somatization or factitious disorder, simulation, dissociative disorders and psychosis [1].

AIM

The aim of the study was to establish clinical phenomenology and EEG characteristics as well as basic psychiatric disorder in patients with PNES.

METHOD

In a retrospective study covering the period from January 1st 1999 till April 31st 2003, 24 patients (22 female, 2 male) treated at the Institute of Neurology in Belgrade were analyzed. PNES were defined as sudden change in behavior incoherent with epileptiform activity registered on EEG. Possible PNES were determined on the basis of history data and clinical examination during the attack but definitive confirmation was established only by the finding of no ictal EEG changes during typical seizure of each patient. Patients with coexisting epilepsy were included in the study, too. At least two standard EEG (range 2-6, median 4) were performed at the beginning of diagnostic evaluation. Demographic data, clinical presentation (apparent loss of consciousness, type of convulsion and associated clinical signs) and placebo-induced seizures (administration of saline near the cubital vein) with EEG or video-EEG monitoring were analyzed. Basic psychiatric disorder was classified according to DSM IV classification criteria.

RESULTS

Duration of PNES was 4.7 years (range from 2 months to 30 years). The time from onset to the diagnosis of PNES was 4.5 years. Epilepsy comorbidity was diagnosed in 9 patients (37.5%). The average time of use of antiepileptic drugs (AED) in the group of isolated PNES was 2.4 years and 20% of patients were treated with two or more AED. The vast majority of patients presented with bilateral convulsions (54.16%) with apparent loss of consciousness found in 91.6% of cases. Ictal iuvry (16.7%), tongue bite (4.2%) and premonition of the seizure (17.4%) were uncommon. Variability in clinical presentation of seizures was found in

over half of patients (57%). Psychological trigger could be determined in over 60% of patients. EEG findings in a group with isolated PNES suggesting the existence of epileptiform activity was found in one case. EEG monitoring of placebo-induced seizure was performed in 20 patients, of whom 19 (95%) showed typical habitual attack with no electroclinical correlate. In 70% of cases conversion disorder DSM-IV criteria were fulfilled. Somatization disorder and undifferentiated somatoform disorder were found in 3 patients. The diagnosis of factitious disorder was made in one case and only two patients were undiagnosed according to DSM-IV.

DISCUSSION

Average delay from onset to diagnosis of PNES in larger studies was estimated to be approximately 7 years [8]. Even though diagnostic delay in our study was shorter, organizational reasons for this could not be found. Longer duration of a typical attack (compared to the epileptic seizure), apparent loss of consciousness, bilateral convulsion behavior and significant clinical variability in absence of typical epileptic elements such as tongue bite and ictal iuvry could be the main clinical manifestation of PNES. We found rare interictal abnormalities (6.7%) in the group with isolated PNES and significant percentage (77.7%) in patients with coexisting epilepsy which is coherent with other reports [8]. The latest could lead to prolonged delay in appropriate diagnosis and suitable treatment. Clear psychological trigger wasn't noted in whole group of patients (61%). This, however, is not unusual since PNES represents a chronic disorder with repeated triggering that could lead to less significant role of the same psychological trigger in developed PNES. Even insufficiently resolved in ethical terms, placebo-induced procedure was of huge sensitivity. In clinical practice conversion disorder is hard to differ from malingering or implementation of secondary gain. One could make the conclusion only on the basis of detailed and careful estimation of the symptoms developing context. Conversion disorder is more prevalent among women (from 2:1 to 10:1) [4, 13] but modest percentage of affected men could be explained only by limited sample in this study.

CONCLUSION

PNES is often replaced with epilepsy and in number of cases clinical differentiation is not easy. One should be acquainted with clinical presentation of PNES as well as its psychiatric origin in order to adequately recognize and treat the disorder.

Key words: psychogenic nonepileptic seizure, epilepsy, DSM-IV, provocation test, video EEG.

Dragoslav SOKIĆ
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
E-mail: dsokic@sezampro.yu

СИНДРОМ ЕКТОПИЧНОГ КОРТИКОТРОФА

Зорана ПЕНЕЗИЋ¹, Славица САВИЋ¹, Светлана ВУЈОВИЋ¹, Светислав ТАТИЋ²,
Маја ЕРЦЕГОВАЦ³, Милка ДРЕЗГИЋ¹

1. Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за патологију, Медицински факултет, Београд;
3. Клиника за грудну хирургију, Институт за плућне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Ектопична секреција адренокортикотропног хормона (*ACTH*) узрок је Кушинговог (*Cushing*) синдрома код око 15% оболелих. Најчешћа је код микроцелуларног карцинома плућа, затим карциноида, посебно бронха и тимуса, медуларног карцинома, феохромоцитоме, параганглиома, тумора панкреасних острваца, оваријума, цервикса, простате, а описана је и код ненеопластичне инфламаторне масе. Диференцијална дијагноза у пракси често представља велики проблем. Разлог су квалитативно и квантитативно различита експресија гена за *POMC* и разлике у експресији прохормон конвертаза (*PC*), рецептора за вазопресин и глукокортикоидних рецептора (*GR*). Предложена је подела на два ентитета – синдром ектопичног кортикотрофа и аберантна *ACTH* секреција. Доминантни представник за синдром ектопичног кортикотрофа је карциноид бронха. Клиничке карактеристике одговарају онима код Кушингове болести, а део у класичним динамским тестовима одговара као питуитарни кортикотрофни аденом. Насупрот томе, код аберантне *ACTH* секреције, чији је главни представник карцином плућа, доминира губитак мишићне масе, кахексија, хиперпигментација, са најчешће брзим фаталним исходом, уз класичан одговор у динамским тестовима. Приказан је болесник стар 31 годину са типичном клиничком сликом Кушинговог синдрома. Диференцијално дијагностички изостанак супресије у високодозном дексаметазон-супресионом тесту упућивао је на ектопичну секрецију, али уз базални ниво *ACTH* који је конзистентан са постојањем питуитарног аденома. Одговор у *CRH* (кортикотропни ослобађајући хормон) стимулационом тесту је био дискрепантан, скок *ACTH* ишао је у правцу *morbus Cushing*, док је одговор кортизола упућивао на ектопију. Типична клиничка слика, али уз брзу прогресију болести и повишене вредности пет-хидрокси-индол-сирћетне киселине (*5-HIAA*) у урину упућивали су на бронхопулмонални карциноид. Компјутеризованом томографијом је верификован периферни тумор плућа. Имунохистохемијски потврђен је тумор *APUD* (дифузни неуроендокрини систем) ћелија. Карциноид плућа чини 2% свих примарних тумора плућа, а мање од 5% манифестује се карциноидним синдромом. Карциноиди са ектопичном *ACTH* секрецијом имају значајно већи метастатски потенцијал у односу на карциноиде без *ACTH* секреције. Због тога се предлаже да у свим случајевима *ACTH* зависног Кушинговог синдрома са уредним налазом магнетне резонанције хипофизе и негативним резултатом семпловања петрозних синуса компјутеризована томографија грудног коша буде део стандардне дијагностичке процедуре.

Кључне речи: Кушингов синдром, ектопична секреција *ACTH*, карциноид плућа.

УВОД

Кушингов (*Cushing*) синдром је мултисистемска болест настала као последица дејства повишених концентрација кортикостероида, који доводе до промена скоро свих органа и ткива, најчешће у директној пропорцији са дужином и степеном хиперкортицизма. Такође се може дефинисати као скуп симптома и знакова насталих као резултат изложености свих ткива високим концентрацијама кортикостероида. Етиолошки хиперкортицизам дели се у две категорије – егзогени и ендогени. Ендогени Кушингов синдром дели се у две основне категорије: *ACTH* зависни Кушингов синдром (60-80%), у који се убрајају *morbus Cushing* и ектопична секреција *ACTH/CRH* (око 15%), и *ACTH* независни Кушингов синдром, у који спадају аденом и карцином надбубрега, микронодуларна адrenalна хиперплазија и макронодуларна адrenalна хиперплазија [1, 2]. Постоје и нове, и даље непрецизно класификоване, варијанте, а то су: тумор интермедијерног лобуса, хипофизна хиперплазија, преклинички и супклинички Кушингов синдром и ГИП (гастрични интестинални полипептид) зависна хиперсекреција кортизола.

Први случај ектопичне секреције вероватно је публиковао Браун (*Brown*) 1928. године описом брадате жене са дијабетесом и микроцелуларним кар-

циномом плућа. Даљим открићима и развојем лабораторијских техника Мидор (*Meador*) и сарадници 1962. године уводе концепт ектопичне секреције хормона. Најчешћа је код микроцелуларног карцинома плућа, затим карциноида, посебно бронха и тимуса, медуларног карцинома, феохромоцитоме, параганглиома, тумора панкреасних острваца, оваријума, цервикса, простате, а описана је и код ненеопластичне инфламаторне масе.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник, 31 година, хоспитализован у циљу испитивања, а под сумњом на Кушингов синдром. Последњих шест месеци примећује тамнију пребојеност коже, нагли пораст у телесној тежини уз појаву љубичастих стрија и слабост мишића потколеница. Неколико година уназад има повишен притисак, а последњих месеци верификоване вредности до 200/110 mmHg. Због погоршања општег стања, хипергликемије са кетонуријом и хипокалијемijske алкалозе, примљен у регионалну болницу, одакле је упућен на Институт. Друге тегобе, обољења и операције негира.

Клинички налаз на пријему: центрипетална го-
жазност, ИТМ 32,1 kg/m², уз знаке Кушинговог син-

дрома, заокружено лице са плетором (*facies lunata* – лице пуног месеца), наслаге масти на леђима (*buffalo hump* – грба буфала), редукција глутеалне мускулатуре уз хипотрофију екстремитета и ливидне стрије са дефектом поткожног ткива у аксилама, на трбуху и бутинама. Остали налази уредни. Рутинске лабораторијске анализе показале су убрзану седиментацију, хипергликемију са гликозуријом, хипертриглицеридемију и хипокалијемију уз повећану калиурезу. Интензивном инсулинском терапијом постигнута је задовољавајућа гликорегулација, а електролитни дисбаланс је коригован применом високих доза калијума. Вишестепеном терапијом постиже се добра регулација артеријског притиска.

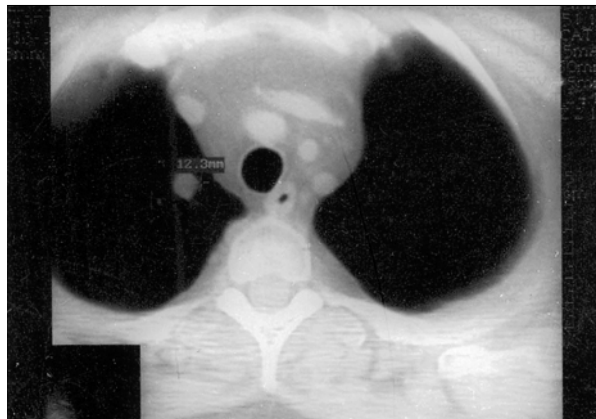
Ендокринолошким тестирањем нађени су: изостанак дневног ритма секреције кортизола, изостанак супресије кортизола у нискодозном и високодозном дексаметазон-супресионом тесту, изостанак одговора кортизола у тесту инсулинске хипогликемије, уз гранично повишен ниво *ACTH*. Ниво *5-HIAA* у урину повишен је у два узорка (10^3 и 10^6 *mmol/24 h*). Катехоламини у 24-часовном урину у границама нормалних вредности.

Рендгенографија срца и плућа, ултрасонографски преглед абдомена и штитне жлезде, офталмолошки преглед и магнетна резонанција хипофизе и абдомена показали су уредан налаз.

Обављеним функционалним испитивањима потврђена је дијагноза хиперкортицизма, али резултати нису довољно потврђивали да ли је у питању хипофизна или ектопична форма болести, због чега је урађен *CRH* стимулациони тест (Табела 1). У тесту не долази до значајног одговора кортизола (пораост од 7% у односу на основну вредност), уз значајан пораст *ACTH* (скок од 87%).

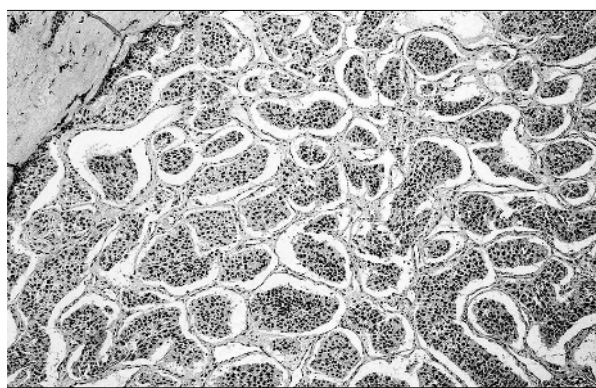
Компјутеризована томографија грудног коша: у апикалном сегменту горњег режња десно види се кружна промена, оштро ограничена, формација меког ткива промера 14×12 *mm*. У базалном постериорном сегменту доњег режња десно формација меког ткива од 18 *mm*, петљом везана за плеуру, карактеристикама одговара плеуралним адхезивним променама (Слика 1). Бронхоскопија је у целости показала уредан ендоскопски налаз. Микроскопски, добијени материјал чине слуз и фрагменти регуларног епитела бронха респираторног типа. Фиберапират бактериолошки стерилан.

На основу свих обављених испитивања закључено је у питању *ACTH* секретујући тумор плућа. Пацијент је преведен у Клинику за грудну хирургију Института за плућне болести, где је оперисан. Урађена је клинаста ресекција апикалног сегмента десног горњег и постеробазалног сегмента десног доњег плућног режња. Експлорацијом нису виђене увећане лимфне жлезде.



СЛИКА 1. Компјутеризована томографија: тумор у апикалном сегменту десног плућног крила.

FIGURE 1. Computer tomography: tumor mass in apical part of right lung.



СЛИКА 2. Карциноид плућа: солидна поља униформних, округлих ћелија са еозинofilном цитоплазмом и тамним централно постављеним једром (HE, $\times 63$).

FIGURE 2. Lung carcinoid. Solid areas of uniform, oval cells with eosinophilic cytoplasm and centrally located nuclei (HE, $\times 63$).

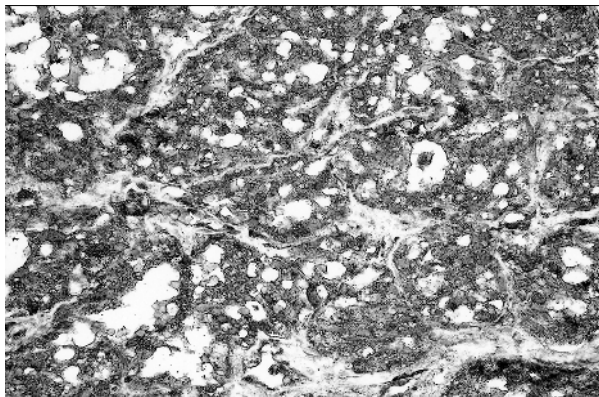
Макроскопски налаз: јасно ограничен тумор, димензија $14 \times 12 \times 12$ *mm*, на пресеку беличасто-жућкасте боје, хомогене грађе (врх горњег режња). У доњем режњу промена сличних макроскопских особина пречника од 8 *mm*.

Хистопатолошки налаз: тумор горњег режња грађен од солидних поља униформних округлих ћелија са еозинofilном цитоплазмом и тамним централно постављеним једром. Митозе су ретке, строма оскудна (Слика 2). Имунохистохемијски, туморске ћелије показују изразиту имунопозитивност на синаптофизин, неурон-специфичну енолазу (*NSE*) и *ACTH* (Слика 3), што указује на тумор порекла *APUD* ћелија са варијабилном хормонском активношћу. У доњем режњу уочава се поље коагулационе некрозе са опструисаним, тромбозираним крвним судом у центру, а нема елемената туморског ткива.

ТАБЕЛА 1. Одговор кортизола и *ACTH* у *CRH* стимулационом тесту.

TABLE 1. Cortisol and ACTH response to CRH stimulation.

	-15	0 min.	15	30	45	60	90	120
<i>ACTH</i> (pg/ml)	144	307	422	195	149	292	212	174
Кортизол	1846	1810	1770	1952	1943	1956	1785	1940
Cortisol (nmol/l)								



СЛИКА 3. Карциноид плућа. Дифузна (+++), јака (+++) имунопозитивност на АСТН (PAP, x250).

FIGURE 3. Lung carcinoid. Diffuse (+++), intense (+++) ACTH immunopositivity (PAP, x250).

Постоперациони ток уредан, уведена супституција хидрокортизоном. Пацијент нормотензиван без терапије, добра гликорегулација одржава се само дијететским режимом. АСТН стимулационим тестом потврђен хипокортицизам. Супституциона доза хидрокортизона редукована на 15 mg дневно. Шест месеци после операције клинички значајна регресија знакова хиперкортицизма уз одржавање јатрогеног хипокортицизма.

ДИСКУСИЈА

Патогенеза ектопичне АСТН секреције и даље представља енигму. Поред кортикотрофа, бројне нормалне непитуитарне ћелије експримирају ген за *POMC*, па је низ бенигних и малигних тумора нехипофизног ткива везан за ектопични АСТН синдром [5]. Ови тумори најчешће (84%) потичу од *APUD* ћелија, што је и подстакло једну од првих хипотеза која каже да ектопична продукција настаје као резултат секреције *APUD* ћелија у тумору или фузијом малигне ћелије са *APUD* ћелијом [6]. Касније је предложено неколико модела настанка ектопичне продукције, као што су: генска дерепресија, теорија ћелијске дедиференцијације, или теорија дисдиференцијације или блокиране онтогенезе, као и теорија прекомерне експресије нормалних гена [7]. Ниједна од наведених теорија не објашњава у потпуности настанак ектопичног АСТН синдрома. Претпоставља се да су слични и механизми настанка ектопичне *CRH* секреције.

Нехипофизна експресија *POMC* гена разликује се од хипофизне и квалитативно и квантитативно. *POMC mRNA* изван хипофизе и у туморима без ектопичног *POMC/ACTH* синдрома чине кратки разгранати транскрипти од око 800 база, наспрот *POMC mRNA* од 1.200 база, које су присутне у хипофизи и туморима са клиничким синдромом ектопије [8]. Недавно су у туморима са ектопичном секрецијом нађени и други маркери неуроендокрине диференцијације, као што су специфичне прохормон конвертазе (*PC1*, *PC2*), које учествују у обради полипептидних прекурсора [9]. Абнормалан образац матурације

POMC је класична карактеристика ектопичног АСТН синдрома. *POMC* може бити недовољно процесован или могу настати абнормални фрагменти као *CLIP* (пептид интермедијерног лобуса сличан кортикотропину) или *hβMSH* (мелано-стимулишући хормон). Високе концентрације *CLIP* узрок су клинички познатог налаза неадекватно високог односа липотропин – АСТН код ектопичног АСТН синдрома. Новије студије су показале да агресивни тумори доминантно ослобађају интактни *POMC*, док карциноиди ослобађају АСТН и мање пептиде као *CLIP*, па је предложено да однос циркулишућег *POMC* – АСТН позитивно корелира са агресивношћу тумора.

Познато је да код ектопичног АСТН синдрома кортизол и АСТН не одговарају супресијом на високе дозе дексаметазона, што се деценијама користи као диференцијално дијагностички тест. Механизам ове резистенције испитиван је на туморском ткиву, али је и даље нејасно да ли је последица структурне абнормалности глукокортикоидног рецептора (*GR*), ниског нивоа експресије или карактеристично својство ћелијске линије [9]. Не може се занемарити ни хиперекспресија *11β* хидроксистероид дехидрогеназе. Испитивана је и експресија вазопресинских рецептора (*V3*) код различитих АСТН секретујућих тумора, при чему је део карциноида бронха показао идентичан образац експресије *V3* рецептора и *POMC* гена као и кортикотрофни аденом хипофизе [9]. Класична догма је да нехипофизни АСТН секретујући тумори не одговарају на стимулацију вазопресином. Међутим, описани су карциноиди бронха са потврђеним стимулативним ефектом вазопресина на ослобађање АСТН, што је сада могуће објаснити.

Клиничка презентација ектопичног АСТН синдрома уопштено се може поделити у три форме: плеторична, кахектична и пигментна форма. Пацијенти са најбенигнијом ектопичном АСТН продукцијом, као што је случај код карциноида бронха, медуларног карцинома и феохромоцитоме, развијају типичну плеторичну форму, клинички идентичну питуитарном Кушинговом синдрому. Насупрот томе, пацијенти са најмалигнијим формама, као што је карцином плућа, показују рапидно прогресивну клиничку слику којом доминирају кахексија, хиперпигментација, хипокалијемијска алкалоза и хипергликемија [10]. Због свега наведеног предложена је подела на два ентитета: синдром ектопичног кортикотрофа и аберантна АСТН секреција.

Доминантни представник за синдром ектопичног кортикотрофа је карциноид бронха. Клиничке карактеристике одговарају онима код Кушингове болести, а, што је најважније, део у класичним динамским тестовима одговара као питуитарни кортикотрофни аденом. Скоро трећина супримира секрецију кортизола у високодозном дексаметазон-супресионом тесту, а описан је и скок АСТН на *CRH* стимулацију. Ови тумори експримирају „кортикотрофни фенотип”: висок ниво *PC*, *POMC mRNA* 1.200 nt, *GR* и *V3* рецептор.

Насупрот томе, код аберантне АСТН секреције, чији је главни представник карцином плућа, доминирају губитак мишићне масе, кахексија, хиперпиг-

ментација, са најчешће брзим фаталним исходом. Лабораторијски ниво *ACTH* је веома висок уз класичан одговор у динамским тестовима. Ови тумори не експримирају *PC*, *POMC mRNA 1.200 nt*, *GR* и *V3* рецептор.

Карциноиди се најчешће јављају у бронху и гастроинтестиналном тракту. Настају из неуроендокриних ћелија и показују позитивну реакцију на *NSE*, хромогранин и синаптофизин [11]. Електронском микроскопијом виде се бројне неуросекреторне грануле у којима је идентификован низ хормона и биогених амина. Карактеристичан је серотонин који се метаболише до 5-*HIAA* и излучује урином, а нађени су и *ACTH*, хистамин, допамин, супстанца *P*, неуротензин, простагландини и каликреин. Ослобађање серотонина и других вазоактивних пептида манифестује се епизодама црвенила, отежаног дисања, дијареја и евентуално оштећењем валвула десног срца, тј. карциноидним синдромом. Одређивање 5-*HIAA* у дијагностици има сензитивност од 73%, док је специфичност 100%. Користи се и мерење нивоа серумског хромогранина.

Карциноид плућа чини 2% свих примарних тумора плућа и настаје из Кулчитскијевић (*Kulchitsky*) ћелија бронхијалне мукозе. Према степену диференцијације, карциноид плућа се дели на типични карциноид (2/3), који је добро диферентован, и атипични карциноид (1/3), са израженом атипичношћу, честим митозама и пољима некрозе. Као посебан ентитет описан је мултилокуларни карциноид плућа [12]. Већина ових тумора локализована је перихиларно, а мање од 5% манифестује се карциноидним синдромом. Уколико нема ектопичне туморске секреције, клиничка слика обухвата рекурентне пнеумоније, кашаљ, хемоптизије и бол у грудима. Петогодишње преживљавање код типичног карциноида је преко 90%, а код атипичног 40-60%. Ретроспективна анализа серије бронхопулмонарних карциноида са *ACTH* секрецијом показала је да, иако су по хистолошким критеријумима најчешће добро диферентовани, пречника у просеку од 15 *mm* и периферно локализовани, ови тумори имају значајно већи метастатски потенцијал у односу на карциноиде без *ACTH* секреције [13]. Због тога је предложено да у свим случајевима *ACTH* зависног Кушинговог синдрома са уредним налазом *MR* хипофизе и негативним резултатом семпловања петрозних синуса компјутеризована томографија грудног коша буде део стандардне дијагностичке процедуре. Код карциноида бронха са ектопичном *ACTH* секрецијом соматостатин-рецептор скинтиграфија није се показала супериорном у односу на конвенционалну компјутеризовану томографију [14].

ЗАКЉУЧАК

Описан је пацијент код кога у 31 години током неколико месеци долази до развоја типичне клиничке слике Кушинговог синдрома, праћене значајном хипергликемијом и хипокалијемijом. Динамским тестирањем потврђено је постојање *ACTH* зависног Кушинговог синдрома. Диференцијално, дијагно-

стички изостанак супресије у високодозном дексаметазон супресионом тесту упућивао је на ектопичну секрецију, али уз базални ниво *ACTH*, конзистентан са постојањем *morbus Cushing*. Одговор у *CRH* стимулационом тесту такође је био дискрепантан, скок *ACTH* ишао је у правцу *morbus Cushing*, док је одговор кортизола упућивао на ектопију. Типична клиничка слика Кушинговог синдрома, али уз веома брзу прогресију болести, како клинички, тако и лабораторијски, и повишене вредности 5-*HIAA* у два узорка урина упућивале су на бронхопулмонални карциноид. Одлука о хируршком лечењу донета је на основу *CT* прегледа којим је верификован периферни тумор плућа, а у складу са резултатима студија које сугеришу да одговор кортизола у *CRH* тесту има већу специфичност и сензитивност за дијагнозу у односу на одговор *ACTH* [15]. Постооперациони хипокортицизам и имунохистохемијски налаз потврдили су да је реч о *ACTH* секретујућем карциноиду плућа. Даље надгледање пацијента неопходно је у циљу откривања евентуалне појаве метастаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonino N. Cushing's syndrom. *Lancet* 2001; 357:783-791.
2. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and Pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-72.
3. Brown WH. A case of pluriglandular syndrome: Diabetes of bearded women. *Lancet* 1928; 2:1022-3.
4. Meador CK, Liddle GW, Island DP, et al. Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from „nonendocrine” tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1962; 22:6893-6703.
5. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1994; 585-606.
6. Warner TFCS. Cell hybridisation in the genesis of ectopic hormone-secreting tumors. *Lancet* 1974; 1:1259-63.
7. Braunstein GD. Ectopic hormone production. In: *Endocrinology and metabolism*, III edition, Ed: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, McGraw-Hill, 1995, p.1733-83.
8. Scheingart DE. Ectopic secretion of peptides of the proopiomelanocortin family. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20:453-71.
9. De Keyser I, Raffin-Sanson ML, Picon A, Bertagna X. Syndromes of ectopic ACTH secretion. In: Margioris AN, Chrousos PG (Eds) *Adrenal disorders*. 2001 Humana Pres Inc., Totowa, New Jersey, p.165-177.
10. Margioris AN, Chrousos PG. Clinical presentation and diagnosis of Cushing's syndrome. In: Margioris AN, Chrousos PG (Eds) *Adrenal disorders*. 2001 Humana Pres Inc., Totowa, New Jersey, p.179-191.
11. Kulke MH, Mayer RJ. Carcinoid Tumors. *New Engl J Med* 1999; 340: 858-68.
12. Argioli E, Doppman J, Gomes M, Kleiner D, et al. Cushing's syndrome caused by corticotropin secretion by pulmonary tumorlets. *New Engl J Med* 1998; 339:883-5.
13. Shrager JB, Wright CD, Wain JC, Torchiana DE, et al. Bronchopulmonary carcinoid tumors associated with Cushing's syndrome. A more aggressive variant of typical carcinoid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114:367-75.
14. Tabarin A, Valli N, Chanson P, Bachelot Y, et al. Usefulness of Somatostatin receptor scintigraphy in patient with occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1193-1202.
15. Nieman LK, Oldfield EH, Wasley R, et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependant Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:1308-12.

ECTOPIC CORTICOTROPH SYNDROME

Zorana PENEZIC¹, Slavica SAVIC¹, Svetlana VUJOVIC¹, Svetislav TATIC², Maja ERCEGOVAC³, Milka DREZGIC¹

1. Institute of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade; 3. Institute of Pulmonary Diseases, Clinic for Thoracic Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Endogenous Cushing's syndrome is a clinical state resulting from prolonged, inappropriate exposure to excessive endogenous secretion of cortisol and hence excess circulating free cortisol, characterized by loss of the normal feedback mechanisms of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and the normal circadian rhythm of cortisol secretion [2]. The etiology of Cushing's syndrome may be excessive ACTH secretion from the pituitary gland, ectopic ACTH secretion by nonpituitary tumor, or excessive autonomous secretion of cortisol from a hyperfunctioning adrenal adenoma or carcinoma. Other than this broad ACTH-dependent and ACTH-independent categories, the syndrome may be caused by ectopic CRH secretion, PPNAD, MAH, ectopic action of GIP or catecholamines, and other adrenel-dependent processes associated with adrenocortical hyperfunction.

CASE REPORT

A 31 year-old men with 6-month history of hyperpigmentation, weight gain and proximal myopathy was referred to Institute of Endocrinology for evaluation of hypercortisolism. At admission, patient had classic cushingoid habit with plethoric face, dermal and muscle atrophy, abdominal striae rubrae and centripetal obesity. The standard laboratory data showed hyperglycaemia and hypokaliemia with high potassium excretion level. The circadian rhythm of cortisol secretion was blunted, with moderately elevated ACTH level, and without cortisol suppression after low-dose and high-dose dexamethason suppression test. Urinary 5HIAA was elevated. Abdominal and sellar region magnetic resonance imaging was negative. CRH stimulation resulted in ACTH increase of 87% of basal, but without significant increase of cortisol level, only 7%. Thoracic CT scan revealed 14 mm mass in right apical pulmonary segment. A wedge resection of anterior segment of right upper lobe was performed. Microscopic evaluation showed tumor tissue consisting of solid areas of uniform, oval cells with eosinophilic cytoplasm and centrally located nuclei. Stromal tissue was scanty, and mitotic figures were infrequent. Tumor cells were immunoreactive for synaptophysin, neuron-specific enolase, and ACTH. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged on glucocorticoid supplementation. Signs of Cushing's syndrome were in regression, and patient remained normotensive and normoglycaemic without therapy.

DISCUSSION

A multitude of normal nonpituitary cells from different organs and tissues have been shown to express the POMC gene from which ACTH is derived. The tumors most commonly associated the ectopic ACTH syndrome arise from neuroendocrine tissues, APUD cells. POMC gene expression in non-pituitary cells differs from that in pituitary cells both qualitatively and quantitatively [8]. Aggressive tumors, like small cell cancer of the lung (SCCL) preferentially release intact POMC, whereas carcinoids rather overprocess the precursor, releasing ACTH and smaller peptides like CLIP. Some tumors associated with ectopic ACTH syndrome express other markers of neuroendocrine differentiation like two specific prohormone convertases (PCs). Assessment of vasopressin (V3) receptor gene expression in ACTH-producing nonpituitary tumors revealed bronchial carcinoid as a particular subset of tumors where both V3 receptor and POMC gene may be expressed in pattern indistinguishable from that in corticotroph adenoma [9]. In most, but not all, patients with ectopic ACTH syndrome, cortisol is unresponsive to high-dose dexamethason

suppression test, what is used as diagnostic tool. It is not clear if the primary resistance resulted from structural abnormality of the native glucocorticoid receptor (GR), a low level of expression, or some intrinsic property of the cell line [9]. It appears that ectopic ACTH syndrome is made of two different entities. When it is because of highly differentiated tumors, with highest level of pituitary-like POMC mRNA, expressing PCs, high level of V3 receptors and GR, like bronchial carcinoids, it might be called ectopic corticotroph syndrome. In contrast, when it is caused by aggressive, poorly differentiated tumors, with much lower expression of V3 receptor, like SCCL, it might be called aberrant ACTH secretion syndrome.

Carcinoid tumors have been reported in a wide range of organs but most commonly involve the lungs, bronchi, and gastrointestinal tract. They arise from neuroendocrine cells and are characterized by positive reactions to markers of neuroendocrine tissue, including neuron specific enolase, synaptophysin, and chromogranin [11]. Carcinoid tumors are typically found to contain numerous membrane-bound neurosecretory granules composed of variety of hormones and biogenic amines. One of the best characterized is serotonin, subsequently metabolized to 5-hydroxy-indolacetic acid (5-HIAA), which is excreted in the urine. In addition to serotonin, carcinoid tumors have been found to secrete ACTH, histamine, dopamine, substance P, neurotensin, prostaglandins and kallikrein. The release of serotonin and other vasoactive substances is thought to cause carcinoid syndrome, which manifestations are episodic flushing, weezing, diarrhea, and eventual right-sided valvular heart disease. These tumors have been classified as either well-differentiated or poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. The term „pulmonary tumorlets“ describes multiple microscopic nests of neuroendocrine cells in the lungs [12]. Pulmonary carcinoids make up approximately 2 percents of primary lung tumors. The majority of these tumors are perihilar in location, and patients often presents with recurrent pneumonia, cough, hemoptysis, or chest pain. The carcinoid syndrome occurs in less than 5 percent of cases.

Ectopic secretion of ACTH from pulmonary carcinoid accounts for 1 percent of all cases of Cushing's syndrome. They are distinct clinical and pathologic entity, generally peripheral in location. Although they are usually typical by standard histologic criteria, they have much greater metastatic potential than hormonally quiescent typical carcinoids [13]. Surgical treatment therefore should be one proposed for more aggressive malignant tumors. In all cases of ACTH-dependent Cushing's syndrome with regular pituitary MRI and bilateral inferior petrosal sinus sampling, thin-section and spiral CT scanning of the chest should be routine diagnostic procedure [14]. We present thirty-one year old patient with typical pulmonary carcinoid with ACTH ectopic secretion consequently confirmed by histology.

Key words: Cushing's syndrome, ectopic ACTH syndrome, pulmonary carcinoid.

Zorana PENEZIĆ
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 13, 11000 Beograd
Tel: 011 361 63 17
E-mail: zpenezic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 1. 4. 2003. године.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЈА ИНДУКОВАНА ХЕПАРИНОМ ТИП II И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ПРИКАЗИ ДВА БОЛЕСНИКА

Небојша АНТОНИЈЕВИЋ¹, Милица СТАНОЈЕВИЋ¹, Јован ПЕРУНИЧИЋ¹,
Милан ЂОКИЋ², Данијела МИКОВИЋ², Мирјана КОВАЧ², Предраг МИЉИЋ³,
Рајко МИЛОШЕВИЋ³, Бранка ТЕРЗИЋ¹, Зорана ВАСИЉЕВИЋ¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд; 2. Институт за трансфузију крви Србије, Београд; 3. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Тромбоцитопенија индукована хепарином тип II (ХИТ тип II) је стечено хиперкоагулабилно стање и тешка, имунолошки посредована, компликација терапије хепарином. Манифестује се значајном тромбоцитопенијом, артеријским и венским тромбозама и променама на кожи. Нема апсолутно поузданог појединачног теста за дијагнозу ХИТ тип II, па се у дијагностици препоручује комбинација функционалних проба, као што су тест агрегације тромбоцита или тест ослобађања ¹⁴C серотонина, и серолошких испитивања, од којих се најчешће користи тест детекције антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4. У раду приказујемо два болесника са дијагностикованом ХИТ тип II. Код првог болесника, старог 57 година, са акутним инфарктом предњег зида миокарда и срчаном инсуфицијенцијом стадијума III и IV по Киллипу (Killip), понављаним вентрикуларним фибрилацијама и дијабетес мелитусом тип II, после седам дана инфузионе хепаринске терапије развиле су се тромбоцитопенија до $37 \times 10^9/l$ и типичне кожне промене. Дијагноза ХИТ тип II потврђена је тестом агрегације тромбоцита. Други болесник, стар 70 година, лечен је због антеросепталног инфаркта миокарда са реинфарктом инфериорног зида. Ток болести је компликован кардиогеним шоком и акутним блоком десне гране уз појаву тромбоцитопеније од $59 \times 10^9/l$ трећег дана терапије хепарином. Болесник је током првог инфаркта такође лечен хепарином. Честичним гел-имуногестом детектована су позитивна антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4. Примењено лечење код оба болесника било је неуспешно. Као неопходна мера налаже се хитно прекидање терапије хепарином. Контраиндиковани су нискофракционирани хепарини због укрштене резистенције, као и профилактичке трансфузије тромбоцита. Саветује се примена алтернативних антикоагулантних антитромбинских лекова, као што су лепирудин и аргатробан. Такође, могу се користити данапароид-натријум, плазмаферезе у прва четири дана, антиромбоцитни лекови, аналози простаглицина, тромболитичка терапија и тромбектомија.

Кључне речи: хепарин, тромбоцитопенија, дијагностика, лечење.

УВОД

Много је новина у дијагностичком, а посебно терапијском приступу болесницима са тромбоцитопенијом индукованом хепарином тип II (ХИТ тип II). Добро је познато да постоје два типа тромбоцитопеније која је индуковане хепарином [1, 2]. Тип I је чешће инциденције (5-30%), неимунског порекла, јавља се раније од типа II, обично 2-7 дана од почетка, углавном интравенске, терапије хепарином у високим дозама [1]. Праћен је благом тромбоцитопенијом, ретко нижом од $100 \times 10^9/l$. Овај тип тромбоцитопеније није праћен клиничким манифестацијама [2, 3]. Број тромбоцита се нормализује кроз три-четири дана чак и ако се настави терапија хепарином [3].

Тромбоцитопенија индукована хепарином тип II је ређа (0,5-3%), тешка, имунолошки посредована компликација која настаје после 5-7 дана супкутане или интравенске терапије нефракционираним хепарином [1-4]. Може се јавити раније код болесника који су претходно лечени хепарином [2-5]. У патогенези доминира улога антитела на хепарин, од којих су најбоље проучена антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4, која се везују за FcγRIIA рецептор тромбоцита, доводећи до тромбоцитне активације, агрегације и синтезе тромбоцита из протромбина. Синтезу тромбина такође подстиче везивање хепаринских антитела за ендотелијални хепаран-сулфат и експресија ткивног фактора на површини ендотела [1]. ХИТ тип II карактерише тромбоцитопенија

средњег или тешког степена, мада се описује и код болесника са нормалним бројем тромбоцита [6]. Поред смањења претходно нормалног броја тромбоцита на ниво апсолутне тромбоцитопеније, дијагностички критеријум је и релативно смањење броја тромбоцита за 30-50% од почетног броја [1, 2, 5]. ХИТ тип II се клинички испољава тромбозама код 20-50% оболелих у периоду од наредних 30 дана [1, 2]. Углавном су присутне артеријске или венске тромбозе, дерматолошке манифестације у виду еритематозних промена, ишаране коже и кожних некроза [1, 2]. Ретко се описује настанак руменила, фебрилности, пролазне амнезије по давању хепарина, мезентеријалних и инфаркта у надбубрежним жлездама праћених шокним стањем [1, 2]. Код 5-10% ових болесника описује се пратећа појава дисеминоване интраваскуларне коагулације [1, 2].

Не постоје потпуно поуздани лабораторијски тестови за дијагнозу ХИТ тип II. Сензитивност високоспецифичног теста агрегације тромбоцита је око 36%, теста ослобађања ¹⁴C серотонина око 95%, имунолошких тестова као што су ELISA и честични гел-тест на комплекс хепарина и тромбоцитног фактора 4 око 85% [1, 7]. Због тога се саветује да референтне лабораторије раде паралелно функционална и серолошка испитивања [2]. Између осталог, уводе се нове класе серолошких проба, као што су антитела на комплекс хепарина и неутрофилног активирајућег пептида 2 и хепарина и интерлеукина 8, која су позитивна код 60% болесника са ХИТ тип II

код којих нису детектована антитела на хепарин-тромбоцитни фактор 4 (ХТФ 4) [1, 8, 9].

Последњих година уведене су значајне промене у терапији тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II. Због укрштене реактивности у 80-100% случајева, више се не примењује терапија нискомолекуларним хепаринима [1-3]. Поред прекида даље хепаринске терапије као прве, али апсолутно недовољне мере, неопходно је увести алтернативну – антикоагулантну терапију и превасходно лекове који делују на генезу тромбина. Лекови са доказаним антитромбинским дејством у ХИТ тип II су лепаиридин и аргатробан, као и бивалирудин, који се појавио у последње време [1-3, 10]. Данапароид-натријум – лек из групе хепароноида – има повољно клиничко дејство у преко 90% случајева, мада је код око 5% оболелих запажено погоршање тромбоцитопеније, а у *in vitro* тестовима нађена је укрштена реактивност са хепарином у 10-60% случајева [1-3]. Активација и агрегација тромбоцита такође имају важно место у патогенезној каскади, па се саветује употреба антиромбоцитних лекова, посебно ADP антагониста, али и дипиридамола и ацетилсалицине киселине. Примена плазмаферезе у прва четири дана показала се корисном, као и тромбектомија, тромболитичка терапија и аналози простагликина. Не саветују се профилактичке примене тромбоцита јер могу да подстакну развој тромбоза [1-3, 10].

МЕТОД РАДА

Параметри крвне слике анализирани су аутоматским бројачем крвних елемената. Размаз периферне крвне слике бојен методом Меј Гринвалд Гимза анализиран је на присуство схизоцита. Коагулациони параметри (фибриноген, протромбинско време, активирано парцијално тромбoplastинско време, D-димер, протеин C) испитивани су у лабораторији за аутоматску коагулацију.

Као серолошко испитивање за детекцију тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II користили смо хепарин-агрегациони тест (ХАТ) методом Лазаровског.

1. Узорак се припрема тако што се крв пацијента и здраве контроле греје у воденом купатилу на 37°C два сата, затим се центрифугира а серум одвоји. Добијени серум се потом стави у епрувету и греје на 56°C у току 30 минута, да би се осигурала инактивација тромбина. Овако припремљен серум чува се на -70°C.
2. Посебно се припреми PRP (пул-плазма добровољних давалаца) са провером агрегација.
3. Припрема се раствор хепарина у концентрацијама 10 j/ml, 1 j/ml, 100 j/ml. Тест се изводи у четири епрувете: а) 0,3 ml PRP + 0,2 ml контролног серума + физиолошки раствор; б) 0,3 ml PRP + 0,2 ml серума пацијента + физиолошки раствор; в) 0,3 ml PRP + 0,2 ml контролног серума + раствор хепарина; д) 0,3 ml PRP + 0,2 ml серума пацијента + раствор хепарина. Процедуре траје 30 минута, а агрегација у четвртој епрувети са сва три раствора хепарина представља позитиван ХАТ. Уколико се агрегација

јави у прве три епрувете, поступак треба поновити, користећи различите нормалне PRP или различит контролни серум.

Као имунолошки тест за детекцију ХТФ4 антитела користили смо ID ХТФ4 честични гел-имунотест фирме Diamed. Користи се микрометода уз употребу гел-картица, принципом аглутинационог теста. Извади се са 10 μ l плазме или серума испитиваног узорка и 50 μ l честица које су обележене комплексом ХТФ4. Инкубација траје пет минута на собној температури. Затим се центрифугира 10 минута у специјалној центрифуги за ID картице. Резултат је позитиван ако се на горњој површини гела или дуж колоне гела виде аглутинати, односно комплекс антигена и антитела. Резултат је негативан ако се честице индикатори таложе на дну цевчице у којој је гел [11].

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 57 година лечен је пет дана у регионалној здравственој установи због акутног инфаркта предњег зида миокарда са срчаном инсуфицијенцијом стадијума III и IV по Килипу и фибрилацијом преткомора. Лечен је инфузионом терапијом хепарином од 25.000 iј дневно. После погоршања општег стања, кардиопулмоналног ареста и реанимације, преведен је у нашу установу. Приликом пријема имао је симптоме и знаке конгестивне срчане инсуфицијенције са инспираторним пукотима над око 50% плућних поља, тахикардију апсолуту, галопски ритам, јетру увећану за 3 cm испод ребарног лука у медиоклавикуларној линији. Као фактор ризика за коронарну болест наводи се дијабетес мелитус тип II. Отац болесника имао је инфаркт миокарда у 62. години. Електрокардиографски налаз показује атријалну фибрилацију са брзим вентрикуларним одговором, ожиљак предњег зида, QS од V1-V3, редукован r од V4-V6, замрзнуту ST елевацију у V1-V6. Ехокардиографским прегледом нађени су знаци глобалне срчане дилатације срчаних шупљина, и то ендјастолног дијаметра леве коморе (EDD) од 6,6 cm, ендјастолног дијаметра леве коморе (ESD) – 5,1 cm, десне коморе – 3 cm, леве преткоморе – 4,4 cm, акинезија септума апикалног сегмента предњег и латералног зида, уз снижену ејекциону фракцију од 25% и митралну регургитацију 2+ мускуларног порекла.

У лабораторијским анализама на пријему болесник је имао нормалан број тромбоцита, хипонатремију са нормокалијемом, нормалан D-димер, протеин C, фибриноген, активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и протромбинско време. У гасним анализама артеријске крви нађени су знаци парцијалне респираторне инсуфицијенције са хипоксемијом и смањеном сатурацијом кисеоником. Болесник је лечен инфузијама хепарина, које су примењиване истовремено са оралном антикоагулантном терапијом аценокумаролом, нитроглицерином, допамином, добутамином, дигоксином, кристалним инсулином, ацетилсалицином киселином и амиодароном. Током појаве вентрикуларне тахикардије и фибрилације укључиване су и инфузије

лидокаина. Петог дана хоспитализације у нашој установи, односно десетог дана од почетка лечења хепарином региструје се пад броја тромбоцита на $37 \times 10^9/l$. Истог дана запажена је појава макуларних сливених промена по кожи шака и стопала, а наредних дана појава хеморагијских некроза коже екстремитета и трупа (Слика 1). Региструје се пораст *D*-димера са $190 \mu g/l$ на $1184 \mu g/l$. У периферној крвној слици нису виђени схизоцити. Терапија хепарином се прекида, а примењују инфузије замрзнуте свеже плазме. Високоспецифични хепарин-агрегациони тест (ХАТ) био је позитиван, тј. агрегација се јавила у четвртој епрувети у којој је коришћен серум болесника и хепарин, а не у горепоменутих контролних епрувета са серумом здраве особе и/или физиолошким раствором уместо хепарина. Број тромбоцита се повећава на $58 \times 10^9/l$, али промене на кожи прогредирају, а опште стање болесника (кардиогени шок) погоршава, па се и поред реанимационих мера региструје леталан исход петог дана од настанка тромбоцитопеније.



СЛИКА 1. Хеморагијске кожне некрозе код болесника са тромбоцитопенијом индукованом хепарином тип II.

FIGURE 1. Skin necrosis in patient with heparin induced thrombocytopenia type II.

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 70 година хоспитализован је због клиничке и електрокардиографске слике инфаркта антеросепталног и реинфаркта дијафрагмалног зида миокарда, који је компликован блоком десне грање и кардиогеним шоком, инсуфицијенцијом миокарда класе IV по Килипу. Болесник је 18 година пре тога лечен хепарином услед акутног дијафрагмалног инфаркта миокарда. Број тромбоцита при пријему био је нормалан ($305 \times 10^9/l$), као и активирано парцијално тромбoplastинско време (*aPTT*), протромбинско време, *INR* и фибриноген. Лечен је фибринолитичком терапијом стрептокиназом, а потом интравенском инфузијом хепарина од 25.000 *ij* у току 24 часа, инфузијама допамина и ацетилсалицином. Нису забележени знаци реперфузије након примене стрептокиназе. Трећег дана хоспитализације регистрован је настанак тромбоцитопеније ($59 \times 10^9/l$). Коагулационе анализе су биле нормалне. *ID* ХТФ4 честични гел-имунотест био

је позитиван (на горњој површини и дуж колоне гела виђени су аглутинасти, тј. комплекс антигена и антитела), па је постављена дијагноза тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II. Одмах је прекинута хепаринска инфузија, а преписани доступни лекови, мале дозе ацетилсалицине киселине и тиклопидин. Број тромбоцита лако се повећао на $75 \times 10^9/l$. Међутим, кардиогени шок се продубљује, па се и поред примењених терапијских мера другог дана региструје летални исход.

С обзиром на то да је код оба болесника летални исход брзо уследио, покушај набавке антитромбинских лекова (лепирудина, аргатробана, па ни данапароид-натријума) због кратког временског рока није реализован.

ДИСКУСИЈА

Тромбоцитопенија индукована хепарином тип II код оба болесника потврђена је одговарајућим тестовима, и то: код првог болесника високоспецифичним хепарин-агрегационим тестом, а код другог болесника *ID* ХТФ4 честичним гел-имунотестом. Додатним испитивањем (бојењем размаза периферне крви, изостанком пада фибриногена и мониторингом стандардних коагулационих параметара) искључена је дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК), иако појава дисеминоване коагулације не искључује дијагнозу ХИТ тип II. Описано је да се код 5-10% болесника са ХИТ тип II региструје појава ДИК [1]. Искључени су и други дијагностичко диференцијални облици тромбоцитопеније. Неупоредиво мања могућност настанка тромбоцитопеније, услед примене других кардиолошких лекова, наводи се као први разлог. На пример, док је инциденција настанка најпознатије тромбоцитопеније изазване лековима – тромбоцитопеније на кинидин – око 1:100.00, инциденција тромбоцитопеније индуковане хепарином тип II износи најмање око 1:100. Као други разлог узима се податак да се тромбоцитопеније изазване лековима а различите од ХИТ тип II испољавају крвављењем, док се ХИТ тип II превасходно манифестује тромбозама. Трећи, али не и последњи, разлог који иде у прилог нашим тврдњама јесу специфични лабораторијски тестови којима смо потврдили ХИТ тип II [2].

У последње време улажу се велики напори да се побољшају методе детекције ХИТ тип II. Истичемо предност брзог честичног гел-имунотеста, који је коришћен да би се потврдила дијагноза код нашег другог болесника. Помоћу овог теста долази се до дијагнозе за свега 15-20 минута. *ID* ХТФ4 тест је бржи од *ELISA* теста на ХТФ4, а неупоредиво бржи од временски приметног хепарин-агрегационог теста. Сензитивност *ID* ХТФ4 теста је истоветна *ELISA* тесту и износи око 85%. Имајући у виду природу овог обољења, брза потврда дијагнозе је од примарног значаја јер омогућава адекватну примену терапијских мера, као и спречавање компликација које су најчешће у првим данима од настанка ХИТ тип II [2, 11]. Сензитивност имунолошких тестова је око 85%, тако да се лажно негативан налаз може очекивати

код око 15% болесника са ХИТ тип II уколико се не примењују и други тестови. Због тога је понекада потребно, истовремено са имунолошким тестовима, обавити и функционалне пробе, као што су хепарин-агрегациони тест или тест ослобађања ^{14}C серотонина [1, 8, 9].

Код првог болесника настанак ХИТ тип II био је праћен типичним променама на кожи, које су, саме по себи, указивале на исправну дијагнозу.

У оба приказана случаја у питању су били прогностички неповољни облици инфаркта миокарда са високим стадијумима срчане инсуфицијенције, који су код првог болесника праћени и секундарним вен-трикуларним фибрилацијама [12, 13]. Повећање првобитно нормалног D-димера при настанку тромбозитопеније поткрепљује претпоставку да је код првог болесника у питању био активни облик ХИТ тип II. Активност тромботских процеса утврђује се на основу степена повишења тромбин-антитромбин комплекса, који су директни маркери генезе тромбина. Међутим, ова анализа се не ради у нашој лабораторији. D-димер, као индикатор деградације фибринске мреже и фибринолизе, добро је познат маркер активисане хемостазе, а индиректно и активности ХИТ тип II [1], али и ДИК.

Нове смернице за лечење ХИТ тип II дефинишу и место примене оралних антикоагуланса. Они се не препоручују у лечењу активног облика ХИТ тип II с обзиром на могућност прогресије у венску гангрену екстремитета (нарочито код болесника са тромбозом дубоких вена), као и на могућност погоршања актуелног тромботског процеса. Лабораторијски налази који сугеришу настанак овог ретког синдрома су *INR* виши од 4, низак протеин C, уз перзистирање високих тромбин-антитромбин комплекса [1-3]. И овај приказ поткрепљује тезу да орални антикоагуланси нису лекови избора за лечење активног ХИТ тип II, те да је неопходно применити препоручене антитромбинске лекове нове генерације. Увођење оралних антикоагуланса саветује се код болесника после примене наведених антитромбинских лекова, а у пракси након нормализације броја тромбоцита – по мишљењу неких, када је њихов број већи од $100 \times 10^9/l$ [3].

У циљу превенције настанка ХИТ тип II неопходно је скратити време примене хепарина и на време ускладити истовремено давање хепарина и оралних антикоагуланса. Најновије препоруке за лечење акутног инфаркта миокарда кажу да се већ после 48 сати давања инфузије хепарина може извршити увођење оралних антикоагулантних лекова [14]. Такође, препоруке за лечење плућних емболија саветују увођење оралних антикоагулантних лекова већ првог или другог дана хепаринске терапије, коју треба наставити још четири-пет дана док *INR* не буде у терапијском опсегу током два узастопна дана [15]. Инциденција ХИТ тип II је мала при примени нискомолекуларних хепарина [2]. Међутим, садашње препоруке су да се код болесника са високим ризиком – у какве се убрајају и наша два болесника (велики инфаркт предњег зида праћен срчаном инсуфицијенцијом код оба болесника и флaтер преткомора код првог) – примене интравенски облици нефракционираног хепарина [12-14].

ЗАКЉУЧАК

С обзиром на могућу учесталост и компликације које угрожавају живот, појави ХИТ тип II мора се посветити већа пажња у клиничком раду, нарочито у светлу нових истраживања, која наглашавају могућност интеракције различитих системских тромбофилних фактора и локалних тромбогенних чинилаца (у које се убраја све чешћа употреба централних венских катетера, који оштећују крвни суд на месту имплантације, па самим тим и перципирају настанак, досад ретко у пракси дијагностикованих, тромбоза дубоких вена горњих екстремитета) [16-18]. Дијагнозу ХИТ тип II је тешко са сигурношћу утврдити јер она захтева специјализоване тестове, који нису довољно специфични и сензитивни. Због тога се комбинују функционални и серолошки тестови. Међутим, и пажљиво клиничко посматрање, као и појава типичних промена на кожи, што је био случај код једног нашег болесника, уз свакодневно праћење броја тромбоцита (нарочито у периоду када се може очекивати појава тромбоцитопеније или када је број тромбоцита нижи од $100 \times 10^9/l$), могу указати на појаву ХИТ тип II, чиме би се применила адекватна терапија.

Требало би имати на уму превенцију ове тешке компликације тако што ће терапија хепарином бити одмерена, сходно јасним индикацијама, и примењена у што краћим интервалима, према препорукама. Уколико постоје одређене индикације, превенција настанка ХИТ тип II може се спроводити применом нискомолекуларних хепарина уместо нефракционираних, чију примену препоруке и даље сматрају нужном, нарочито у случају високоризичних стања. Нискомолекуларни хепарини, истина ређе, изазивају ХИТ тип II, али се не могу прихватити као опција за лечење ове болести услед појаве укрштене реактивности са стандардним облицима нефракционираних хепарина [1-3, 17, 18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. In Hofman R. Hematology, Basic Principles and Practice. Churchill Livingstone, New York; 2000: 2143-54.
2. Warkentin TE. Recent advancements in the management of heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis Newsletter 1998; 1(1):1-12.
3. Greinacher A. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia. Thrombosis and Haemostasis 1999; 82(2):457-67.
4. Diamant DS. Lower extremity amputation secondary to heparin-associated thrombocytopenia with thrombosis. Arch Phys Med Rehabil 1996; 77:1090-2.
5. Arnolletti JP, Glen JR, Whitman GJR. Heparin induced thrombocytopenia in coronary by-pass surgery. Ann Thor Surg 1999; 68:576-8.
6. Hach-Wunderle V, Kainer K, Krug B, et al. Heparin associated thrombocytopenia despite normal platelet counts. Lancet 1994; 344:469-70.
7. Elliott LD, Lichtenberg R, Johnson, Lewis BE. Diagnosis and management of right atrial thrombus in heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome with transesophageal echocardiography and thrombolytic therapy. Am Heart J 1996; 131(6):1227-9.
8. Kunicki TJ. Heparin-associated thrombocytopenia. In: Colman WR. Hemostasis and thrombosis; Basic clinical principles and clinical practice. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001; 471-2.

9. Amiral J, Marfaing K, Wolf M, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin induced thrombocytopenia. *Blood* 1996; 88(2):410-6.
10. Barcelona R. Type II Heparin-induced thrombocytopenia: New treatment options. *Pharmacotherapy Update* 2001; 4(4):1-4.
11. O'Meyer A, Salama A, Pittet N, Schwind P. Rapid detection of heparin-induced thrombocytopenia with particle gel immunoassay (ID-HPF4). *Lancet* 1999; 354(9189):1525-6.
12. Vasiljević-Pokrajčić Z, Stefanović B. Akutni infarkt miokarda. U: *Kardiologija. D.P. za izdavačko trgovinsku delatnost*, Beograd 2000; 1146-58.
13. Antman A, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease*. 6th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001; 1114-1219.
14. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA Guideline for management of patients with acute myocardial infarction: Executive summary and recommendations: *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:96-104.
15. Torbitzki A, van Beek EJR, Charbonnier B, et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2000; 21:1301-36.
16. Bithell TC. Heparin induced thrombocytopenia. In: Lee RG. *Wintrobe's Clinical hematology*. Lea Febiger, Philadelphia 1993; 1257-51.
17. Girolami B, Prandoni P, Stefani MP, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2003; 101:2955-9.
18. Hong AP, Cook DJ, Sigouin CS, et al. Central venous catheters and upper extremity deep vein thrombosis complicating immune heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2003; 101:3049-51.

HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA TYPE II AND MYOCARDIAL INFARCTION: TWO CASE REPORTS

Nebojša ANTONIJEVIĆ¹, Milica STANOJEVIĆ¹, Jovan PERUNICIC¹, Milan DJOKIC², Danijela MIKOVIC²,
Mirjana KOVAC², Predrag MILJIC³, Rajko MILOSEVIC³, Branka TERZIC¹, Zorana VASILJEVIC¹

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade;
3. Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) type II is an acquired thrombophilic state and life-threatening immune complication of a heparin treatment mainly clinically manifested by marked thrombocytopenia, frequently by arterial and venous thrombosis, and sometimes by skin changes. Functional assay as heparin aggregation test and ¹⁴C-serotonin release assays are used in diagnostics as well as antigen assays of which detection tests for heparin-platelet factor 4 antibodies are most frequently used. Considering the fact that there is no single reliable assays for HIT II detection available, sometimes it is necessary to combine both of the above-mentioned types of assays.

We present the case of a 57-year-old patient with an acute anterior myocardial infarction with cardiac insufficiency of III and IV degree according to Killip, recurrent ventricular fibrillation and diabetes mellitus type II developing thrombocytopenia to $37 \times 10^9/l$ accompanied with typical skin changes. The diagnosis was confirmed by the heparin aggregation test. The second patient aged 70 undergoing the treatment for antero-septal myocardial infarction and reinfarction of the inferior wall complicated by a cardiogenic shock and acute right bundle branch block devel-

oped thrombocytopenia $59 \times 10^9/l$ on the third day of the heparin therapy, with the remark that he had received a heparin therapy during the first infarction as well. Antibodies against heparin-platelet factor 4 were detected by particle gel ID-HPF4 immuno-assay. In both patients, the disease had a lethal outcome despite all then available therapeutic measures applied.

Further on we discuss advantages of certain types of tests, a therapy doctrine, need for urgent therapeutic measures, inclusive of the administration of antithrombins, avoidance of harmful procedures like low-molecular-weight heparins administration and prophylactic platelet transfusion as well as preventive measures.

Key words: heparin, thrombocytopenia, diagnosis, treatment.

Nebojša ANTONIJEVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 84 44 / lokal 2331

САМОУБИСТВА ЕЛЕКТРИЧНОМ СТРУЈОМ – ПРИКАЗИ ДВА СЛУЧАЈА

Слободан НИКОЛИЋ, Зоран МИХАИЛОВИЋ, Јелена МИЦИЋ

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

У форензичкој патологији у нашим условима самоубиства електричном струјом права су реткост. У решавању сваког оваквог случаја од важности су специфични или карактеристични локални налази на кожи (на месту уласка и изласка струје из тела), али и општи танатолошки налаз, те искључивање других узрока смрти обдукцијом. Дилему да ли је у питању самоубилачка, убилачка или задесна смрт решавају, пре свега, добар увиђај и преглед лица места. Приказујемо два случаја самоубиства електричном струјом. У првом случају у питању је био мушкарац, психијатријски болесник, стар 32 године, који се убио тако што је оголеле жице кабла обмотао око ручних зглобова, па је кабл укључио у струју. У другом случају у питању је била жена стара 46 година, жртва брачног насиља, која је напунила каду водом, ушла у њу, те у воду ставила укључен фен за сушење косе и усмртила се.

Кључне речи: електрокуција, самоубиство, аутопсија.

УВОД

Electrisatio, s. electrocutio, s. ictus electricus јесте смртно или несмртно повређивање електричном струјом и у форензичкој патологији убраја се у физичке повреде. Повређивање је најчешће задесно, а изузетно самоубилачко или убилачко [1-4]. Самоубиства електричном струјом најчешће се у литератури срећу у виду приказа случаја, а неретко су и биларна [5-7].

Тежина повреде изазване електричном струјом зависи од врсте струје (једносмерна или наизменична), њене јачине (ампеража), напона (волтажа), времена контакта и пута пролажења кроз тело, густине струје која пролази кроз органе, стања организма у моменту удара и отпора ткива [8].

Струја јачине од 10 mA може бити опасна [8]. Струја јачине од 15 до 17 mA изазива контракције мишића, а од 50 mA парализу респираторног система. Вентрикуларна фибрилација се јавља ако је јачина струје између 75 и 100 mA [3]. Струја напона од 50 V ретко може да буде опасна [9]. Да би дошло до удара струјом напона од 120 V, особа мора да оствари контакт са струјним колом [3]. Удар струјом врло високог напона (далеководи) може да се деси и без директног контакта између тела и проводника [10]. Наизменична струја је четири пута опаснија од једносмерне струје истог напона. Ако је фреквенција велика, онда струја има само топлотни ефекат (Теслине струје) [2]. Најопасније су наизменичне струје фреквенције од 39 до 150 Hz [3]. Просечни отпор организма струји је 1500-2000 [2]. Отпор ткива зависи од његове природе: крв је, на пример, добар проводник. Отпор зависи и од површине контакта: 1 cm² коже има отпор од 50.000 , а 100 cm² око 500 [11]. Просечни отпор коже је неколико хиљада ома. Ако је кожа мокра, онда се отпор смањује на око 500 , а ако је орожала, сува и длакава, отпор се повећава и до 30.000 [2, 9]. Жуљевита, сува кожа може да има отпор и до милион ома [3]. Густина струје опада када она пролази кроз тело, јер се шири великим попречним пресеком [8]. Ако је напон струје 120 V, јачина око 120 mA, а отпор коже

око 1.000 , онда је за настајање фибрилације комора довољно да контакт проводника и тела траје око пет секунди. Свест се не губи одмах, већ око 10-15 секунди после контакта [3].

ПРИКАЗ ПРВОГ СЛУЧАЈА

Мушкарац, стар 32 године, незапослени зидар. Последњих година живео сам по становима које је изнајмљивао. Психијатријски болесник. Како га нико није видео неколико дана, брат и станодавац насилно су ушли у његов стан који се налазио у двооришној кући. У једном углу собе било је тело покојника, у седећем положају, опружених ногу, ослоњено десним боком на зид. Око ручних зглобова биле су вишеструко обмотане огољене жице слободног краја двожишног електричног кабла (дужине око 4 метра), на чијем је крају био утикач укључен у струју. У десној руци покојника налазио се нож којим је оголио жице (Слика 1). Покојник се жалио станодавцу да га „неко прати и да му не жели добро”. У стану није било знакова преметачине, који би могли да побуде сумњу на разбојништво.



СЛИКА 1. Самоубица у седећем положају у углу своје собе, поред утичнице, са ножем у руци и електричним каблом око зглобова ручја (снимљено при увиђају).

FIGURE 1. The suicide in sitting position in the corner of his room, besides the electrical outlet, with knife in his hand and electrical cable around his wrists (photographed during the scene investigation).

У току обдукције скинут је кабл са зглобова и установљени су електрични белези у виду циркуларних пруга, целим обимом зглобова, ширине неколико милиметара. Кожа је на тим местима била конзистенције хрскавице, врло чврста, угљенисаних и бедемастих ивица. Кожа левог хипотенара и десног тенара била је угљенисана целом површином, као и кожа подлактица непосредно уз електричне белеге. Друге повреде на кожи и на унутрашњим органима нису постојале. Обдукцијом су установљени танатолошки знаци асфиктичне смрти, почетна атеросклероза крвних судова и одсуство макроскопски видљивих морбозних промена на органима. Мртвачка укоченост била је добро изражена. Мртвачке мрље биле су скоро потпуно фиксиране. Хемијско-токсиколошким прегледом није установљено присуство алкохола у крви.

ПРИКАЗ ДРУГОГ СЛУЧАЈА

Жена, стара 46 година, запослена као службеник. Често се свађала са супругом, који ју је повремено тукао. С времена на време „патила од алергија“. Критичне вечери, после свађе са супругом, отишла је у купатило да опере косу. После извесног времена укућани су зачули њен врисак, те су развалили закључана врата од купатила. Покојница се, обучена у пиџаму, налазила у кади пуној воде. У води се налазио и фен за сушење косе, који је на супротном зиду био укључен у струју. По сопственој изјави, супруг је искључио фен, уклонио га и затим извадио тело из каде и пренео га у собу, на под.

Спољашњим прегледом тела уочени су мањи хематоми коже удова, различите старости, али ниједан свеж. На кожи леђа налазила се једна већа уздужна пругаста огуљотина (Слика 2). Спољашњим прегледом на кожи целог тела нису уочени електрични белези. Коса и кожа целог тела, као и пиџама били су још влажни. Мртвачка укоченост била је обично изражена. Обдукцијом су установљени знаци асфиксије и брзог умирања. На органима нису постојале морбозне промене. Хемијско-токсиколошким прегледом није установљено присуство алкохола у крви.



СЛИКА 2. Огуљотина на леђима, вероватно настала постмортално услед извлачења тела из каде (снимљено при увиђају).

FIGURE 2. Excoriation of the back, caused after death, during pulling the body up, from the bathtub (photographed during the scene investigation).

Полиција је извршила увиђај лица места, урадила сва потребна мерења и евидентирала све трагове од интереса за решавање случаја. Провером на лицу места криминалистички техничари су установили да су растојање од утикача до нивоа воде у кади (утикач је на супротном зиду од каде и у висини огледала), с једне стране, и дужина кабла фена, с друге, такви да је укључени фен заиста могао да се налази потопљен у воду. На веш-машини, поред каде, налазило се опроштајно писмо.

ДИСКУСИЈА

Струја која пролази кроз живи организам тражи најкраћи пут између улаза и излаза. У зависности од контакта између угроженог и извора струје, с једне, као и угроженог и земље, с друге стране, струја најчешће пролази кроз срце, трбух, груди или кроз мозак [12, 13]. Јаче струје изазивају контракције и грчеве мишића екстремитета, тако да жртва не може да се отргне из струјног кола, што продужава време експозиције струји [4, 13]. Најопасније је ако струја делује на срце у тзв. вулнерабилној фази – време између деполаризационе и почетка реполаризационе фазе [8]. Пролазећи кроз груди и трбух, струја изазива грч респираторне мускулатуре, што је праћено физичком асфиксијом [10, 14]. Уколико се на путу проласка струје нађе мозак, онда су узрок смрти парализа респираторног центра у možданом стаблу [8, 12], електротоплотни ефекат на možдано ткиво [3] или стимулација вагусних центара [1].

Само у 50% случајева постоји траг од струје на кожи, било на месту улаза струје у тело, било на излазу, а некада и на оба места [3]. Локални налаз на месту уласка струје може бити двојак: у виду тзв. електричног белега – *signum electricum*, или у виду опекотине. Први налаз је специфичан, а други карактеристичан [4]. Под дејством струје ћелије епидерме се поларизују, издужују у облику палисада, а у њему се формирају вакуоле због наглог загревања ткива и испаравања воде из њега [2, 3]. На месту контакта између коже и проводника развијају се Жолијева топлота или, пак, Волтин лук, који доводе до опекотина, све до угљенисаности [2, 11]. Управо овакав локални налаз постојао је у првом приказаном случају. Бледило око електричног белега због вазоспазма такође је патогномично [13]. Овај локални налаз на кожи може изостати ако је додирна површина између тела и извора струје велика (ако је особа у води, нпр. у кади) [1, 7], што је управо случај у нашем другом приказу.

Ређи су макроскопски налази на другим органима: инфаркти или руптуре солидних органа [15], или руптуре скелетних мишића и крварења у њима због форсираних контракција и спазма [12]. Микроскопски налаз на унутрашњим органима увек је карактеристичан: у ткиву мозга, на пример, фокалне хеморагије, хроматолиза пирамидних неурона, фрагментација аксона, раслојавање ткива коре; у артеријама уврнутост медије и дегенерација интима [12]; у мишићима: хиперконтракционе пруге, ундулација, фрагментација и некроза [16]; у бубрезима

миоглобична нефроза; у костима тзв. коштане перле – „топљење” сржи и формирање кристала киселих калцијум-фосфата [10].

Општи спољашњи и унутрашњи танатолошки налаз је неспецифичан: знаци тренутне или убрзане смрти и асфиксије. Ови танатолошки знаци постоје у оба приказана случаја. Мртвачка укоченост брже се јавља и дуже траје [3, 4, 9], као у нашем првом приказаном случају (овим се објашњава присуство ножа у руци).

ЗАКЉУЧАК

Закључак о узроку смрти у форензичком смислу даје се у сваком конкретном случају на основу локалног и општег специфичног или карактеристичног налаза, података о околностима случаја, као и искључивањем других узрока смрти [4, 12]. У дијагностици су важни преглед лица места и гардеробе (могућа оштећења струјом).

У приказаним случајевима убедљиви подаци о околностима умирања, специфичан локални налаз на кожи руку, у првом случају, те одсуство локалног налаза у другом, карактеристичан општи танатолошки налаз и искључење других узрока смрти обдукцијом у оба случаја упућивали су на то да је у питању насилна смрт, узрокована проласком електричне струје кроз тело. Сâм полицијски увиђај у оба случаја (на лицу места нису постојали знаци борбе), положај тела на лицу места (позиција кабла око руку и нож у руци којим су огољене жице у првом случају), одсуство других повреда (искључење борбе са могућим нападачем: ових повреда уопште нема у нашем првом приказаном случају; у другом приказаном случају хематоми су били нанесени више времена пре актуелног догађаја, а огуљотина на леђима највероватније је нанесена или приликом извлачења тела из каде, или вучењем тела по поду; у сваком случају, највероватније после смрти), други налаз установљен уви-

ђајем (опроштајна порука у другом случају), реконструкције догађаја на основу целокупног увиђаја и обдукције указују на то да је у оба случаја у питању била самоубилачка, а не задесна или убилачка смрт ударом електричном струјом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gordon I, Shapiro HA, Berson SD. Deaths from burns, exposure to high and low environmental temperatures, and electrical injuries. In: Gordon I, Shapiro HA, Berson SD, eds. *Forensic Medicine*. Edinburgh London Melbourne New York: Churchill-Livingstone; 1988: 144-8.
2. Zečević D. *Sudska medicina*. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1980.
3. DiMaio VJ, DiMaio D. *Forensic Pathology*. 2nd ed. London New York Washington: CRC Press; 2001.
4. Milovanović M. *Sudska medicina*. Zagreb, Beograd: Medicinska knjiga; 1988.
5. Marc B, Baudry F, Douceron H et al. Suicide by electrocution with low - voltage current. *J Forensic Sci* 2002; 45(1):216-22.
6. Fernando R, Liyanage S. Suicide by electrocution. *Med Sci Law* 1990; 30(3):219-20.
7. Lawrence R, Spitz W, Taff M. Suicidal electrocution in a bathtub. *Am J Forensic Med Pathol* 1985; 6(3):276-8.
8. Tadžer I. *Opšta patološka fiziologija*. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga; 1986.
9. Parikh CK. *Textbook of medical jurisprudence and toxicology*. Bombay: Medical Publications; 1979.
10. Somogyi E, Tedeschi GL. *Forensic medicine*, Vol. I. W. B. Philadelphia London Toronto: Saunders Company; 1997.
11. Hansen G. *Gerichtliche Medicin*. Leipzig: VEB Georg Thieme; 1957.
12. Spitz WU, Fisher SR. *Medicolegal investigation of death*. Springfield: Thomas; 1991.
13. Knight B. *Forensic pathology*. London Sydney Auchland: Arnold; 1996.
14. Sodeman WA. *Patološka fiziologija – mehanizmi oboljenja*. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga; 1959.
15. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Pathologic basis of disease*. 5th ed. Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo: Saunders Company; 1994.
16. Anders S, Matschke J, Tsokos M. Internal current mark in a case of suicide by electrocution. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22 (4): 370-3.

SUICIDAL DEATH CAUSED BY ELECTROCUTION – TWO CASE REPORTS

Slobodan NIKOLIC, Zoran MIHAILOVIC, Jelena MICIC

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

Suicides by electrocution are extremely rare in our country. In these cases, specific or characteristic external lesions caused through contact with conductors at the sites of entry and exit of the current, as well as general autopsy findings, and excluding the other possible causes of death, are important to elucidate them. Dilemma if death was suicidal, homicidal or accidental in manner, could be solved through good police investigation, and properly explained circumstantial events. Herein, we reported two cases of suicidal deaths, caused by electrocution. In the first case, it was a male, age of 32, who wrapped the electrical cord around his fists, and killed himself by plugging it in. In second case, it was a female, age of 46,

abused by her husband, who committed suicide by putting the switched hear-dryer into the water in bathtub.

Key words: electrocution, suicide, autopsy.

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

* Рукопис је достављен Уредништву 17. 7. 2003. године.

IgA НЕФРОПАТИЈА

Гордана БАСТА-ЈОВАНОВИЋ

Институт за патологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

IgA нефропатија је гломеруларно обољење које је први пут описао Бергер 1968. године и које је по њему добило име *Morbus Berger*. Основна карактеристика обољења је присуство IgA доминантних или кодоминантних имуноглобулинских депозита у мезангијуму гломерула које се открива имуноморфолошки. Обољење се клинички испољава као хематурија која може бити макроскопски или микроскопски изолована или удружена са протеинуријом, која може достићи и нефротске вредности. У неким случајевима болест се може испољити и као нефротски синдром. У 10% случајева болест се јавља од почетка као бубрежна инсуфицијенција. Коришћењем светлосног микроскопа може се уочити читав спектар промена, тако да је на основу изражености промена предложена класификација обољења у пет група. Промене на гломерулима су пролиферативног карактера и налазе се фокално или дифузно. У многим случајевима у измењеним гломерулима развијају се полумесеци. Посматрањем помоћу електронског микроскопа, у мезангијуму се могу уочити груби већи електронски густо имуни депозити, који се некада могу наћи и субендотелно.

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

IgA нефропатију би можда најбоље било дефинисати као гломеруларно обољење које се карактерише IgA доминантним или кодоминантним мезангијумским депозитима имуноглобулина. Ово обољење први је описао Бергер (*Berger*) [1, 2], те се по њему још зове и *Morbus Berger*.

IgA нефропатија може да се јави као примарна гломеруларна (идиопатска) болест, као компонента Хенох-Шенлајнове (*Henoch-Schönlein*) пурпуре, секундарно у склопу болести јетре (нарочито у случајевима алкохолне цирозе), као и у склопу читавог низа болести, као што су: анкилозирајући спондилитис, псоријаза, Рајтерова болест, увеитис, ентеритис (нарочито се често развија у инфекцији *Yersinia enterocolitica*), запаљење дебелог црева, целијачна болест, херпетички дерматитис и *HIV* инфекција [3-7].

Према мишљењу многих истраживача, IgA нефропатија је најчешћа форма примарног гломерулонефритиса у свету [3, 4]. У Европи се дијагноза IgA нефропатије поставља у 15-20% случајева свих нативних биопсија. Проценат учесталости у Сједињеним Америчким Државама је нешто мањи (5-10%), док је знатно виши у Азији и износи 40% [8, 9]. Просечна старост оболелих од IgA нефропатије је 37 година (од пет до 86 година). Испитивања су показала да мушкарци два пута чешће оболевају него жене.

Клинички се IgA нефропатија испољава на различите начине. Према грубој процени Џенета (*Jennett*) [4], у 40% случајева први симптом болести је макрохематурија (чешће код деце), у 40% асимптоматска хематурија, у 10% нефротски синдром и такође у 10% случајева бубрежна инсуфицијенција. Најчешће се, међутим, болест испољава микроскопском хематуријом и протеинуријом. Хипертензија се јавља на почетку код малог броја оболелих, али са напредавањем болести постаје учесталија. Као један од симптома IgA нефропатије може се јавити и абдоминални бол, који се много чешће јавља у склопу Хенох-Шенлајнове пурпуре.

Најшире је прихваћена хипотеза да IgA нефропатија настаје на следећи начин: изложеност мукозне

дејству антигена резултира стварањем генерације нефритогених IgA антитела, која у циркулацији са антигенима формирају имунске комплексе који се таложе у гломерулима, узрокујући запаљенску реакцију. Иначе, IgA је главни имуноглобулин који секретује мукоза и који се у малим концентрацијама – најчешће у мономерском облику – нормално налази у серуму здравих особа, док је код болесника са IgA нефропатијом повишен. Данас су направљени и експериментални модели код којих се IgA гломеруларни депозити стварају као последица претходног излагања животиња ентеричним антигенима. Међутим, код ових животиња се не развија запаљење гломерула, нити настаје гломеруларна дисфункција. Ако би ова хипотеза била тачна, IgA нефропатија би могла бити резултат поремећаја на било којем нивоу у ланцу догађања ако постоји: 1. изражена изложеност мукозе антигенима; 2. изражена пропустљивост мукозе за антигене; 3. нерегулисан одговор антитела на изложеност мукозним антигенима; 4. смањен клиренс циркулишућих IgA комплекса; 5. појачано депоновање имунских комплекса у мезангијуму услед структурних абнормалности IgA (на пример, абнормална гликозилација) или компоненти комплемента. Код многих болесника са IgA нефропатијом могу се наћи један или више поменутих фактора. Међутим, до данас нема поузданих доказа да IgA циркулишући имунски комплекси који настају као последица мукозног имунског одговора изазивају IgA нефропатију, мада нема ни доказа којима би се негирала њихова улога. У расветљавању патогенезе IgA нефропатије постоје и многе друге хипотезе. Болесници са IgA нефропатијом у циркулацији имају повишен ниво IgA, и то првенствено IgA1. У гломеруларним IgA депозитима такође преобладава IgA1. IgA настао из мукозе је преобладавајуће IgA2, док је IgA који настаје на другим лимфоидним местима преобладавајуће IgA1. Управо су се због оваквих сазнања јавиле хипотезе по којима нефритогени IgA настаје пре као резултат системског имунског одговора, него као одговор мукозне

сензибилизације. Ово, наравно, не искључује улазак, тј. продор антигена кроз мукозну површину.

Треба свакако узети у обзир и могућност да се имунски комплекси, уместо да се таложе из циркулације, могу формирати и *in situ*. IgA би се могао везивати за неке антигене који су донети и усађени у мезангијуму или за сопствене мезангијумске аутоантигене [10, 11]. Поред тога, постоји и тумачење да IgA антитета реагују са антигенима мезангијумских ћелија, што покреће алтернативни пут активације комплемента и резултира гломеруларним запаљењем.

У дијагностици IgA нефропатије од значаја је интеракција лекара клиничара, који болесника детаљно (клинички, односно лабораторијски) испита, и патолога, који на основу светлосномикроскопске, имунофлуоресцентне и често електронскомикроскопске анализе промена поставља дијагнозу [12].

Sine qua non за IgA нефропатију је доминантни или кодоминантни имунофлуоресцентни (ИФ) налаз IgA у мезангијуму гломерула. У мањем броју случајева може се наћи позитиван ИФ и дуж капиларних зидова. У литератури су описани и ретки случајеви преклапања или удружености IgA нефропатије са мембранозним гломерулонефритисом [13]. У таквим случајевима, поред налаза мезангијумских IgA депозита, описани су и гранулирани IgA депозити дуж GBM. Требало би напоменути да је у свим случајевима најинтензивнији налаз IgA. У великом проценту може бити позитиван и IgG, али је у већини случајева његов интензитет слабији у односу на IgA. У неким случајевима налази се позитиван и IgM, али је и његов интензитет знатно слабији у односу на IgA. Поред поменутих имуноглобулина, код IgA нефропатије често се могу наћи и позитивна C3 компонента комплемента, λ и – додуше, нешто ређе – κ лаки ланци и веома ретко C1q компонента комплемента.

Налаз учињен помоћу светлосног микроскопа, када је у питању IgA нефропатија, веома се разликује од случаја до случаја. Практично говорећи, увек се налази слика пролиферативног гломерулонефритиса. Некада су промене веома дискретне и гломерули изгледају непромењени. У одмаклијим фазама или у случајевима са израженијим симптомима налазе се промене које одговарају фокалном или дифузно пролиферативном гломерулонефритису. У многим случајевима могу се видети полумесечасте формације, а у ретким болест може попримити изглед рапидно пролиферативног гломерулонефритиса, код кога се на више од 70% гломерула налазе полумесеци. IgA се ретко може наћи у облику хроничног склерозирајућег гломерулонефритиса. Коментаришући светлосномикроскопски налаз у случајевима IgA нефропатије, мора се истаћи да промене на гломерулима увек прате изражене тубулоинтерстицијумске промене. Наше је искуство да су оне у многим случајевима чак израженије него што би се на основу гломеруларних промена очекивало. Промене на каналићима су углавном атрофија епитела, задебљање тубулске базалне мембране и проширење лумена. Интерстицијум је у почетку проширен, али проширење и едем интерстицијума веома брзо прогредирају у фиброзу. У интерстицијуму се у готово

свим случајевима налазе дискретни дифузни мононуклеарни лимфоцитни и моноцитни инфилтрати, који понекад могу бити и веома изражени.

Много је покушаја да се на основу морфолошких промена сачини ваљана класификација, тј. категоризација IgA нефропатије. Данас је најшире прихваћен систем који је предложио Хас (Hass) [14], по коме се, на основу хистолошких промена, IgA дели на пет група (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Морфолошка класификација IgA нефропатије.

I	Фокални мезангиопролиферативни IgA
II	Фокални пролиферативни IgA
III	Фокално склерозирајући IgA
IV	Дифузни пролиферативни IgA
V	Хронични склерозирајући IgA

Посматрајући помоћу електронског микроскопа, у случајевима IgA нефропатије налазе се електронски густе имунске депозите, који се откривају и испитивањем помоћу имунофлуоресценције. Коришћењем електронског микроскопа уочава се да су ови депозити крупни, најчешће се налазе и највише их има у мезангијуму. У многим случајевима имунски депозити се могу наћи и набијени субендотелно у мезангијуму. У случајевима са прогресивнијим током депозити се могу наћи и у зидовима капилара, мада, према мишљењу многих аутора, овакав налаз није од прогностичког значаја.

Раније мишљење да IgA нефропатија има у највећем броју случајева добру прогнозу клиничко искуство је, нажалост, оповргло. Десетогодишње преживљавање је око 80%. Код око 30% оболелих болест прогредира и завршава се хроничном бубрежном инсуфицијенцијом (последњи стадијум). По правилу, ризик да се развије последњи стадијум бубрежне болести сваке наредне године се повећава за 1%. Фактори који указују на лошију прогнозу су: године позног животног доба (старији болесници), израженија бубрежна инсуфицијенција, масивнија протеинурија, израженија и теже контролисана хипертензија, морфолошки налаз више гломеруларних, тубулоинтерстицијумских и васкуларних ожиљака и више од 50% полумесеца. Према нашим искуствима, случајеви који се клинички јаве као нефротски синдром, а хистолошки се карактеришу јачим проширењем интерстицијума, у коме се налазе израженији инфилтрати, најчешће попримају прогресивнији ток.

ЛИТЕРАТУРА

- Berger J, Hinglais N. Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. J Urol 1968, 74:694-95.
- Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. Transplan Proc 1969, 1:939-44.
- Jennette JC, Ferguson AL, Moore MA, Freeman DG. IgA nephropathy associated with seronegative spondyloarthropathies. Arthritis Rheum 1982, 25:144-49.
- Jennette JC, Wall SD. The clinical and pathologic heterogeneity of IgA nephropathy. Kidney 1983, 16:17-23.
- Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schoenlein nephritis. Pediatr Nephrol 1995, 9:6-10.

6. Gallo JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995, 47:377-87.
7. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS. Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 1985, 28:944-50.
8. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994, 73:79-102.
9. Melig-Smith S, Tung KSK. Incidence of IgA-related nephritides in American Indians in New Mexico. *Hum Pathol* 1985, 16:181-84.
10. Basta G. Diferencijalna dijagnoza optičkomikroskopske, imunomorfološke i elektronskomikroskopske slike glomerulonefritisa sa optičkomikroskopski neizraženim glomerularnim promenama. Magistarski rad, 1978. Medicinski fakultet, Beograd.
11. Basta G, Sindić M, Oklobdija M. IgA nefritis. Sastanak Sekcije za patologiju SLD 13. marta 1980.
12. Basta G, Sindić M, Zamurović D, Bacetić D. Dijagnostičke poteškoće u morfološkoj dijagnozi glomerulonefritisa sa slabo izraženim glomerularnim promenama. Zbornik radova IX Intersekcijuskog sastanka patologa Jugoslavije, Titograd, Budva 1978. 139-141.
13. Jennette JC, Newman WJ, Diaz-Buxo JA. Overlapping IgA and membranous nephropathy. *Am J Clin Pathol* 1987, 88:74-78.
14. Hass M. Histologic Subclassification of IgA Nephropathy: A clinico-pathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997, 29:829-842.

IgA NEPHROPATHY

Gordana BASTA-JOVANOVIĆ

Institute of Pathology, University School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

IgA nephropathy is glomerular disease first described in 1968 by Berger, named after him Morbus Berger. The disease is characterized by the presence of IgA dominant or codominant imunoglobuline deposits in glomerular mesangium which can be demonstrated by immunofluorescence. Clinical manifestations of IgA nephropathy in the majority of cases is hematuria which can be macro or mikroskopski, isolated or combined with proteinuria which can be of nephrotic range. In some cases nephrotic syndrome can be the first clinical presentatio. In 10% renal insuficiency can be present at the onset of the disease. By light microscopy IgA can manifest any of the histologic phenotypes of immune complex mediated proliferative glomerulonephritis. According to light microscopy findings a classification system have been used to categorize the histologic patterns of IgA nephropathy. Glomerular changes in IgA nephropathy are proliferative and can be focal or diffuse accompanied by crescentic formation in many cases. Immune deposits seen by electron microscopy appear as electron dense deposits most numerous in mesangium.

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

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

ЗНАЧАЈ МИКРОБИОЛОШКОГ ИСПИТИВАЊА ВАГИНАЛНОГ СЕКРЕТА У РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДУ

Валентина АРСИЋ-АРСЕНИЈЕВИЋ, Ивана РАДОЊИЋ, Вера МИЈАЧ, Ивана ЋИРКОВИЋ

Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Вагиналне инфекције у репродуктивном периоду жена су честе и, мада не угрожавају живот, значајно могу да утичу на њихово нормално функционисање. Такође, могу да утичу и на фертилност жена, као и на ток и исход трудноће због могућности инфекције новорођенчета током проласка кроз порођајни канал инфициране мајке. Бактеријска вагиноза се статистички значајно чешће налази код пацијенткиња са преканцерозним променама на грлићу материце или са карциномом цервикса, у поређењу са женама са непромењеним грлићем, а може да узрокује и знатно чешћу појаву постоперационог пелвичног целулитиса након хистеректомије. С друге стране, присуство *S. agalactiae* у вагиналном секрету може бити значајан узрочник веома озбиљних и по живот опасних инфекција новорођенчета, као што су менингитис, пнеумонија и сепса. За протозоу *T. vaginalis* доказано је да може да утиче на смањење плодности, а у току трудноће може да оштети овојнице плода, доведе до њиховог превременог прскања и узрокује превремени порођај, а постоји и повећан ризик од настанка карцинома грлића материце. У репродуктивном периоду жена, а нарочито уколико постоје одређени фактори ризика као што су хормонска терапија, дијабетес мелитус тип 1 и употреба антибиотика широког спектра, честе су гљивичне инфекције узроковане гљивама рода *Candida*. Оне, осим што доводе до нелагодности као што су појачан свраб и секрет, често представљају дијагностички и терапијски проблем. Због тога се препоручује редовна микробиолошка контрола жена у репродуктивном периоду на присуство бактерија, узрочника бактеријске вагинозе, гљива и трихомонаса. Тек уколико су ови налази негативни, спроводе се даља микробиолошка испитивања, која су компликованија, дуже трају и знатно су скупља, као што су испитивања на хламидије, микоплазме и неке вирусе који могу узроковати вагиналне инфекције код жена у репродуктивном периоду.

Кључне речи: репродуктивни период, бактеријска вагиноза, *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, лабораторијска дијагноза.

Код жена у репродуктивном периоду честе су вагиналне инфекције, а већина њих се карактерише обилним вагиналним секретом непријатног мириса. Значај ових инфекција је утолико већи што оне могу да утичу на фертилност, као и на ток и исход трудноће, у којој постоји могућност инфекције новорођенчета током проласка кроз порођајни канал инфициране мајке. Одређен вид заштите жене у овом периоду пружа нормална вагинална флора (НВФ). Она је у репродуктивном периоду обично веома хетерогена. НВФ чине бројни аеробни и факултативно анаеробни микроорганизми, као и више врста стриктно анаеробних бактерија. У НВФ већине жена доминирају Грам позитивни факултативно анаеробни лактобацили. Такође су присутни: дифтероиди, коагулаза негативни стафилокок, алфа хемолитичке стрептококе, *Gardnerella vaginalis*, гениталне микоплазме, гљиве, а пролазно се могу изоловати и ентерококе, *E. coli*, као и друге бактерије цревне флоре. Од анаеробних врста бактерија налазе се: *Peptostreptococcus sp.*, *Peptococcus sp.*, *Prevotella sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Veillonella sp.*, *Bacteroides sp.*, а ређе *Fusobacterium sp.*, *Bifidobacterium sp.* и *Clostridium sp.* У саставу нормалне флоре однос анаеробних и аеробних микроорганизама је 10:1 [1-3].

У репродуктивном периоду највећи значај у колонизацији вагине лактобацилима и гљивама имају естрогени. У пубертету они доводе до пролиферације епитела и повећања количине гликогена у епителним ћелијама, што представља извор глукозе за лактобациле и гљиве присутне у вагини. Естрогени узрокују повећање вагиналне колонизације и другим бактеријама, као што су микоплазме, *Prevotella sp.* и др. Варијације у саставу вагиналне флоре под

дејством хормона присутне су и током менструалног циклуса. Поред полних хормона, и други фактори утичу на састав вагиналне флоре: сексуална активност, врста контрацепције, вагинално испирање, терапија антибиотикима или другим лековима, као и имунски статус жене [1, 2].

Поремећаји састава вагиналне флоре у репродуктивном периоду су чести и манифестују се као бактеријска вагиноза, кандидоза и трихомонијаза [3].

Бактеријска вагиноза (БВ) представља поремећај у саставу НВФ у смислу смањења броја лактобацила а преминације анаеробних бактерија *G. vaginalis* и *Mobiluncus spp.* БВ се не сматра озбиљним обољењем. Не сматра се ни класичном инфекцијом због одсуства знакова инфламације. Још постоје контроверзе око тога да ли је треба означити као измењено вагинално стање или можда као вагинални синдром [4, 5].

Оно у чему се слаже већина истраживача јесте да БВ представља промену микроекологије доњег гениталног тракта жене, тако да микроорганизми који су у репродуктивном периоду присутни у малом броју у вагини постају преобладајући у односу на лактобациле. Прва карактеристика која се уочава јесте да се у вагиналном секрету са БВ налази знатно повећан број како аеробних, тако и анаеробних бактерија. Код жена са нормалном вагиналном флором налази се углавном мање од 10⁷ бактерија по граму секрета. Код жена са БВ, по правилу, изолује се више од 1.011 бактерија по граму секрета, а уочава се 1.000 пута већа концентрација анаероба и 100 пута већа концентрација *G. vaginalis* [5]. Бактеријске врсте које се налазе у секрету код жена са БВ укључују анаеробне коке, различите врсте *Bacteroides* и *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.* и *Mycoplasma hominis* [6].

БВ може да протиче потпуно асимптоматски (код око 30% жена) или могу постојати симптоми у доњем гениталном тракту [7]. Најчешћи симптом је појачан вагинални секрет непријатног мириса. Секрет типичан за БВ је редак, хомоген, оскудне, осредње или обилне количине. Секрет показује тенденцију да адхерише за вагинални зид, углавном је обилан у поређењу са нормалним вагиналним секретом, али нешто мањи у односу на секрет који се јавља код трихомонијазе. Вредност *pH* вагиналног секрета је најчешће повећана (обично од 4,5 до 6,0) у односу на секрет код жена са НВФ [8]. Мирис вагиналног секрета код жена са БВ се описује као мирис који личи на мирис покварене рибе и последица је присуства различитих амина у њему (пре свега путресцина и кадаверина) [9]. Хиперимија и иритација вагиналне слузокоже присутне су код великог броја пацијенткиња, а већина симптома се појачава након сексуалног односа [10].

Бактеријска вагиноза је дуго третирана као бенигно стање. Међутим, откада су се у последњих десетак година интензивирала истраживања везана за БВ, овај синдром је почео да се доводи у везу са неколико озбиљних секвела. Најчешћа последица је физичка нелагодност, која је последица повећане количине вагиналног секрета [11]. Међутим, свака промена у екологији вагине одражава се и на стање грлића материце. Промењена микросредина вагине, која постоји код жена са БВ, олакшава усходно ширење бактерија и инфекцију грлића материце [12]. Са грлића материце бактерије се преко материчне шупљине могу проширити и на тубе и јавити као узрочници инфекције у горњем гениталном тракту. Ешенбах (*Eschenbach*) и сарадници [4] су документовали да постоји девет пута већи ризик за настанак запаљенске болести пелвичног региона код жена са БВ у односу на оне које је немају. Такође, неколико студија је указало на то да се БВ налази статистички значајно чешће код пацијенткиња са преканцерозним променама на грлићу материце или са карциномом цервикса, у поређењу са женама са непромењеним грлићем [13]. И постоперациони пелвични целулитис, после хистеректомије, почиње асцендентним ширењем бактерија из вагине и грлића. Тако је показано да су анаеробне бактерије чести узрочници пелвичног целулитиса и формирања апсцеса после хистеректомије и изоловане су код више од 95% ових пацијенткиња.

Прецизна дијагноза бактеријске вагинозе може да се постави Нугентовом (*Nugent*) методом [14], која подразумева директно микроскопско посматрање размаза вагиналног секрета обојеног по Граму. Резултати се изражавају коришћењем нумеричког система (од 1 до 10) за интерпретацију добијеног налаза.

У лечењу жена са БВ користи се метронидазол и, алтернативно, клиндамицин. Ефикасност метронидазола у терапији БВ последица је активности његових хидроксиметаболита према анаеробима и *G. vaginalis*. Међутим, и даље постоје контроверзе око дозе и дужине терапије. Углавном се користе метронидазол таблете од 400 *mg* два пута дневно током пет дана (у Енглеској) или 500 *mg* два пута дневно током пет до седам дана (у САД). Нажалост, БВ се

често поново јави и након свих видова лечења, без обзира на побољшање до кога долази одмах после примене антибиотика. Ефикасност терапије износи свега 70% [15].

Вагиналне инфекције могу да узрокују и неке друге бактерије. У репродуктивном периоду често је присутна инфекција изазвана бактеријом *Streptococcus agalactiae*, која припада групи Б стрептокока (ГБС). То је врста из рода *Streptococcus* и први пут је откривена као узрочник маститиса краве. Дуго се сматрало да ова бактерија није патогена за људе, већ да се само као сапрофит може наћи на њиховим мукозним мембранама. Међутим, тридесетих година 20. века ГБС је изолован као једини узрочник неколико случајева пуерпералне сепсе [16], чиме је потврђен његов патогени потенцијал за људе. Данас је познато да ГБС може колонизовати урогенитални тракт жена у репродуктивном периоду, а може се наћи и у усној дупљи и дигестивном тракту код оба пола.

Најзначајнији фактор вируленције ГБС је полисахаридна капсула, која је уједно и носилац типске специфичности. Поред антифагоцитне улоге, капсула омогућава и адхеренцију ове бактеријске врсте за циљне ћелије домаћина. Улогу адхезина има и липотеихоинска киселина, као и површни протеини *S. agalactiae* [17]. ГБС се преко ових структура везује за компоненте везивног ткива – фибронектин чврсте фазе, ламинин, као и цитокератин [18]. Ова врста стрептокока показује тропизам за епителне ћелије вагине, ректума, фаринкса и плућа, синтетичке хемолизин – цитоллизин, којим директно оштећује епителне ћелије, првенствено плућног паренхиме [19], продукује ензиме – хијалуронан лијазу, колагеназу, неураминидазу, што му омогућава разградњу везивног ткива и ширење [18], а има и способност инвазије епителних и ендотелних ћелија, у којима може перзистирати у вакуолама и цитоплазми [19].

ГБС се првенствено повезује са патолошким стањима у трудноћи, компликацијама приликом порођаја и тешким обољењима новорођенчади.

Према подацима из литературе [22], ГБС колонизује вагиналну слузницу код 5-25% негравидних жена. Као етиолошки узрочник вагинитиса јавља се у 5,4% до 26,3% случајева. Најчешће се изолује као самостални патогени агенс и његово присуство је углавном удружено са постојањем инфламаторног одговора и појавом вагиналног секрета. Изолује се ређе од *Candida spp.* и *G. vaginalis*, а чешће од *T. vaginalis* [22], и сматра се једним од могућих узрочника новог клиничког ентитета – аеробног вагинитиса [23]. Овај тип вагинитиса се карактерише појавом инфламације, жутог секрета и симптомима вагиналне диспареуније. Сматра се поремећајем вагиналне флоре који се, као и БВ, одликује одсуством лактобацила и ниском концентрацијом лактата у вагиналном секрету. Микроскопски се у препарату вагиналног бриса, код аеробног вагинитиса, уочавају и вагинални леукоцити, као и коке и крупни бацили, што га јасно разликује од БВ. Такође, у вагиналном секрету нема повећања сукцината, као код БВ. Поред ГБС, узрочницима аеробног вагинитиса сматрају се и бактерије *E. coli* и *S. aureus*, као и протозоа *T. vaginalis*

[23]. Фактори ризика који доприносе вагиналној колонизацији негравидних жена ГБС су: интраутерусна спирала, промискуитет, први део менструалног циклуса и старосно доба до 20. године [22].

Микробиолошка дијагноза инфекција изазваних ГБС поставља се култивисањем одговарајућег болесничког материјала (код аеробног вагинитиса – вагинални брис) на обogaћеним хранљивим подлогама. У циљу прецизније изолације и идентификације могу се користити и селективне подлоге, на којима се, међутим, не може проценити степен заступљености ГБС у односу на друге бактерије.

Осим метода стандардне култивације, развијени су и брзи тестови за директну идентификацију антигена ГБС у вагиналном брису. Ови тестови, међутим, не показују довољно висок степен осетљивости у односу на културу, те се не препоручују за рутински скрининг код негравидних жена. Као недовољно специфичан и осетљив за идентификацију ГБС у вагиналном брису, такође се одбацује и размаз цервикално-вагиналног бриса бојеног методом по Граму.

Одлуку о антибиотском третману негравидних жена у чијем се вагиналном брису изолује ГБС треба донети на основу клиничког налаза, субјективних тежина пацијенткиње, као и микробиолошког налаза (степен колонизације вагине *S. agalactiae*). Лек избора је пеницилин, као и његови деривати (ампицилин, амоксицилин). Код особа алергичних на пеницилин препоручује се употреба еритромицина и клиндамицина, али се, због развоја резистенције, треба руководити резултатима антибиограма.

У репродуктивном периоду жена честа инфекција је и трихомонијаза, коју изазива протозоа *Trichomonas vaginalis*. Трихомонијаза је космополитска сексуално преносива болест са широким распоном симптома – од асимптоматских инфекција до озбиљних запаљења гениталног тракта са обилном секрецијом [24]. Подаци Светске здравствене организације показују да се годишње забележи више од 170 милиона случајева трихомонијазе широм света [25].

Трофозоити *T. vaginalis* су величине 10-20 μm , крушкастог облика, а након адхеренције за вагиналне епителне ћелије попримају амебоидни облик. Како се ова флагелата појављује само у вегетативном облику, најчешћи начин преноса је директан, полним контактом, мада и тоалетна даска, интимно рубље, гинеколошки инструменти, купање у базенима и друго могу бити пут инфекције. Ово је могуће са обзиром на то да вегетативни облик може да преживи у капљицама вагиналног секрета на собној температури око 30 минута [26]. Површина паразита представља мозаик различитих адхезина и рецептора који омогућавају везивање за вагиналне епителне ћелије, као што су цистеин протеиназе (CPs), које су значајне у разградњи секреторних антитела присутних у вагиналном секрету [27], затим ламинин-везујућих протеина, као и рецептора за фибронектин, који се налази у базалној мембрани епитела и у серуму [28]. *T. vaginalis* инфицира сквамозни епител гениталног тракта. Време инкубације је од четири до 28 дана, а инфекција може да буде акутна, хронична или асимптоматска. Клиничку слику акутне трихомонијазе код жена карактерише кол-

питис са типичним пенушавим жуто-зеленим секретом непријатног мириса. Секреција и непријатан мирис се појачавају пре менструалног циклуса. Клиничку слику хроничне трихомонијазе карактеришу благи симптоми: могућ је пруритус и диспареунија, док је вагинални секрет оскудан и помешан са слузи. Према различитим истраживањима, од 25% до 50% инфицираних жена су асимптоматски носиоци [29].

У лабораторијској дијагностици трихомонијазе најчешће се користе клинички узорци као што су вагинални брис и испирак вагине. Паразитолошку дијагнозу трихомонијазе је могуће поставити различитим методама: прегледом директног нативног препарата, где се уочавају покретни трофозоити *T. vaginalis*, коришћењем различитих техника бојења, као што су бојење по Гимзу (*Gimsa*), бојење по методи Папаниколау (*Papanikolau*) [30], флуоресцентно акридин-оранж бојење, култивисањем у различитим хранљивим подлогама – јетрин бујон, Лефлерова (*Löffler*) подлога и Дајмондов (*Diamond*) медијум, који представља златни стандард за лабораторијску дијагнозу трихомонијазе [31]. Савремене методе се заснивају на коришћењу различитих серолошких реакција и техника молекуларне биологије, као што је реакција ланчаног умножавања (*PCR*) [32, 33].

Стандардна терапија трихомонијазе се спроводи орално са 250 mg метронидазола три пута дневно у току седам дана, или са 2 g метронидазола орално у једној дози. За лечење трихомонијазе се користи и тинидазол из групе бензимидазола. Неопходно је да се лече оба партнера без обзира на то да ли имају или немају симптоме. Терапија се понавља после првог следећег менструалног циклуса.

Гљиве рода *Candida*, поред тога што су део нормалне микрофлоре коже и слузокожа, могу узроковати и обољења код здравих и предиспонираних особа. У репродуктивном периоду кандидоза је веома честа вагинална инфекција. Фактори који доприносе овоме су употреба контрацептива, употреба антибиотика широког спектра, нека патолошка стања и трудноћа. Једна од најчешћих клиничких форми инфекције је *Candida vaginitis* (KB). На основу клиничких симптома, као и на основу ефекта антимикотика у лечењу ове болести, 1997. године је уведена нова подела KB:

- некомплицована вулвовагинална кандидоза (BBK), и
- компликована, тешка или рекурентна, узрокована углавном нон-албиканс врстама *Candida* (PBVK) [34]

BBK се најчешће јавља код жена у репродуктивном периоду или у постменопаузи код којих постоје одређени фактори ризика: хормонска терапија, дијабетес мелитус тип 1, употреба антибиотика широког спектра, имуносупресивне терапије и сл. [34-39]. Мање од 5% жена које су имале примарну епизоду BBK развија PBVK. Код ових особа обољење се понавља три-четири пута годишње а да не постоје утврђени претходни предиспонирајући фактори [40, 41].

Најчешћи узрочник BBK је врста *C. albicans*. Показана је значајна повезаност између високог нивоа естрогена и инфекције, што се објашњава високим нивоом гликогена, супстанце која је значајна за раз-

вој ових гљива. С друге стране, вагиналне епителне ћелије у нормалним условима испољавају значајну фунгицидну активност. Због тога оне представљају важну линију неспецифичне одбране против гљива рода *Candida*. Тако је показано да су жене које су склоне овој инфекцији имале значајно смањену одбрамбену активност ових ћелија [42-44]. Поред урођене, неспецифичне имуности, значајну улогу има и специфична имуност. Она је посредована Т лимфоцитима, који имају кључну улогу у превенцији мукокутаних инфекција. Цитокини неспецифичне имуности могу да модулирају специфичан ћелијски имунски одговор, а који ће се цитокини продуковати зависи од врсте кандиди, па је због тога и различита имунорегулаторна улога појединих врста ових гљива током инфекције.

Новија истраживања указују на пораст броја случајева код којих је вагинална инфекција изазвана врстама које нису *C. albicans*, као на пример *C. glabrata* и ређе *C. kruzei*. У овим случајевима проблем је антимикотска терапија, на коју су ове врсте гљива мање осетљиве у односу на *C. albicans*. Комплексност миколошких, имунолошких, клиничких и фармакотерапеутских проблема ВВК намеће потребу за новом стратегијом у дијагнози и лечењу ових инфекција. Она би морала да се заснива на егзактној дијагнози ВВК, што подразумева изолацију гљива, њихово квантификовање, идентификацију на нивоу врсте и *in vitro* испитивање осетљивости ових гљива на антимикотике [42, 43]. У терапији ВВК неопходан је индивидуални приступ. Већина жена са некомплицованом ВВК добро реагује на краткотрајну оралну терапију флуконазолом и није запажена значајна разлика између оралне и интравагиналне апликације. У неким случајевима трајање терапије може бити од великог значаја, пре свега због фунгистатског ефекта азола, због чега ова инфекција може да постане рекурентна, што код неких жена захтева профилактичку употребу антимикотика. Мало података указује на то да је РВВК последица резистенције на антимикотике. Међутим, пораст случајева изазваних нон-албиканс врстама кандиди може бити од значаја за резистенцију на азоле. Код таквих особа се препоручује локална апликација флуцитозина, амфотерицина Б и терконазол креме. Такође, у новије време се као немедикаментна алтернатива препоручује и имунотерапија. Издвајање и карактеризација имунодоминантних антигена гљива рода *Candida* од суштинског је значаја у развоју имунотерапије применом вакцина. С друге стране, могућа је и пасивна имунотерапија, која је посредована антителима.

ЗАКЉУЧАК

Вагиналне инфекције жена у репродуктивном периоду су честе и, мада не угрожавају живот, значајно могу да утичу на њихово нормално функционисање. Измена нормалне флоре вагине и доминација само одређених врста бактерија може значајно повећати ризик од настајања запаљенских болести пелвичног региона и представљати увод у преканцерозно стање.

Присуство инфекција вагине код жена у репродуктивном периоду од великог је значаја због могућих поремећаја у фертилизацији. С друге стране, код већ настале трудноће постоји значајан ризик инфекције новорођенчета, које може да се инфицира проласком кроз порођајни канал инфициране мајке. Тако, на пример, *S. agalactiae* може бити значајан узročник веома озбиљних и по живот опасних инфекција новорођенчета, као што су менингитис, пнеумонија и сепса.

За протозоу *T. vaginalis* показано је да може да утиче на способност фертилизације, а у току трудноће може да оштети овојнице плода, што доводи до њиховог превременог прскања и превременог порођаја [44]. Постоје и истраживања која су показала да код жена са трихомонијазом постоји повећани ризик од настанка карцинома грлића материце [45].

ВВК се често јавља код жена у репродуктивном периоду или у постменопаузи, а посебно уколико постоје одређени фактори ризика: хормонска терапија, дијабетес мелитус тип 1, употреба антибиотика широког спектра и сл. Ове гљиве, осим што доводе до нелагодности као што су појачан свраб и секрет, све чешће представљају дијагностички и терапијски проблем у репродуктивном периоду.

Због тога се препоручује редовна микробиолошка контрола жена у репродуктивном периоду на присуство бактерија, узročника БВ, гљива и трихомонаса. Тек уколико су ови налази негативни, спроводе се даља микробиолошка испитивања, која су компликованија, дуже трају и знатно су скупља, као што су испитивања на хламидије, микоплазме и неке вирусе који могу узроковати вагиналне инфекције код жена у репродуктивном периоду.

Лабораторијски доказану инфекцију жене треба лечити медикаментима, најбоље у складу са антибиограмом и антимикограмом, и то истовремено код оба сексуална партнера, како би се избегле „пинг-понг” инфекције. У случају рекурентних инфекција, препоручује се поновна микробиолошка контрола након паузе после завршене терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hillier SL. Normal vaginal flora. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Weisner PJ, editors. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill;1990. p.515-46.
2. Larsen B, Galask R. Vaginal microbial flora: Composition and influences of host physiology. Ann Inter Med 1982; 96(part II):926-30.
3. Levison ME, Corman LC. Quantitative microflora of the vagina. Am J Obstet Gynecol 1977; 127:80-5.
4. Eschenbach DA, Hillier S, Critchlow C. Diagnosis and clinical manifestations of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:819-28.
5. Finegold SM. Anaerobes: Problems and controversies in bacteriology, infections and susceptibility testing. Rev Infect Dis 1990; 12:223-30.
6. Platz-Christensen JJ, Mattsby-Baltzer I. Endotoxin and interleukin-1 α in the cervical mucus and vaginal fluid of pregnant women with bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol 1993.
7. Cook RL, Redondo-Lopez V, Schmitt C. Clinical, microbiological and biochemical factors in recurrent bacterial vaginosis. J Clin Microbiol 1992; 30(4):870-7.
8. Spiegel CA. Bacterial vaginosis. Clin Microbiol Rev 1991; 4(4):485-502.
9. Sonnex C. The amine test: a simple, rapid, inexpensive method for diagnosing bacterial vaginosis. Br J Obstet Gynecol 1995; 102:160-1.

10. Thomasson JL. Bacterial vaginosis. In: Pastorek JG, Obstetric and gynecologic infectious disease. Raven Press New York 1994; p. 545-54.
11. Larsen B. Microbiology of the female genital tract. In: Pastorek JG (ed.), Obstetric and gynecologic infectious disease. Raven Press New York 1994; p. 11-26.
12. Peipert JF, Montagna AB. Bacterial vaginosis as a risk factor for upper genital tract infection. Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1184-7.
13. Hudson MMT, Tidy JA. When is bacterial vaginosis not bacterial vaginosis? – a case of cervical carcinoma presenting as recurrent vaginal anaerobic infection. Genitourin Med 1997; 73:306-7.
14. Nugent RP, Krohn MJ, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29:297-301.
15. Hay PE. Therapy of bacterial vaginosis. J Antimicrob Chemother 1998; 41:6-9.
16. Hood M, Jannea A, Dameron G. Beta hemolytic Streptococcus group B associated with problems of the perinatal period. Am J Obst Gynec 1961; 82:809-818.
17. Navare WW, Schneewind O. Surface proteins of Gram positive bacteria and mechanisms of their targeting to the cell wall envelope. Microb Mol Biol Rev 1999; 63:174-229.
18. Manning SD. Molecular epidemiology of Streptococcus agalactiae. Front Biosci 2003; 8:s1-s18.
19. Doran KS, Chag JC, Benoit VM, Eckmann L, Nizet V. Group B streptococcal beta hemolysin/cytolysin promotes invasion of human lung epithelial cells and the release of interleukin-8. J Inf Dis 2002; 185:196-203.
20. Farley MM. Group B streptococcal disease in nonpregnant adults. Clin Inf Dis 2000; 33:556-561.
21. Person KM, Grabe M, Kristiansen P, Forsgren A. Significance of group B streptococci in urine cultures from males and non-pregnant females. Scand J Inf Dis 1988; 20:47-53.
22. Krivokapić Lj. Streptococcus beta hemolyticus grupe B u urogenitalnom traktu trudnica i neonatalna kolonizacija. Magistarski rad. Univerzitet u Nišu 1999.
23. Donder GG, Vereecken A, Bosmans E, Deckersmaecker H. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG 2002; 109:34-43.
24. Brown MT. Trichomoniasis. Practitioner 1972; 209:639-44.
25. World Health Organization. An overview of selected curable sexually transmitted diseases. In: Global program on AIDS. Geneva, Switzerland: 1995. p. 2-27.
26. Janković-Brmbolić A, Kranjčić-Zec I, Šćepan Lj, Sretenović M. Uticaj različitih voda na preživljavanje Trichomonas vaginalis. U: Karakašević B, urednik. XXV Naučni sastanak mikrobiologa i infektologa Jugoslavije i IX simpozijum Epidemiološki problemi u zaštiti i unapređenju čovekove sredine; 1983 Jun 13-18; Pula, Jugoslavija. 1983. str. 567-8.
27. Arroyo R, Engbring J, Alderete JF. Molecular basis of host epithelial cell recognition by Trichomonas vaginalis. Mol Microbiol 1992; 6:853-62.
28. Costa e Silva Filho F, de Souza W, Lopes JD. Presence of laminin-binding proteins in trichomonads and their role in adhesion. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:8042-6.
29. Spiegel CA. Microflora associated with Trichomonas vaginalis and vaccination against vaginal trichomoniasis. In: Honigberg BM, editor. Trichomonads parasitic in humans. New York: Springer-Verlag; 1990. p. 213-24.
30. Levett PN. A Comparison of Five Methods for the Detection of Trichomonas vaginalis in Clinical Specimens. Med Lab Sci 1980; 37:85-8.
31. Isenberg HD. Parasite Culture: Trichomonas vaginalis. In: Isenberg HD, editor. Clinical Microbiology Procedures Handbook. Washington DC: ASM Press; 1994 (suppl 1). p. 7931-6.
32. Madico G, Quinn TC, Rompalo A, McKee KT, Gaydos CA. Diagnosis of Trichomonas vaginalis infection by PCR using vaginal swab samples. J Clin Microbiol 1998; 36:3205-10.
33. Lawing LF, Hedges SR, Schwelke JR. Detection trichomonosis in vaginal and urine specimens from women by culture and PCR. J Clin Microbiol 2000; 38:3585-88.
34. Sobel JD, Faro S, Force RW. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol 1998; 178:203-11.
35. Foxman B, Barlow R, d'Arcy H, et al. Candida vaginitis: estimated incidence and associated costs. Sex Transm Dis 2000; 27:230-5.
36. Geiger AM, Foxman B. Risk factors for vulvovaginal candidiasis: a case control study among university students. Epidemiol 1998; 7:182-7.
37. Reed BD. Risk factors for Candida vulvovaginitis. Obstet Gynecol Surv 1992; 47:551-60.
38. De Leon EM, Jacober SJ, Sobel JD, Foxman B. Prevalence and risk factors for vaginal Candida colonisation in women with type 1 and type 2 diabetes. BMJ Infect Dis 2002; 2:1.
39. Goswami R, Dadhwal V, Tejaswi S. Species-specific prevalence of vaginal candidiasis among patient with diabetes mellitus and its relation to their glycaemic status. J Infect 2000; 41:162-6.
40. Hurley R. Recurrent Candida infection. Clin Obstet Gynecol 1981; 8: 209-213.
41. Sobel JD. Pathogenesis and epidemiology of vulvovaginal candidiasis. Ann NY Acad Sci 1988; 544:547-57.
42. Mitrović S, Kranjčić Zec I, Arsić V, Džamić A. Sposobnost adherencije gljiva roda Candida za humane epitelne ćelije in vitro s obzirom na stepen njihove patogenosti. Acta Infectologica Jugoslavica, 1997; 2:1-7.
43. Magliani W, Conti S, Salati A. New strategies for treatment of candida vaginal infection. Rev Iberoam Micol 2002; 19:144-8.
44. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings MC, Clark WL, Pringle G, McCormack WM. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:965-72.
45. Gram I, Macaluso M, Churchill J, Stalsberg H. Trichomonas vaginalis (TV) and human papillomavirus (HPV) infection and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III. Cancer Causes Control 1992; 3:231-6.

THE IMPORTANCE OF MICROBIOLOGICAL TESTS OF VAGINAL SECRETION DURING REPRODUCTIVE PERIOD

Valentina ARSIC-ARSENJEVIC, Ivana RADONJIC, Vera MIJAC, Ivana CIRKOVIC

Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Beograd

ABSTRACT

Vaginal infections, during reproductive period are frequent and although not life treating, they can affect their normal functions. They can also affect women's fertility as well as the course of pregnancy. The outcome of pregnancy can be endangered due to the possibility of infection of newborn while passing through birth canal of the infected mother. As statistically shown, bacterial vaginosis is considerably more often found with the patients having precancerous changes on cervix, or diagnosed cancer of cervix, comparing with women with healthy cervix. It can also cause the appearance of postoperative pelvic cellulitis after hysterectomy. On the other side, the presence of *S. agalactiae* in vaginal secretion may cause very serious and lethal infections of the newborn such as meningitis, pneumonia and sepsis. As for protozoa *T. vaginalis* it has been shown that it could cause reduced fertility ability and that during pregnancy it could damage fetal membranes and bring to its premature rupture and premature birth. There is also increased risk of cervix cancer. During reproductive period of women especially if risk factors are existing such as hormone therapy, diabetes mellitus type 1 and applications of wide range antibiotics, vaginal fungal infections caused by *Candida* can frequently appear. These infection apart from the discomfort like itch and

affluent secretion they can also mean diagnostic and therapeutical problem. Regular microbiological test of women are highly recommended during reproductive period as standard for bacterial vaginosis, fungal and trichomonas infections. If those results appear negative, further microbiological tests are necessary. Such tests which are more elaborate, more timely and more expensive are referring to tests on chlamidia, micoplasma and some viruses that can also be the cause of vaginal secretion disbalance in women during reproductive period.

Key words: reproductive period, bacterial vaginosis, *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, laboratory diagnosis.

Valentina ARSIĆ-ARSENJEVIĆ
Institut za mikrobiologiju i imunologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 685 584
E-mail: medparbg@eunet.yu

ИМУНСКИ СИСТЕМ УРЕТРЕ МУШКАРАЦА

Јелица СРЕТЕНОВИЋ-ВУКИЋЕВИЋ¹, Надежда МИЛОШЕВИЋ-ЈОВЧИЋ², Драгана ЋИРИЋ²,
Весна ИЛИЋ², Гордана СТЕФАНОВИЋ³, Љиљана МЕДЕНИЦА¹

1. Институт за дерматовенерологију, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за медицинска истраживања, Београд; 3. Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Слузница мушке уретре је иницијално место инфекције бројним патогенима који су преносиви сексуалним путем. У њеним доњим сегментима се одвијају сложене активности везане за контролу инфекције и спречавање њеног ширења према горњим сегментима мушког гениталног тракта. Слузница урогениталног тракта и код мушкараца и код жена сагледава се као интегрални део свеколиког мукозног имунског система, али и као имунолошки самосвојни индуктивни простор са специфичним механизмима уграђивања и процесирања антигена и покретања секреторних имунских одговора. У великој мери неиспитан, имуноглобулински систем мушке уретре је предмет наших истраживања и повод за овај осврт на новија сазнања о мукозном имунитету, једном од узбудљивих поља савремених истраживања у имунобиологији.

Кључне речи: *MALT*, урогенитални тракт, инфекција, имуноглобулини.

УВОД

Уретра мушкараца је иницијално место инфекције бројним патогенима који су преносиви сексуалним путем и представља стратешко место имунолошке одбране од таквих организама. Као и у другим мукозним површинама, и у слузници уретре мушкараца доказано је присуство готово свих елемената неопходних за хуморалне и целуларне одговоре на инфекцију, а откада су добијени први јасни докази о насељавању лимфоцита у доње сегменте уретре, овом делу урогениталног тракта мушкараца приписује се доминантна улога у заштити мушког урогениталног тракта од ширења инфекције на његове више сегменте [1].

Патогенеза инфекција слузнице урогениталног тракта из перспективе имунског и инфламационог одговора на месту инфекције није довољно проучена, нарочито када је реч о генитоуринарном тракту мушкараца. Иако су рекурентне и хроничне инфекције гениталног тракта и код мушкараца и код жена уобичајене и честе, механизми који су укључени у њихово савладавање и спречавање реинфекција су умногоме непознати, што, с једне стране, отежава разумевање имунолошких последица инфекција тог тракта и њихову повезаност са клиничким манифестацијама болести, а, с друге стране, ограничава примену адекватних терапијских приступа и њихову ефикасност.

С обзиром на то да кључну компоненту заштите свих слузница представљају лимфоидно ткиво локализовано у њима и секреторни имуноглобулински систем, у тексту који следи биће изнети савремени погледи на имунски систем слузница уопште, са посебним освртом на новија сазнања о елементима овога система који се сматрају важним у имунолошкој одбрани слузнице мушке уретре [1], уз податке до којих смо дошли сопственим истраживањима.

Имунолошка заштита слузница

Имунолошка заштита и одбрана организма одвијају се посредством два одељка имунског система: системског – у оквиру којег кључну улогу имају костна срж, слезина и лимфни чворови – и мукозног – чија се одбрамбена улога базира на лимфоидним ткивима слузнице (мукозе) која облаже дигестивни, респирациони и урогенитални тракт [2]. Мукозне површине ових органских система су прекривене једнослојним или вишеслојним епителом [3] који формира чврсте баријере које одвајају унутрашње органе од окружења пуног потенцијалних патогена. Интегритет ових осетљивих целуларних баријера одржава се механизмима урођеног (природног) и стеченог (адаптивног) имунитета, што им даје значај како пасивних преграда, које физички ограничавају пролаз микроорганизама и парацелуларни пролаз већих молекула, тако и значај високорегулационих пролаза, који се „отварају” и „затварају” у одговору на догађаје у лумену, сигнале из ламине проприје и из самог епителијума [4, 5]. То је разлог зашто се слузница сагледава не само као проста „предстража” унутрашњем имунском систему [6], већ и као кључни фактор имунорегулације, како у њој самој, тако и унутар имунског система у целини. Механизмима те регулације у слузници усмеравају се исход и ефекти имунског одговора на микробне антигене, тј. прави се разлика између патогених агенаса, на које је неопходно одговорити, и непатогених, чије присуство треба толерисати (антигени хране, непатогени микроби црева и сл.). У контексту огромне антигенске концентрације, каква постоји, на пример, у цревима, одржавање равнотеже између оралне толеранције и активног имунског одговора представља централно питање мукозног имунитета [7].

Иако су многи процеси мукозног имунитета слични онима у системској имунолошкој одбрани, потреба да се на инвазију микроорганизама и потенцијал-

но штетних макромолекула којима је изложена слузница одговори на начин који умањује могућност запаљенског оштећења ткива слузнице довела је до развоја система одбране који умногоме функционише и без укључивања инфламационих механизма (комплемент, фагоцитоза), којима се иначе разарају и елиминишу патогени када инвазирају дубља ткива [8]. Епителијум делује као брана сакупљању ћелија запаљења (неутрофила, еозинофила и др.), али у случају оштећења епителијалне баријере, до којег може доћи услед абнормалности у молекулским компонентама које обезбеђују чврст спој између епителијалних ћелија или услед дерегулације њихове функције, стварају се услови за иницијацију акутног инфламационог одговора слузнице [4].

Имунолошки систем слузница

У свим слузницама постоје лимфоидне ћелије које имају кључну улогу у обе гране (аферентне и еферентне) имунског одговора. Оне су дифузно расподеле међу епителијалним ћелијама – интраепителијални лимфоцити (ИЕЛ), и уз сам епителијални слој – *lamina propria*, или су груписане и дуж мукозних мембрана формирају високоорганизовано лимфоидно ткиво – MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) (Схема 1а).

ИЕЛ су хетерогена популација мононуклеарних ћелија међу којима су најбројније $CD8^+$ Т ћелије, како оне са $\alpha\beta TCR$ (Т ћелијски антигенски рецептор), тако и оне са $\gamma\delta TCR$, што ове ИЕЛ разликује од других ткивних Т ћелија које готово искључиво експримирају $\alpha\beta TCR$ [11]. Функција ИЕЛ је умногоме непозната, али се претпоставља да део ИЕЛ има цитотоксичну активност [10], а да $\gamma\delta$ -Т ћелије које су способне да продукују цитокине (*IL-5*, *IFN- γ* и др.) могу модулирати функције епителијалних ћелија [11, 12].

Lamina propria је дифузно структурирани потпорни слој непосредно уз епителијум. Уз $CD4^+$ и $CD8^+$ Т лимфоците (готово сви са $\alpha\beta TCR$), В лимфоците, макрофаге, дендритичне ћелије, маст ћелије и

нешто неутрофила, ламина проприја садржи мноштво плазма ћелија које секретују имуноглобулине (антитела), па се ова активност сматра главном ефекторном функцијом ламине проприје [13].

MALT се састоји од појединачних или мноштва лимфоидних групација (фоликула) са типичним герминалним центрима, парафоликуларним или интерфоликуларним површинама са Т ћелијама и специјализованог куполостог региона (*dome area*) изнад сваког фоликула са дендритичним ћелијама, В ћелијама и $CD4^+$ Т ћелијама, који ствара испупчење епителијума према лумену (Схема 1а) органа. Веза између лумена тракта и лимфоидног система фоликула остварује се посредством такзованих М (мембранозних) ћелија које облажу доме ареу [14]. Оне преко свог апикалног дела остварују контакт са луменом, а преко базолатералног дела са лимфоидним ћелијама фоликула (Схема 1б). Фоликули се лимфоцитима снабдевају из крви (у коју су доспели из костне сржи или тимуса) преко ендотелијалних венула [3, 14]. Развој MALT је вишестепени процес који укључује бројне сигналне механизме карактеристичне за генезу свих секундарних лимфоидних ткива, али и неке специфичне само за овај имунски систем [3]. MALT је нађен дуж свих делова гастроинтестиналног тракта (GALT), дуж горњих и доњих дисајних путева (NALT и BALT), на конјунктиви (CALT), у оралној дупљи, млечним жлездама и урогениталном тракту [15]. GALT је највише проучаван MALT и узима се као модел за друге сегменте мукозног система одбране. У њему су лимфоидни фоликули најорганизованији, у облику тзв. Пајерових (Peyer) плоча, и мада су анатомски слична лимфоепителијална ткива нађена и у бронхијама, апендиксу и тонзилама, Пајерове плоче представљају прототип организовања имунолошких места мукозних површина уопште и примарна индуктивна места имунског одговора у имунском систему слузница [6]. Међутим, новији докази о постојању компензаторног индуктивног механизма у одржавању имунског система слузница негирају значај Пајерових плоча као есенцијалног елемента за индукцију имунских одговора у GALT [16].

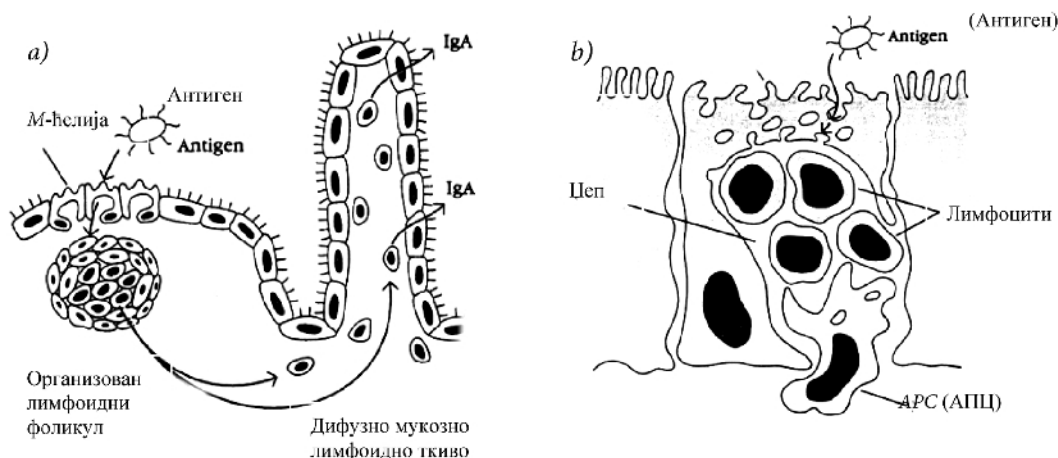


СХЕМА 1. Организација лимфоидног ткива слузнице (а) и структура М ћелија (б) [9].

ИМУНСКИ ОДГОВОР У MALT

Антигенска стимулација у MALT

Имунски одговор у MALT започиње трансепителијалним транспортом антигенских супстанци из лумена дигестивног, респирационог или урогени-талног тракта до имунокомпетентних ћелија овог ткива. Трансепителијални транспорт усмеравају цитокини и други молекули који преносе двосмерне сигнале између епителијалних и имунских ћелија, одређујући да ли ће имунски одговор бити активиран или супримиран [4]. Транспорт антигена се одвија посредством *M* ћелија, а олакшавају га положај и специфична морфологија ових ћелија [14]. *M* ћелије на апикалном делу имају широке мембранозне израштаје преко којих остварују контакт са луменом, док је базолатералан део мембране дубоко увучен и формира интраепителијални џеп у који су накупљене фоликуларне скупине *B* ћелија, *T* ћелија и дендритичних ћелија (Схема 1b). *M* ћелије уграђују луминалне антигене ендоцитозом, увлачећи их у везикуле, путем којих их транспортују од луминалне до инвагиниране стране мембране и преносе их до „професионалних” антиген-презентујућих ћелија (APC) и лимфоцита у џепу [4]. Антигени пренети путем *M* ћелија кроз мембрану слузнице активирају лимфоците унутар фоликула („први сигнал”). Активирани ћелије напуштају потом своја индуктивна

места (Схема 2a) и лимфним путевима доспевају до локалних или удаљених лимфних чворова [3, 15], где се умножавају, да би потом преко *ductus toracicus MALT* доспеле у крвоток, њиме се поново вратиле (дисеминовале) до разних слузница и, напустивши крв, дистрибуирале у интерцелуларне просторе (екстравазација). Ту ће *T* лимфоцити обезбеђивати имунолошки надзор мукозних површина, а *B* лимфоцити ће се диференцирати у плазма ћелије („други сигнал”) које продукују и секретирају имуноглобулине специфичне за те структуре [15, 17]. Имуноглобулини се транспортују кроз епителијалне ћелије у секрете лумена (Схема 2b), где реагују са антигенима присутним у лумену који су и покренули имунски одговор у MALT [9] и доводе до њихове неутрализације, аглутинације и/или опсонизације. Сматра се да се екстравазација *B* и *T* лимфоцита на ефекторска места у слузницама одиграва путем бројних адхезивних молекула експримираних на њима и на ендотелијалним ћелијама крвних судова (венула), на местима где имунокомпетентне ћелије екстравазирају. На експерименталним моделима је, на пример, утврђено да *B* и *T* лимфоцити екстравазирају у ламину проприју црева углавном помоћу леукоинтегрина $\alpha 4 \beta 7$ (*homing receptor*), који реагује са васкуларним адхезином MAdCAM-1 [15]. Од дефинисане интеракције адхезивних молекула зависиће усмереност леукоцита ка специфичним местима мукозног система.

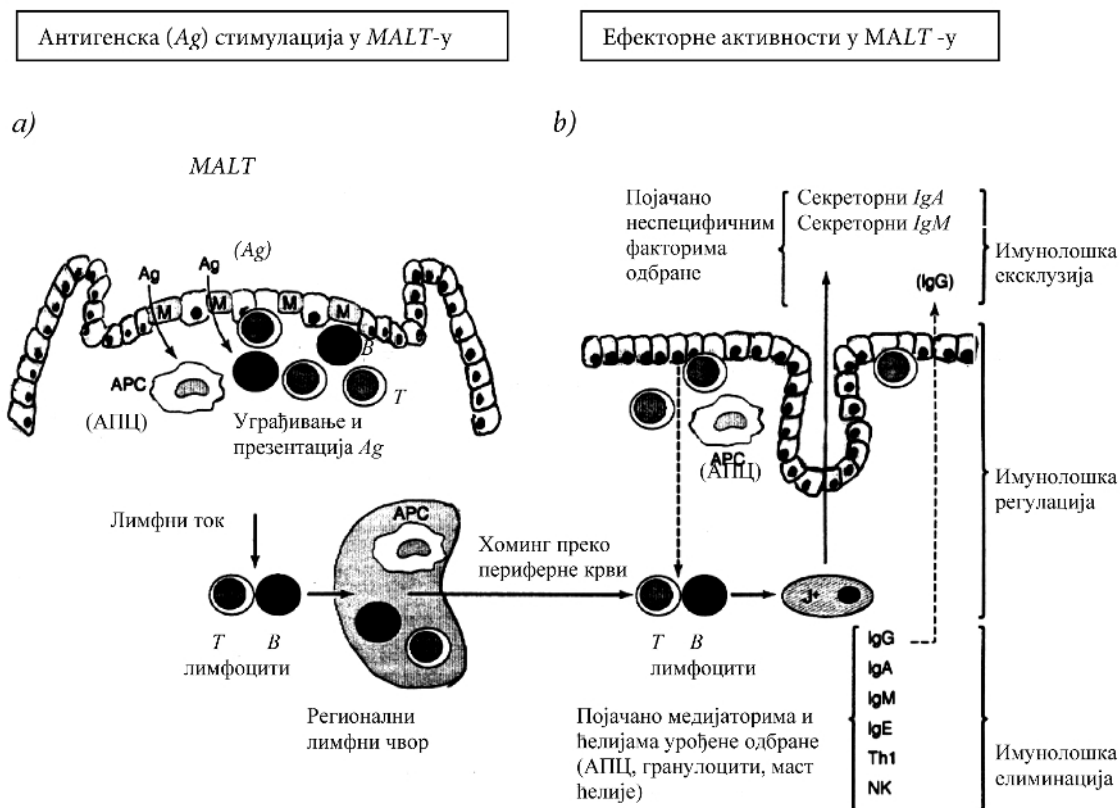


СХЕМА 2. Схематски приказ имунолошке одбране слузница [15].

Имуноглобулини у *MALT*

Имуноглобулини (антитела) су главни хуморални медијатори специфичног имунитета слузнице, превасходно локално синтетисани имуноглобулини А (*IgA*) и имуноглобулини М (*IgM*), и то њихове секреторне варијанте (*sIgA*, *sIgM*), а у појединим сегментима *MALT* и локално синтетисани или серумски имуноглобулини G (*IgG*) [15]. У садејству са урођеним неспецифичним одбрамбеним факторима антитела која доспеју у мукозне шупљине врше такозвану имунолошку ексклузију, којом се ограничава колонизација епитела микроорганизмима и инхибира пенетрација штетног антигеног материјала (Схема 2b). Будући да у слузници доминирају секреторни *IgA*, који не активирају комплемент класичним путем, имунолошка ексклузија је углавном неинфламаторни механизам заштите слузнице [15, 17]. Овој активности секреторни имуноглобулини могу допринети и „заробљавањем” антигена током свог проласка кроз епителијалне ћелије. На тај начин *IgA* и *IgM* могу неутрализовати вирусе интрацелуларно, вратити (изгурати) патогене назад у лумен и тако отклонити могућност било каквог оштећења епителијума путем цитоллизе [15]. Уколико имунолошка ексклузија подбаци, антигени који су продрили у епител бивају уклоњени из субепителијалне строме или ламине проприје механизмима имунолошке елиминације (Схема 2b) у којима учествују серумска и локално продуклована антитела и Т ћелије, а појачавају их проинфламаторни механизми неспецифичне одбране [15]. Неуспешна или осујећена имунолошка елиминација може имати за последицу појаву запаљења слузнице и имунопатологију. Сврха секреторног имунитета је да се избегне такав – неповољан – исход [18].

Секреторни *IgA* (*sIgA*) представљају доминантна функционална антитела у мукозним секретима и прву имунолошку баријеру трансмукозној пенетрацији патогена [19]. Формирању секреторних *IgA* претходи ковалентно повезивање мономера *IgA* било које поткласе (*IgA1*, *IgA2*) у димере или веће полимере (*pIgA*) помоћу једног спојног пептида (Ј ланац) и транзитичко уграђивање секреторне компоненте. Синтеза и димеризација *IgA* одиграва се у плазма ћелијама локализованим у ламини проприји, а уграђивање секреторне компоненте током проласка *pIgA* кроз епителијалне ћелије (транскитоза). За разлику од серумских имуноглобулина, који пасивно дифундују у секрете преко утврђених места или зона запаљења, *IgA* од којих ће настати секреторна варијанта ових имуноглобулина пролазе кроз епителијалне ћелије активним транспортом [17, 18]. Овај транспорт је основни биолошки процес који омогућава организмима сисара да *IgA*, локално синтетисане у ламини проприји, усмере ка разним мукозним површинама. Он се одвија посредством специјалног транспортног протеина, тзв. полиимуноглобулинског рецептора (*poli-IgR*), који је експримиран на базолатералним површинама епителијалних ћелија слузница (Схема 3). Процес траје око 30 минута, а започиње везивањем *pIgA* (највероватније преко Ј пептида) за екстрацелуларни део *poli-IgR* рецептора, да би се наставио интернализацијом створеног *pIgA/polI-IgR* комплекса, његовим увлачењем у транспортне везикуле и транскитозом везикула кроз цитоплазму епителијалне ћелије до њене апикалне површине. На апикалној површини *poli-IgR* бива ензимски разложен, чиме се његов мембрански део, као нефункционалан, одваја од његовог екстрацелуларног дела, који остаје везан за *IgA* као тзв. секреторна компонента [17]. Овим процесом се уједно *IgA* (сада као секреторни *IgA*)

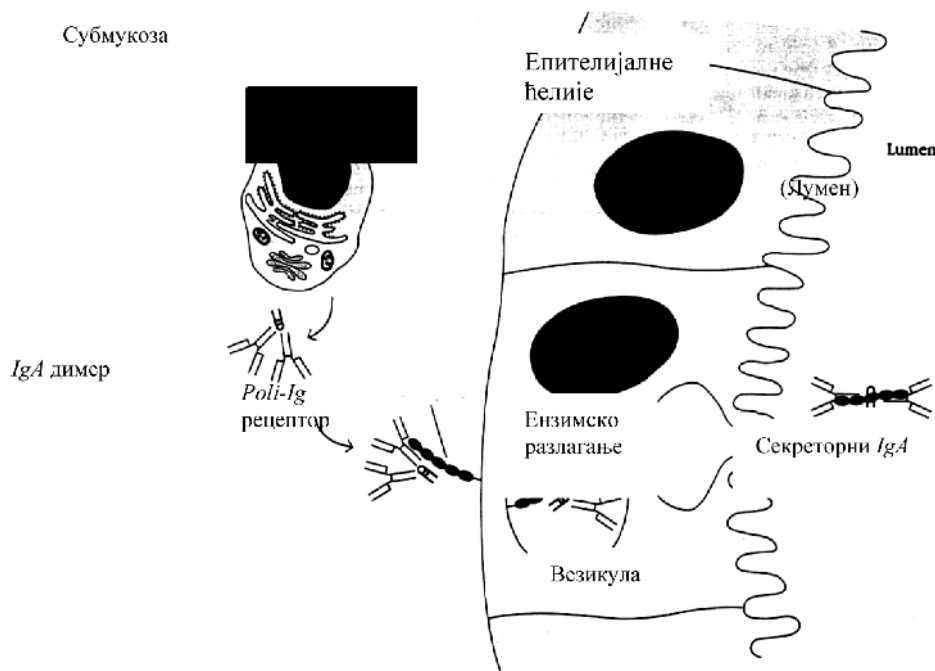


СХЕМА 3. Транскитоза и стварање секреторних *IgA* [9].

ослобађају у лумен органа, где ће, реагујући са бактеријским и вирусним антигенима, спречавати везивање патогена за ћелије слузнице и блокирати вирусну и бактеријску колонизацију. Комплекси секреторних IgA и антигена бивају лако увучени у мукус и потом елиминисани струјним током муцина, који се одвија захваљујући перисталтичким кретањима (цревни тракт), трепљастим кретањима (респираторни тракт) и слично.

Секреторна компонента штити молекуле IgA од протеолитичке деградације, јер маскира делове њихове структуре који су осетљиви на ензимску деградацију, и тиме омогућава да IgA опстану дуже време у окружењу које обилује бројним протеазама [17].

Када код људи постоји селективна IgA дефицијенција, секреторни IgM могу компензовати недостатак sIgA и заштитити мукозне површине [8, 17]. С обзиром на полимерну структуру и присуство спојног J пептида, IgM могу да везују секреторну компоненту на идентичан начин као и димери IgA. Они се подвргавају истим интрацелуларним механизмима трансцитозе кроз епителијалне ћелије као и IgA [17].

Индукција секреторног имунског одговора је често праћена појавом имуноглобулина G (IgG) у већој количини, који у секрете доспевају углавном из серума, а у мањој мери се синтетишу локално. IgG доспевају из серума у секрете пасивном парацелуларном дифузијом и представљају важан протективни фактор на мукозним површинама на којима је опасност од протеолитичке деградације њихових молекула мања, а какве су, на пример, оне у респираторном и женском гениталном тракту [15, 17]. Локална синтеза IgG је, судећи по присуству одређених плазмочита, углавном везана за доминантну продукцију неке поткласе [8].

Изотипска преоријентација (*switch*) у MALT

Тенденција хуморалног имунског одговора у мукозном имунском систему да фаворизује синтезу IgA је у вези са факторима микрооколине који детерминишу изотипску диференцијацију имуноглобулина и коекспресију J пептида у B лимфоцитима [15, 19]. Да би могао да подржи секреторни имунитет, MALT мора да фаворизује развој и дисеминацију B ћелија у којима је појачана експресија J пептида, што је предуслов за формирање полимерних форми IgA (и IgM) које се помоћу *poly-IgR* могу транспортовати на удаљена места деловања [15]. Молекулски механизми који доводе до преференцијалне локалне синтезе једне категорије имуноглобулина су у многоме непознати. Они у основи одговарају механизмима изотипске преоријентације (изотипски *switch*) до које долази у зрелим B лимфоцитима после њиховог контакта са антигеном, а после које ћелија прелази са синтезе једне на синтезу друге класе имуноглобулина и, уместо IgM и IgD, који су до тада функционисали као рецептори за антиген, експримира на мембрани имуноглобулине преоријентисаног изотипа (IgA, IgG или IgE). Изотипска преоријентација је завршни догађај у низу контролисаних

догађаја у процесу реаранжмана имуноглобулинских гена и њиме је детерминисан онај ступањ у зрелости ћелија B ћелијске линије на коме оне стичу капацитет да пролиферишу и да се диференцирају у плазма ћелије које ће секретовати имуноглобулине преоријентисаног изотипа [20].

Иако је до краја нејасно на који начин лимфоцитијалне структуре покрећу хуморалне имунске одговоре у којима доминира једна имуноглобулинска категорија, као највероватнији медијатори изотипске преоријентације према IgA, диференцијације B ћелија у IgA прекурсорске ћелије и иницијације преваходно IgA одговора у мукози помињу се активирани локални CD4⁺ T лимфоцити и локално секретовани цитокини [6, 8, 19], али се не искључује могућност да B ћелије буду у костној сржи покренуте као изотипској преоријентацији према IgA, а потом се селективно населе у лимфне чворове мукозе [21].

Одељци MALT у којима се доминантно стварају IgG садрже B ћелије у фази терминалне диференцијације у којима је експресија J пептида незнатна или је нема. За такве B ћелије се сматра да припадају зрелим клонима који су прошли неколико „рунди“ стимулације у герминалним центрима и који, због исцрпљености својих ефекторних потенцијала и умањења потенцијала да стварају нове ћелије памћења, бивају задржани у локалној средини како би били елиминисани апоптозом [15]. Међутим, међу B ћелијама MALT постоје и оне које на секреторним ефекторним местима завршавају као имуноцити у којима је експримиран J пептид, али уместо IgA производе IgD и IgG. За ове ћелије се сматра да представљају ране ефекторне клоне настале пребрзим сазревањем тек створеног клона који је, нормално, био предодређен да произведе полимере IgA [15].

ИМУНОЛОШКА ХОМЕОСТАЗА СЛУЗНИЦЕ

Проинфламаторни потенцијал унутар разних слузница не узрокује клиничке симптоме све док је локална имунолошка хомеостаза под контролом. IgA могу утицати на ту хомеостазу везивањем за Fcα рецепторе на разним леукоцитима у ламини propriји [17]. Они тиме могу супримирали привлачење неутрофила, еозинофила и моноцита и смањити могућност ослобађања бројних медијатора запаљења из њих, могу утицати на смањење секреције проинфламаторних цитокина (нпр. TNF-α) из активираних моноцита и макрофага слузнице и/или инхибирати активацију моноцита и неутрофила која резултира стварањем реактивних интермедијера кисеоника [17]. Међутим, када секреторни систем није у стању да савлада перзистентно присутан антиген у слузници, може доћи до снажног локалног IgG одговора, евентуално комбинованог са IgE одговором код atopичних особа. Због њихових флогистичких карактеристика, путем ових антитела може доћи до „патотопичне потенцијације“ локалног имунитета, што се сматра секундарном линијом одбране слузнице у неутрализацији штетних фактора. Она, међутим, може као локалну последицу имати изражене промене имунолошке хомеостазе слузнице

це, праћене појачаном и непрекидном инфламаторном реакцијом. Претпоставља се да се такав механизам налази у основи хроничних запаљенских болести мукозних мембрана [8, 17].

ИМУНОЛОШКА ОДБРАНА СЛУЗНИЦЕ УРОГЕНИТАЛНОГ ТРАКТА

Рекурентне и хроничне инфекције су честе и у уринарном и у репродуктивном тракту мушкараца и жена. Механизми којима се оне свладавају су углавном непознатих и проучавани су превасходно код жена. Иако урогенитални тракт нема класично организоване структуре *MALT* [22], епител вагине, цервикса и утеруса садржи антиген-презентујуће ћелије са *MHC* молекулима класе II [23, 24] и имуноците, што одражава имунокомпетентност ових одељака репродуктивног тракта жена и објашњава постојање локалног имунског одговора и појаве *IgA* и *IgG* антитела у женским гениталним секретима [22].

О имунском систему слузнице мушког гениталног тракта има мање података него о женском, пре свега због техничких, али и етичких аспеката везаних за поступке прикупљања гениталних секрета мушкараца [2]. Ипак, подаци којима се располаже указују на то да је мушка уретра веома динамично имунокомпетентно ткиво које поседује све елементе и за целуларне и за хуморалне имунске одговоре [1].

Уретра је цев дужине 16 cm. Клинички, уретра се дели на предњу (*pars anterior*) и задњу (*pars posterior*) уретру, а топографски на простатични део (*pars prostatica*) са семеним брестом и изводним каналима простате, опнасти део (*pars membranacea*) – уз који су приљубљене булбоуретралне Куперове жлезде – и спонгиозни, односно кавернозни део (*pars spongiosa* или *pars cavernosa*) са булбарном (*fossa bulbi*) и чунастом (*fossa navicularis*) јамом. Уретра је обложена вишеслојним епителом. Доњи, дистални део (*meatus urethre*) је обложен сквамозним, вишеслојним епителом који кератинизира, док су дубљи делови уретре обложени вишеслојним цилиндричним епителом. У ламини проприји уретре локализоване су бројне жлезде које својим секретом влаже површину мукозе. То су у предњем делу уретре Литреове, а у опнастом делу Куперове жлезде, које стварају вискозан преејакулаторни секрет, којим се преносе сперматозоиди током ејакулације.

Сви региони уретре садрже *T* лимфоците. И *CD8+* и *CD4+* субпопулације *T* ћелија су присутне у ламини проприји и епителијуму, али *CD8+* ћелије преовлађују. Њима се приписује супресорска улога у имунолошкој реакцији на антигене сперматозоида, као и цитотоксични ефекти. Слузница уретре садржи и интраепителијалне дендритичне ћелије и макрофаге, с тим што је њихова расподела различита у различитим регионима уретре [1]. У доњем делу уретре слузница *meatus* и *fossa navicularis* садржи интраепителијалне дендритичне ћелије и мало макрофага, док дубљи делови уретре садрже више макрофага у ламини проприји и епителијуму, а не садрже дендритичне ћелије. Уретра садржи и велики број плазма ћелија које продукују *IgA* и *J* пептид, а на епителијалним ће-

лијама је нађен експримиран *pIgR*, што указује на то да је уретра активно место локалне синтезе секреторних *IgA* и имунолошке одбране у којој ови имуноглобулини учествују [1]. Имунохистохемијске анализе су показале да епител простатичне жлезде и уретре садржи и ћелије које секретују *IgM*, па се сматра да је присуство *IgM* на мукозним површинама мушког гениталног тракта резултат активне секреције [25]. Скупине *IgM* и *IgG* позитивних (имунохистохемијски) имунокомпетентних ћелија су уочене и у субепителијалним слојевима свих региона мушког гениталног тракта. На основу имунохистохемијских испитивања антимиоксијалне активности секреторних *IgA* сматра се [26] да секреторни *IgA* имају запажену улогу у механизмима локалне одбране у доњем делу гениталног тракта, док је у горњим сегментима специфична локална одбрана редукована, а имуноглобулини повезани са њом највероватније потичу из серума [25].

Секрети мушког гениталног тракта садрже имуноглобулине продукване локално и пореклом из серума. У преејакулату и семиналној плазми доказано је присуство *IgA*, *IgM* и *IgG*, али у променљивим количинама, што се тумачи разликама у поступцима за прикупљање, методама и стандардима за мерење нивоа имуноглобулина и присуством протеолитичких ензима који су битни за ликвефакцију семена, али који могу довести и до деградације имуноглобулина [2]. На основу паралелних мерења нивоа протеина пореклом из крвне плазме (албумина, трансферина) и имуноглобулина у ејакулату, претпоставља се да већина *IgG* који су присутни у ејакулату потиче из циркулације, а да су *IgA*, који углавном припадају секреторним *IgA*, локалног порекла [1].

Наша истраживања спроведена на 78 мушкараца са акутним и хроничним уретритисом, изазваним разним узрочницима, дала су оригиналне податке о нивоу и расподели имуноглобулина и њиховог међусобног односа у секрету уретре мушкараца и показала да су у локалну заштиту слузнице овог дела мушког урогениталног тракта укључена два изотипа имуноглобулинског система за које се сматра да имају кључну улогу у имунолошкој хомеостазу слузница уопште [27]. У секретима који су сакупљени из лумена уретре, претежно из *fossa navicularis*, којој се и приписује доминантна улога у имунолошкој активности уретре [1], откривени су *IgG* и *IgA* у различитим концентрацијама. Варијације у садржају ове две класе имуноглобулина у мономикробним и полимикробним инфекцијама уретре су указале на то да постоји извесно квантитативно померање имуноглобулина у коинфекцији уретре. Оно се огледа у несразмери у променама нивоа *IgA* (незнатне) и *IgG* (изражене) које прате мономикробне, односно полимикробне инфекције, у повећању нивоа *IgG* у хроничној фази у односу на акутну фазу мономикробних и полимикробних инфекција и, посебно, у упадљиво високим нивоима *IgG* којима је праћен хроничитет полимикробних у односу на хроничитет мономикробних инфекција. Повећање нивоа *IgG* и релативна „стагнација” нивоа *IgA*, који прате и акутну и хроничну фазу мономикробне и полимикробне инфекције, указују на то да би у основи овог

селективног померања можда могао бити покушај одбрамбеног система уретре да фаворизовањем синтезе IgG надомести слабљење локалне одбране, које је проузроковано евентуалним смањењем количине IgA, до којег долази услед бактеријског разлагања IgA молекула током инфекције [28]. С обзиром на присуство узрочника инфекције у лумену баш оног дела уретре који располаже свим елементима неопходним за антигенску презентацију и хуморалне одговоре [1], може се рећи да део слободних IgG у уретралном брису мушкараца припада популацији локално синтетисаних IgG. Локална изотипска преоријентација IgM у IgG уместо у IgA може бити покренута у слузници као резултат промена у цитокинском профилу и може резултирати прозапаљенским локалним имуноглобулинским одговором [21].

ЗАКЉУЧАК

Слузнице и мушког и женског гениталног тракта представљају зоне велике изложености егзогеним агенсима, укључујући потенцијално штетне микроорганизме. Оне су врата за улазак сексуално преносивих болести вирусног, бактеријског, гљивичног и паразитског порекла. Око 120 милиона случајева таквих обољења годишње се открије у свету, укључујући и инфекције HIV [2]. Сматра се да би за превенцију тих болести била значајна могућност индуковања имунских одговора у гениталном тракту. Дихотомија у целуларним миграцијама унутар MALT наговештава могућност постојања специфичних механизма уграђивања и процесирања антигена и покретања мукозног имунитета у појединим његовим одељцима [15, 29]. Молекулски и функционални профил уретралних имуноглобулина и њихова концентрација у инфекцијама уретре представљају кључни аспект дизајнирања локалних вакцина, јер је преваленција одређених категорија имуноглобулина у слузници уретре мушкараца током инфекције уретре од суштинске важности за ефикасну неутрализацију узрочника, али и за запаљенске процесе у слузници [29, 30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Pudney J, Anderson DJ. Immunobiology of the human penile urethra. *Am J Pathol* 1995; 147:155-65.
2. Mestecky J, Fultz PN. Mucosal immune system of the human genital tract. *J Inf Dis* 1999; 179(Suppl 3):S470-S474.
3. Debard N, Sierro F, Kraehenbuhl J-P. Development of Peyer's patches, follicle-associated epithelium and M cell: Lessons from immunodeficient and knockout mice. *Semin Immunol* 1999; 11:183-91.
4. Perdue MH. Mucosal immunity and inflammation III. The mucosal antigen barrier: cross talk with mucosal cytokines. *Am J Physiol* 1999; 277:G1-G5.
5. Ganz T. Epithelia: Not just physical barriers. *PNAS (Proc Natl Acad Sci)* 2002; 99:3357-8.
6. Kelsall BL, Strober W. Host defences at mucosal surfaces. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds). *Clinical immunology, Principles and practice*. Mosby, Baltimore 1996; Chapt 21:299-332.
7. Hershberg RM, Mayer LF. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells – polarity and complexity. *Immunol Today* 2000; 21:123-7.
8. Goldblum RM, Hanson LC, Brandzaeg P. The mucosal defence system. In: Stiehm ER (ed). *Immunologic disorders in infants and children*. Saunders, Philadelphia, 1996; 159-99.
9. Kubly J. *Immunology*. Freeman and Comp, New York 1994; Chapt 3: 47-84.
10. Simecka JW. Mucosal immunity of the gastrointestinal tract and oral tolerance. *Adv Drug Delivery Rev* 1998; 34:235-59.
11. Kagnoff MF. Mucosal immunology: new frontiers. *Immunol Today* 1996; 17:57-63.
12. Nanno M, Kanamori Y, Saito H. et al. Intestinal intraepithelial T lymphocytes. *Immun Res* 1998; 18:41-53.
13. Lewis D, Hariman GR. Cells and tissues of the immune system. Mucosal immune system. In: Rich RR, Fleisher TA, Schwartz BD, Shearer WT, Strober W (eds). *Clinical immunology, Principles and practice*. Mosby, Baltimore 1996; Chapt 2: 29-33.
14. Gebert A. The role of M cells in the protection of mucosal membranes. *Histochem Cell Biol* 1997; 108:455-70.
15. Brandzaeg P, Baekkevold ES, Farstad IN et al. Regional specialization in the mucosal immune system: What happens in the microcompartments? *Immunol Today* 1999; 20:141-51.
16. Yamamoto M, Rennert, McGhee JR, et al. Alternate mucosal immune system: Organized Peyer's patches are not required for IgA responses in the gastrointestinal tract. *J Immunol* 2000; 164:5184-91.
17. Brandzaeg P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *APMIS (Acta Pathol Microbiol Immunol Scand)* 1995; 103:1-19.
18. Robinson JK, Blanchard TG, Levine AD et al. A mucosal IgA-mediated excretory immune system in vivo. *J Immunol* 2001; 166:3688-92.
19. Fagarasan S, Howo T. Intestinal IgA synthesis: Regulation of front-line body defences. *Nature Rev* 2003; 3:63-72.
20. Zhang K. Immunoglobulin class switch recombination machinery: progress and challenges. *Clin Immunol* 2000; 95:1-8.
21. Thoree VC, Golby SJC, Boursier L, et al. Related IgA1 and IgG producing cells in blood and diseased mucosa in ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51:44-50.
22. Brandtzaeg P. Mucosal immunity in the female genital tract. *J Rep Immunol* 1997; 36:23-50.
23. Wira CR, Rossall RM. Antigen-presenting cells in the female reproductive tract: influence of sex hormones on antigen presentation in vagina. *Immunology* 1995; 84:505-8.
24. White HD, Yeaman GR, Givan AL, Wira CR. Mucosal immunity on the human female reproductive tract: cytotoxic T lymphocyte function in the cervix and vagina of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Rep Immunol* 1997; 37:30-8.
25. Sirigu P, Perra MT, Maxia C, Usai E. IgM and IgG in the human male genital tract. *Arch Androl* 1997; 39:45-53.
26. Sirigu P, Perra MT, Turno F. Immunohistochemical study of secretory IgA in the human male reproductive tract. *Andrologia* 1995; 27:335-9.
27. Sretenović-Vukićević J. Podaci iz doktorske teze (u izradi) „Polimikrobne infekcije uretre muškaraca”, 2003.
28. Hedges SR, Mayo MS, Mestecky J, et al. Limited local and systemic antibody responses to *Neisseria gonorrhoeae* during uncomplicated genital infections. *Infect Immun* 1999; 67:3937-46.
29. Externest D, Meckelein B, Schmidt MA, Frey A. Correlation between immune responses at different mucosal effector sites are controlled by antigen type and dosage. *Infect Immun* 2000; 68:3830-9.
30. Stubbe H, Berdoz J, Kraehenbuhl J-P, Corthésy B. Polymeric IgA is superior to monomeric IgA and IgG carrying the same variable domain in preventing *Clostridium difficile* toxin A damaging of T84 monolayers. *J Immunol* 2000; 164:1952-60.

Nadežda MILOŠEVIĆ-JOVČIĆ
Institut za medicinska istraživanja
Dr Subotića 4, 11129 Beograd
Poštanski pregradak: br. 102
Tel: 011 684 484, 685 788 / lokal 13
E-mail nadamj@imi.bg.ac.yu

ПРЕВЕНТИВНА ПСИХОСОМАТИКА

Stierlin H, Grossarth-Maticek R. (2000), Carl-Auer-Systeme, V. Heidelberg: Krebsrisiken – Überlebenschancen – Wie Körper Seele und soziale Umwelt zusammenwirken

(Ризик оболевања од рака – Шансе за њеживљавање – Како сачејсјују тјело, њиха и друштвена околина)

Сведоци смо опште тенденције у медицини, а самим тим и у психијатрији, која се тиче приближавања психолошких клиничких теорија тзв. соматској медицини. То сусретање и све интензивније прожимање, чини се, креће из оба правца. Наиме, немоћ класичне медицине да успешно предвиди, а нарочито да спречи појаву нових соматских обољења – међу њима, у првом реду, оних која су водећа на листи узрока смртности, као што су кардиоваскуларна и малигна обољења – једнака је истој таквој немоћи психијатара, психотерапеута и психолога да учине своје теорије о психогеном или чак социјалном пореклу органских болести убедљивим, што је упутило једне у сусрет другима. На ову тенденцију у свету медицине, уосталом, упућују и структура и функционисање низа психотерапијски оријентисаних институција са органски оболелим у развијеним земљама, који већ у свом називу, а нарочито у садржају рада, имају појмове „психотерапија” или „психосоматика”.

То потврђује и садржај књиге, аутора светске репутације, која је пред вама. Други од њих, проф. др Гросарт-Матичек (*Grossarth-Maticek*), води порекло са српских простора, што је видљиво и на страницама ове књиге, будући да су истраживања која је започео овај епидемиолог кренула из Црвенке, односно Београда. Професора Х. Штирлина (*Stierlin*), као, уосталом, и писца предговора и поговора Ајзенка (*Aysenck*) не треба посебно представљати познаваоцима европске и светске психијатријске, односно психолошке сцене.

Први део књиге, општији и намењен широј читалачкој публици, састоји се од 13 поглавља, док се други, не много краћи, састоји од већег броја прилога. Прилози су драгоцени за све оне које је проблематика ове књиге заинтриговала више од личног проблема, посебно научнике из области епидемиологије, као и психотерапеуте који су заинтересовани за ширу примену кратке (превентивне) психотерапије Роналда Гросарт-Матичека, коју он излаже под називом „тренинг-аутономије”.

У ослањању на системски теоријски приступ, аутори образлажу главне ставове психосоматике, која има за циљ да објасни механизме – као што то пише у поднаслову књиге на немачком језику – садејствовања тела, психе и социјалне околине у току настанка две болести савременог доба: рака и инфаркта. При том указују на онај елемент системске теорије који ће у следећим поглављима убедљиво поткрепити резултатима импресивних епидемиолошких истраживања. С разлогом упућују на ефекат синергистичког мултиплицирања утицаја низа појединачних чинилаца ризика обољења од ових болести, фактора као што су генетичко наслеђе, стресо-

гени начин живљења, излагање штетним агенсима, затим општи психосоцијални услови живљења и, оно што је оригинално у овој књизи, степен саморегулације, односно индивидуализације оболелог. Реч је о теоријски заснованој и операционално разрађеној идеји о саморегулацији (уз приложени упитник о овом начину психичког функционисања и опис његове примене), затим о концепту објашњења индивидуално-психолошког начина превазилажења животних проблема испитаника уопште. Сам степен саморегулације у директној је сразмери – како је документовано приложеним резултатима студија – са смањењем ризика оболевања од рака или инфаркта миокарда, односно са шансом за излечење или значајно дужином живота већ оболелих од ових и сличних психосоматских болести.

Објашњавајући могуће психичке чиниоце настанка психосоматског обољења посредством саморегулације, аутори указују на два основна механизма те врсте: на кочење и беспомоћно узбуђивање. Прво од њих доминантно је за појаву малигног обољења, а друго за развој инфаркта. Потом дају типологију личности, унутар које разликују шест емпиријски утемељених типова различитог осећања и понашања људи у ситуацијама које их фрустрирају. Поменућемо овом приликом неке од њих. Тип Т1: онај за чије понашање се најчешће везује могућност оболевања од рака, генерално је заокочен у задовољењу својих потреба, непрестано у напору да избегне конфликт са другима, због чега често губи наду или постаје бесмислено претерано активан. Насупрот овом је тип Т2: онај који је предиспониран за оболевање од инфаркта, који је сав у покрету, лако се узбуђује, ривализира или је у сукобу са другима, претерано често испољавајући агресивност. Тип Т4 је она личност која у „саморегулацији” сопствених потреба и очекивања околине успева да направи креативни компромис, тако да се уз њега веже најмање психосоматских обољења. Но, као и сви остали типови, и он представља мешавину обележја овако понуђених идеално-типских конструкција личности.

Оно што чини изузетну вредност ове књиге јесу резултати трију поменутих епидемиолошких студија, од којих је прва започета још почетком шездесетих година 20. века у тадашњој Југославији, а последња завршена средином деведесетих у Хајделбергу (*Heidelberg*). Као ретке проспективне студије рађене су на узорку чији се ред величине мери десетинама хиљада испитаника, а трајање деценијама. При томе се део истраживања односи на проверу ефекта интервенције, тј. примене краткотрајне (бихејвиористичко-психоаналитички обојене) психотерапије (саветовања) на развој саме болести, односно на ток излечења после операције рака или прежезаног инфаркта. Оно

што је истраживањима Гросарт-Матичека прибавило светску репутацију јесу неколико поновљена истраживања сличног типа, укључујући и контролу ауторовог истраживања коју је обавио реномирани светски научник као што је Ајзенк.

Завршавајући први део ове студије поглављем о „Размишљању о системској психоонкологији“, аутори указују на могућност широке примене саветодавног метода, тренинга аутономије у деблокади индивидуације у различитим областима, у спорту, привреди, просвети и другде.

Књига је, да истакнемо, и поред мноштва табела писана стилем који је разумљив широј читалачкој публици. То поткрепљују навођења више животних историја пацијената, као и изводи из психотерапијских протокола са породичне терапије неколико оболелих, које сликовито илуструју теоријске ставове, односно изложене резултате студија.

Додаци у прилозима, као што су табеле и њихова објашњења, јесу аргументи за неверне Томе у погледу резултата истраживања наведених у главном тексту, али и драгоцену помоћ оним читаоцима који желе да се активирају у сличним истраживањима. У том смислу истиче се опширни упитник (од 104 питања) за процену степена саморегулације, као и опис начина његове примене, тј. статистичке обраде података добијених у њему. Ту је на крају и каталог варијабли значајних за процену расположења и компетентности испитаника, затим попис варијабли везаних за шансу дужег живљења оболелих од рака, као и систематско навођење индикатора физичких и психосоцијалних чинилаца здравља у животу уопште.

Све у свему, реч је о књизи која заслужује да се преведе и на српски језик, будући да представља иновацију у науци у најмање два аспекта. У првом, реч је о резултатима једне, по узорку и начину обраде података, несвакидашње проспективне експерименталне епидемиолошке студије из области психосоматике. У другом аспекту, пак, ради се о први пут примењеној интервентној (у психотерапијском смислу) епидемиолошкој студији са експерименталном и контролном групом, која убедљиво доказује оправданост и успешност примене једне (кратке) психотерапијске методе у лечењу и спречавању психосоматских обољења са самог врха листе непосредних узрока смртности.

Зато се ова књига препоручује не само научницима, епидемиолозима, односно социјалним медицинарима и социјалним психијатрима, него и психотерапевтима, психијатрима, психолозима, као и свим посленицима у превенцији и терапији, како психичких проблема или брачних криза, тако у и лечењу најтежих органских обољења. Она афирмише једну нову науку – психоонкологију, како истичу њени аутори, указујући на, како се нама чини (нарочито у вези са приликама у здравству код нас, у којима, нажалост, нема ниједног чисто психосоматског одељења на којем се лече органски оболели), специфичну тежину психосоматике као превентивне стручне и научне медицинске области.

Петар ОПАЛИЋ
Институт за ментално здравље
Палмотићева 37, 11000 Београд
Тел: 011 3238 160
E-mail: popalic@f.bg.ac.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 4. 12. 2003. године.

КОНТИНУИРАНА МЕДИЦИНСКА ЕДУКАЦИЈА – МОДНИ ХИР ИЛИ БУДУЋИ СИСТЕМ –

Ђорђе РАДАК, Снежана ДЕДОВИЋ, Ружица НИКОЛИЋ

Центар за континуирану медицинску едукацију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Експанзивни развој биомедицинских наука довео је сваког лекара у ситуацију да са закашњењем добија информације о последњим медицинским достигнућима и примењује у лечењу релативно застарелу технику. Континуирана медицинска едукација (*Continuing Medical Education – CME*) би требало да смањи ово неминовно кашњење. Она се бави развијањем професионалне компетенције лекара (струка, вештина, наука, едукација) и промоцијом нових метода, знања и технологија у медицини. У многим земљама континуирана едукација је структурирана и обавезна, али стимулише слободан избор проблема и активности у усавршавању као нови културни модел. Она није учење програмираних инструкција, већ унапређење у личном процесу промене владајућих парадигми, јер је циљ промена праксе, а не теоријских концепата. Тако едукатори постају више стручњаци који преносе вештине него предавачи. Промена у клиничкој пракси континуираном едукацијом могућа је ако лекар решава проблем који је сам изабрао за своје усавршавање (*self directed curriculum*). У развијеним земљама дефинисани су механизми за контролу квалитета рада. Лекарске коморе су увеле лиценцирање лекара сваке пете године уз обавезу непрекидног професионалног усавршавања (*Continuing Professional Development – CPD*) или континуиране медицинске едукације (*CME*).

Кључне речи: континуирана медицинска едукација.

We cannot teach medicine for the twenty first century for the single reason that most of it does not currently exist.
L.H. Smith, 1985 [9]

Медицинска едукација се доскора могла свести на прегршт мнемотехничких формула у области базичних наука и искустава у клиничким дисциплинама са кулминацијом на испиту као недовршеном ритуалу који иницира ученика у сферу оних који знају. Затим следе године практичног рада са насумичним тренуцима просветљења и контакта са новостима током листања неког журнала, постдипломског курса или стручног састанка. Све то, по старој теорији учења, спада у први ред знања – познавање саме чињенице (*knowing the fact itself*), а стварност тражи од нас да прихватимо и други ред знања – знање где и како наћи потребну информацију (*where and how to find information*).

Традиционални статички концепт медицинског образовања требало би да се промени у динамички. Пасивни доктор кога треба насилно едуковати постаје креативни лекар који се фокусира према проблему који жели да решава у пракси (*self directed*). Истовремено, медицина уграђује свој део електронске револуције.

Експанзивни развој биомедицинских наука довео је сваког лекара у ситуацију да са закашњењем добија информације о последњим медицинским достигнућима и примењује у лечењу релативно застарелу технику – значи, грешити. Континуирана медицинска едукација (*Continuing Medical Education – CME*) би требало да смањи ово неминовно кашњење [1-5]. У многим земљама континуирана едукација је структурирана и обавезна, али стимулише слободан избор проблема и активности у усавршавању као нови културни модел.

Континуирана медицинска едукација није учење програмираних инструкција, већ унапређење у личном процесу промене владајућих парадигми (*para-*

digm shift), јер је циљ промена праксе, а не теоријских концепата. Тако едукатори постају више стручњаци који преносе вештине него предавачи [4-9].

Промена у клиничкој пракси континуираном едукацијом могућа је ако лекар решава проблем који је сам изабрао за своје усавршавање (*self directed curriculum*). Оспособљавање лекара за нову методу не значи да ће се та процедура инкорпорирати у клиничку праксу. Иновација у клиничкој пракси још не значи да ће се аутоматски побољшати резултати лечења [1-3]. Да ли ће једна научно-технолошка иновација бити прихваћена у клиничкој пракси зависи од њене комплексности, предностима у односу на постојеће процедуре, компатибилности са рутинским методама, могућности за обуку, доступност итд. [4].

У развијеним земљама дефинисани су механизми за контролу квалитета рада. Лекарске коморе су увеле лиценцирање лекара сваке друге или пете године уз обавезу непрекидног професионалног усавршавања (*Continuing Professional Development – CPD*) или континуиране медицинске едукације (*CME*).

Континуирана медицинска едукација се бави развијањем:

- професионалне компетенције лекара (струка, вештина, наука, едукација), и
- информисања о новинама у медицини, технологији и науци.

Термин *CME* се у свету све више замењује термином континуирани професионални развој (*CPD*), јер су лекарима, осим едукације, потребни и:

- организациона и социјална способност у тимском раду,
- интелектуална стимулација,
- лични и професионални развој,

- способност за конструктивну комуникацију,
- култивисање властитог начина подучавања других,
- управљачке и истраживачке способности итд. [5, 6].

Континуирани професионални развој омогућава остварење личног, стручног и научног потенцијала. Континуирана медицинска едукација се може схватити као део ширег концепта *CPD*. Континуирани професионални развој је индивидуални процес који би требало да буде комплементаран са колективним перспективама. Значи, треба да одговара потребама струке и друштва, а не да буде у конфликту са њима. Зато лекар треба да схвати *CME* и *CPD* као професионалну и етичку обавезу која њему доноси лични напредак, а пацијенту и друштву корист [7, 14].

Континуирана медицинска едукација је прилика за интерактивну размену знања, ставова и искустава током које лекар проверава и мења перцепцију о томе какав је, а какав би требало да буде. Величина ове дискрепанције диктира потребу за променама и мотивише, за почетак, промену понашања.

Размишљање о континуираној медицинској едукацији најпре се појавило као одговор на испољену сумњу у стручне способности појединих лекара. Касније се показало да постоји потреба непрекидног одржавања и развоја професионалних способности и компетентности. Европске земље су већ развиле систем контроле квалитета и акредитације *CME* [1].

Циници би могли рећи да је оваква организација заправо само бирократско оверавање онога што у стварности на неки начин постоји. Комитет за *CME* требало би да функционише као помагач и комуникатор, иницирајући покретање програма континуиране едукације тамо где је она недовољна. Систем *CME* ће се показати живим ако буде истовремено користан, али и привлачан за учеснике, при чему што више програма треба да се одвија на радном месту [2, 3].

Испитивања става лекара у развијеним земљама према *CME* показала су да се развијају култура и свест о потреби артикулисане континуиране едукације, а да питање професионалног развоја, скројеног по личном афинитету, постаје модни тренд и део електронске револуције [6, 8].

Са завршетком лекарског стажа добија се лиценца, али почиње, практично, доживотна континуирана едукација или усавршавање. Континуирани професионални развој, осим едукације, подразумева и индивидуално усавршавање психо-социјалних аспеката индивидуе, који нису само стручно знање или мануелна спретност. Ту спадају: способност за комуникацију, разумевање, тимски рад, подучавање других, управљачке, истраживачке и организационе способности и сл.

CME се сматра системом одржавања стандарда у професији или освежавање знања, док *CPD* означава напредовање кроз развој [6, 8]. Пролази време мита о онипотентном самосталном доктору и развијају се мултидисциплинарни [6, 8] и мултипрофесионални или интерпрофесионални [12] тимови окупљени око заједничког проблема и због конкретог пројекта. Мултипрофесионални тимови пружају прилику за интерпрофесионалну едукацију са поправљањем укупног нивоа лечења и неге, зајед-

ничким фокусирањем на потребе пацијента, сервиса и лекара стварањем могућности за учење са другима, од других и о другима [12].

CPD је и даље у многим земљама добровољна активност и нема обавезујуће улоге Коморе. Све више земаља уводи лекарима обавезу подношења извештаја комори о сопственом професионалном усавршавању у акредитованим институцијама или на акредитованим курсевима, конгресима и сл. [14, 15].

Професионално усавршавање се, у принципу, одвија на три начина:

- индивидуалне активности,
- групне активности,
- организоване групне активности.

Индивидуалне активности су самоусавршавање, писање стручних радова, постера или предавања, истраживања и публикување у часописима са стручним надзором (*peer reviewed*), усмеравање других у професији, студената, постдипломаца итд.

Групне активности су велике и поучне одељенске визите, клуб за праћење литературе, формирање мале групе за дискусију, тематски састанци и семинари.

Организоване активности су медицинске конференције, конгреси, тематске радионице (*workshop*), курсеви за освежавање знања и обуку за нове методе и вештине.

Све ове активности се доказују сертификатима који се прилажу Комори код обнављања лиценце, при чему минимално прописани збир поена мора да буде достигнут ради продужења дозволе. Лиценца тако представља дозволу за наставак професионалне делатности, дајући гаранцију да својим понашањем и професионалним умећем лекар неће угрожити болесника и да ће обнављањем знања бити ефикаснији у лечењу и комплетнији у животу.

Поставља се питање да ли би *CME*, односно *CPD* требало да буду обавезни?

Формалне схеме доприносе систематичности развоја, поготово тако дифузних и екстензивних новотарија као што је *CME*. Мада сертификати и бодови нису гаранција ефективности курса, послодавци, клинике, институти, држава и осигуравајућа друштва имају потребу да *CME* буде прецизно дефинисан. Ако систем буде прецизно организован, његово финансирање ће бити боље, па тиме и положај лекара који се усавршава, а котизација неће оптеретити лекаре већ установе [11].

Континуирана медицинска едукација се, формално, спроводи на пет нивоа:

1. превокацијска едукација (пре факултета),
2. вокацијска едукација (додипломске студије на универзитету – факултету),
3. пререгистрацијска едукација – лекарски стаж,
4. пострегистрацијска едукација (постдипломске студије, академски курсеви, специјализације),
5. даља континуирана едукација или професионално усавршавање [13].

CME се може одвијати у:

- формалним, и
- неформалним облицима.

Према месту одвијања *CME* могуће је:

- универзитетско, и
- вануниверзитетско усавршавање.

Данас се сматра да сваки доктор постаје едукатор у даљем професионалном процесу (према млађим колегама, медицинским сестрама, особљу, болесницима и народу уопште). Сваки лекар у свом послу има улогу *role-model*, тј. модела за углед. Он треба да прихвати одговорност која долази са развојем компетентности и да утиче конструктивно на своју околину.

ЦЕНТАР ЗА КОНТИНУИРАНУ МЕДИЦИНСКУ ЕДУКАЦИЈУ

Спонтаност је најбоља кад је организована. Континуирана медицинска едукација захтева добру организацију и институције. Саме институције могу и требало би да се прилагођавају и уче прилагођавајући своју организациону структуру. Интеракцијом институције и појединца стварају се и услови за подизање нивоа интелектуалне климе факултета.

Центар за континуирану медицинску едукацију формирао је Медицински факултет у Београду фебруара 2003. године. Он ће функционисати у сарадњи са будућом лекарском комором Србије, Министарством здравља и образовања и Српским лекарским друштвом. Формирани су простор, персонално језгро и основни информативно-технички услови за рад Центра за СМЕ. Информативни систем подразумева електронску базу података и минимум наставне опреме за коришћење од стране што више сегмената СМЕ.

Функција центра за континуирану медицинску едукацију је:

- иницијација и развој система континуиране медицинске едукације на Медицинском факултету,
- дефинисање програма СМЕ,
- развој структурне базе (простор, информативно-технички услови),
- формирање базе података (организатори, пројекти, учесници, оцене скупова и пратеће публикације) релевантних за СМЕ,
- развој нових информатичко-технолошких могућности за рад Центра (*on-line* курсеви, учење на даљину),
- организација стручно-научних скупова (семинара, школа итд.), са међународним учешћем, у циљу континуиране медицинске едукације, у оквиру и ван факултета,
- публикавање у склопу континуиране медицинске едукације,
- укључивање у интернационални систем континуиране медицинске едукације који сада слично функционише у свим европским земљама,
- сарадња у међународним пројектима у области континуиране медицинске едукације,
- анализа резултата СМЕ,
- популаризација идеје континуиране медицинске едукације,
- ангажовање и размена страних и наших експерата за извођење СМЕ,
- организација студијских боравака у угледним центрима у иностранству у циљу СМЕ [9, 10].

Програм континуиране медицинске едукације обухвата све врсте стручно-научних и образовних активности које прођу поступак рецензије коју је обавио Програмски одбор Центра за СМЕ. Програмски одбор Центра за СМЕ прихвата предложену тему за програм СМЕ ако се предложени курс заснива на научним основама а за тему постоји велики интерес, под условом да курсом руководи организација или стручњак којег референце квалификују за одговарајући програм.

Сертификати

Учесник на курсевима СМЕ за овладавање новим методама и вештинама, осим знања и вештина, похађајући курс стиче потврду (сертификат) која му омогућује самосталну примену одређених знања и вештина у пракси. Овакви курсеви захтевају конкретне дидактичке инструкције, практичну обуку и проверу знања на крају.

По завршетку едукације за увођење нове дијагностичке или терапијске процедуре учесници добијају сертификат који може имати четири нивоа:

1. верификација учешћа на курсу,
2. верификација о завршеном курсу,
3. потврда да лекар може изводити процедуру под надзором стручњака,
4. потврда да лекар може самостално да изводи процедуру без даљег надзора [6, 8].

Бодови

Лекари који су последњих година присуствовали стручним скуповима у свету имали су прилику да добију диплому на којој, између осталог, пише колико су СМЕ кредита (бодова) зарадили.

Сваки позив за стручни састанак данас би требало са садржи информацију да ли је скуп акредитован (европски, национални или регионални борд за акредитацију) и колико се бодова добија учествовањем.

Едукациона активност по типу акредитованог састанка, конгреса или семинара завршава се доделом потврде о броју остварених бодова. Будућност ће донети стварање система у коме полазник за сваку едукациону активност стиче извесан број бодова (кредита) које додељује агенција за лиценцирање и акредитацију или лекарска комора. Ови бодови служе за обнављање дозволе – лиценце за рад. За сада се не очекује да неко ко не испуни СМЕ захтеве изгуби лиценцу, али тај тренутак није далеко. У неколико високоразвијених земаља (Холандија, Велика Британија, Француска, Италија, Швајцарска, Ирска) таква могућност законски постоји и до сада није било негативних ефеката [1, 6-8, 13].

Усаглашавањем наше земље са Европским системом за пренос кредита (*European Credit Transfer System – ECST*), лекарима ће бити омогућено кретање кроз европску мрежу континуиране медицинске едукације. Тиме ће бити награђени лекари који се усавршавају, пишу, стручно комуницирају. Ови

бодови се вреднују и при селекцији за упис на пост-дипломске и супспецијалистичке студије [6-8].

Да ли *CME*, односно *CPD* поправљају ране и удаљене резултате лечења пацијената (*cost benefit*)?

Статистике одговарају потврдно на оба питања [6-8]. Ако је тако, професија, држава и струка морају помоћи и регулисати системе континуиране едукације [9, 10].

Акредитација *CME*

Акредитација подразумева давање сертификата (потврде) лицу, институцији или пројекту (програму) да су испуњени стандарди (минималног или врхунског) квалитета неопходни за планирану сврху у оквиру система *CME* [12-14]. У свету су формирана међународна (европска), национална и регионална тела за акредитацију и контролу квалитета. Процес акредитације подразумева следеће критеријуме који се образлажу у предлогу пројекта:

- смисао и циљеви пројекта,
- савременост и научна заснованост програма,
- изводљивост плана рада,
- адекватност броја и структуре учесника,
- методологија предавања, семинара и практичних вежби,
- информатичка и публицистичка пратња,
- међународна сарадња,
- регионална сврсисходност и очекивани резултати,
- систем обезбеђивања и праћења квалитета [14].

Програмски одбор Центра за *CME* процењује образовну вредност активности да би оне биле признате као *CME*. При акредитацији предност имају образовне активности које организују признате образовне институције и појединци. Организатори треба да укључе:

- образовне и професионалне организације (универзитети, медицински факултети, универзитетске клинике, здравствене установе) и удружења здравствених радника;
- европска, национална и регионална удружења и организације укључене у истраживања и лечење одговарајуће болести.

Организатор се обавезује да ће поштовати постављене стандарде потписивањем уговора. Акредитациони одбор може да тражи потврду о поштовању препорука на основу случајне контроле.

Организатор покреће пројекат активности у оквиру *CME* дефинишући:

- циљ образовног процеса,
- карактеристике потенцијалних учесника,
- резиме образовне активности,
- подударност образовне активности са потребама учесника,
- систем праћења ефекта *CME*.

Анализа образовних потреба лекара у области *CME* пружа могућност за селекцију интересантних тема. Организатор би требало да идентификује и анализира интерес потенцијалних учесника на основу:

- евиденција о жељама потенцијалних кандидата,
- потреба друштва (здравства) за одређеним образовним активностима,

- могућности интерактивних облика едукације (*on-line* часописи, вежбе, тестови) [6, 10, 11].

Карактеристике потенцијалних учесника утичу на планирање оптималног број учесника. Очекивани ниво знања и искуства потенцијалних учесника диктира стручни ниво курса, јер се учење мора надовезивати на претходно искуство и проблеме учесника. Подучавање одраслих мора бити усмерено на практични проблем (*problem centered*). Учесници на крају морају бити способни да практично примене научно [13].

Организатор би требало да дефинише правила пре почетка образовног процеса:

- организациону структуру која руководи едукацијом,
- појединачну одговорност и овлашћења,
- адекватност места састанка,
- методолошко-информативна средства,
- едукатори добијају повратну информацију евалуацијом мишљења учесника курса,
- пожељан је *follow up* да би се проценило какви су удаљени ефекти учења на промену праксе [6-8].

Организатор мора да има процедуру за евалуацију образовног процеса: у коликој мери је остварено стицање знања; да ли је било досадно или забавно; квалитет предавања по процени учесника; мишљења учесника о користи од курса. Ово би требало да се искористи у планирању будућих активности. Треба рачунати са тим да је много теже мерити ефекте *CPD* него *CME* [6].

Потенцијални конфликт интереса код образовних активности у које је укључена индустрија регулише се тако што организатор гарантује да процес *CME* испуњава критеријуме квалитета и да евентуална финансијска подршка коју дају комерцијалне организације неће негативно утицати на моралну коректност и стручно-научну заснованост садржаја.

Популаризација идеје континуиране медицинске едукације подразумева континуирано информисање (интернет презентација, билтен) о активностима *CME* и успостављање мултилатералне сарадње у области *CME* (Европске агенције за *CME*, Министарство за науку и Министарство просвете, Лекарска комора итд.).

ЛИТЕРАТУРА

1. UEMS (Union Europeene des Medicines Specialistes) D 9908. Criteria for International Recognition of CME, 1999.
2. Fox RD, Bennett NL. Continuing medical education. Learning and change. Implications for continuing medical education, *BJM* 1998; 316:466-8.
3. Wolfe JHN. European CME, Editorial, *Eur. J. Endovascular Surgery* 1999; 18:277-9.
4. Rogers EM. Diffusion of innovations, 4th ed. New York, Free Press, 1995.
5. Senge P. The fifth discipline, New York, Doubleday 1990.
6. SCOPME (Standing Committee on Postgraduate Medical and Dental Education). A Strategy for Continuing Education and Professional Development for Hospital Doctors and Dentists, London 1999.
7. Department of Health. A first class service, Quality in the new, NHS 1998.
8. SCOPME (Standing Committee on Postgraduate Medical and Dental Education). Multiprofessional working and learning. Sharing the educational challenge. A working paper for consultation, London 1997.

9. Smith LH. Medical education for the twenty first century, J Med Education 1985; 60:106-12.
10. Flynn FV. Development of distance learning for the college's CME scheme. Bull Roy Coll Pathol 1996; 140:2-6.
11. Richards T. Continuing medical education, BMJ 1999; 316:246.
12. Headrick LA, Wilcock PH, Batalden PB. Interprofessional working and continued medical education, BMJ 1998; 316:771-4.
13. Davis DA, Thomson MA, Oxman AD, Haynes B. Changing physician performance: A systematic review of the effect of continuing medical education strategies. JAMA 1995; 274:700-5.
14. Michels HR. Continuing Medical Education in Europe: NVVC, CVOI, ESC, UEMS and EBAC, Netherland Heart Journal 2001; 9(7):1-5.
15. Todorović M. Lekarska komora i savremeno društvo. Komisija za međunarodnu saradnju SLD, Beograd, 2002.

Đorđe RADAK
 Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“
 Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd

ПРОФ. ДР ГОРДАНА ТУЦАКОВИЋ РОЂ. ПЕТРОВИЋ (1935-2003)

Изненада, 29. децембра, на издању 2003. године, преминула је др Гордана Туцаковић, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду и члан Медицинске академије Српског лекарског друштва.

Др Гордана Туцаковић рођена је 1935. године у Београду, где је завршила основну школу и гимназију. Медицински факултет у Београду уписала је школске 1953/54. године а дипломирала 1959. као најбољи студент генерације.

Општи лекарски стаж завршила је 1961. године. Избором за асистента за предмет патолошка анатомија на Медицинском факултету у Београду започиње универзитетску каријеру, пролазећи преко свих редовних степена напредовања – од асистента до редовног професора. Специјалистички испит из патолошке анатомије положила је са одличним успехом 1966. године, а докторску тезу под насловом „Урођене и стечене патолошко-анатомске промене међупреткоморске преграде срца” одбранила је на Медицинском факултету у Београду 1972. године и стекла звање доктора медицинских наука. За доцента је изабрана 1973, 1978. за ванредног, а 1984. године за редовног професора за исти предмет.

Рођена и одрасла у грађанској, интелектуалној средини, широког општег и медицинског образовања, нашла је широк простор свог деловања у остваривању научних и хуманистичких захтева позива који је одабрала. Обављала је све обавезе које је посао на Институту захтевао и кроз које се својим високим стручним стандардима, интелектуалним и радним потенцијалима, професионалним и етичким квалитетима потврђивала као врстан стручњак и научник, професор и педагог у правом смислу речи. Својим деловањем дала је знатан допринос унапређењу и осавремењивању рада на Институту за патолошку анатомију и наставе патологије на Медицинском факултету, редовне и постдипломске.

У свом раду определила се за област кардиопатологије, у којој су њено уже интересовање биле урођене срчане мане. Уз многоструку морфолошких варијација и компликованост клиничких поремећаја, урођене срчане мане су представљале изазов за истраживања. С пуно озбиљности у раду, научне критичности и систематичности, која јој је била својствена, пришла је овом послу озбиљ-



но и студиозно, обављајући га било кроз властити свакодневни рад, било као креативан сарадник у тиму за кардиопатологију Института, или као носилац и организатор научно-истраживачких пројеката. Кроз овај рад и конфронтације патоанатомског налаза са клиничким налазима, који дефинишу одговарајућу клиничку слику мане, остварена је сарадња са клиничарима, посебно педијатрима, неопходна у истраживањима и разјашњењима односа морфолошких и условљених хемодинамских поремећаја. Била је окосница овог рада, радовала се резултатима и успесима, никада не одмеравајући свој рад и допринос успеху.

Публиковани резултати истраживања у овој области били су најбројнији међу више од 200 радова у којима је она била носилац или сарадник, а који су објављивани у многим домаћим и страним часописима, књигама и уџбеницима и цитирани у научној литератури. Имала је велики углед код наших и страних стручњака који су се бавили овом области, у којој је она, базирано на властитим истраживањима, увек имала нешто ново да дода.

Током времена, на основама овог систематског рада тима за кардиопатологију и уз велики допринос проф. др Гордане Туцаковић као организатора, сарадника и координатора, настао је Музеј и Регистар од више од 1.000 сачуваних макроскопских препарата урођених срчаних мана са комплетном клиничком и патолошком документацијом, који представља значајан научни фонд не само за редовну и постдипломску наставу, већ и за даља изучавања ове кардиопатолошке области.

С пуно љубави и ентузијазма обављала је своју професионалну обавезу редовне и постдипломске наставе, несебично преносећи своја знања кроз предавања, практичне вежбе, семинаре и менторства израде магистарских и докторских теза. Студенти су њен наставнички рад, залагање и однос у савлађивању програма – који је, сем професорског, био и пријатељски и родитељски – ценили и исказивали доделама похвала, плакета и диплома студената Медицинског факултета и Универзитетског одбора Савеза студената Београдског универзитета.

Позната на факултету као вредна и конструктивна, која поверени посао увек доводи до краја, бира на је и ангажована на разним пословима и функцијама Катедре, факултетских већа, комисија и одбора, Савета факултета и Судскомедицинског одбора.

Као особа високог професионалног и моралног интегритета, изабрана је на функцију председника Етичког комитета Медицинског факултета, којом је завршила своју активност на факултету.

За свој рад на факултету добила је „Плакету” Медицинског факултета поводом 50. годишњице његовог оснивања.

Др Гордана Туцаковић је била активан члан Српског лекарског друштва. Њена активност у Друштву одвијала се у секцијама и Уредништву часописа „Српски архив за целокупно лекарство”. Била је члан секције патолога и кардиолошке секције. Учествовала је на многим стручним састанцима и у раду председништва секција и удружења у која је била. Ангажовала се на организовању симпозијума, конгреса, у редакцији и штампању зборника радова.

За редовног члана Медицинске академије Српског лекарског друштва изабрана је 1990. године, а од 1992. била је члан њеног председништва. Као председник редакционог одбора организовала је и радила на сређивању биографских података члано-

ва Медицинске академије СЛД и издавању књиге „Медицинска академија 1976-1996”, која садржи биографије 259 чланова Академије изабраних у првих 20 година њеног постојања, што представља драгоцену грађу за историју српске медицине.

Била је члан Одбора за кардиоваскуларну патологију Одељења медицинских наука САНУ и више интернационалних друштава.

Др Гордана Туцаковић је била изузетна личност, срдачна, комуникативна, увек расположена и пуна оптимизма, који је преносила и на друге. Била је особа са којом је било задовољство радити, сретати се и дружити се. Имала је широк круг пријатеља у свим срединама. У њеном понашању и деловању препознавала се особа богате културе, истинских вредности у њој укореењених, које су се одражавале у њеној физичкој појави и понашању, префињеном једноставности и елеганцијом.

Др Љубица БОЖИНОВИЋ

* Рукопис је достављен Уредништву 29. 2. 2004. године.

ПРОФ. ДР ПРЕДРАГ КАЛИЧАНИН (1927-2004)

КОРИФЕЈ СРПСКЕ ПСИХИЈАТРИЈЕ

Почетком јануара 2004. године у Београду је умро проф. др сц. Предраг Каличанин, професор Медицинског факултета и редовни члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва.

Сахрањен је у Алеји заслужних грађана на Новом гробљу у Београду.

У тајне психијатрије као научне дисциплине, вештине лечења и уметности комуникације улази пре пет деценија.

Професора Каличанина краси богат и раскошан стваралачки опус, у којем су усклађене креативна, трагалачка и научна објективност на пољу психијатријске литературе, свеобухватност и немало визионарство у истраживачким пројектима, систематичност и иновације у руководним и организационим функцијама, наглашено људско поштење и живот украшен патриотским врлинама.

Истичемо само најважније делове уистину пребогате биографије професора Каличанина: специјализација и студијски боравци на познатим европским психијатријским клиникама и у болницама, докторска дисертација „Епидемиолошки аспекти шизофреније у Београду”, учесник и организатор научних скупова у земљи и у иностранству, консултант Одељења за ментално здравље Светске здравствене организације, организатор Колаборативног центра Светске здравствене организације (пред реноминацијом), родоначелник дизастер психијатрије (психијатрије катастрофа) и комуналне психијатрије код нас, секретар Удружења психијатара Југославије, председник Савезне и Републичке комисије за психијатрију, председник Психијатријске секције Српског лекарског друштва, директор Института за ментално здравље, директор програма „Заштита менталног здравља избеглица”, добитник већег броја награда и друштвених признања.

Познавање неколико светских језика олакшало је професору Каличанину да перманентно буде у току савремене светске литературе, да буде у жижи научних достигнућа у психијатрији и сродним дисциплинама, али да и сам допринесе развоју европске психијатрије учешћем у запаженим пројектима: ре-



организација азила (психијатријских тамница ментално оболелих), модернизација класичних психијатријских болница, медицинска етика и права душевних болесника на хуманије услове живота.

Благовремено спознавши да је човекова душа велики, често тајанствен и тајновит свет, „попут лотоса са латицама многим”, држао се хуманог начела да је треба отворити речима „налик на тамјан и појање”, којима треба додати меда, а некад наслутити, ослушнути или видети у магли загонетни свет душевног болесника.

У планетарној инвазији зла и мржње у последњој деценији прошлог века окупио је велики број терапеута који ће са срцем у мозгу завирити у душе, заронити у океан бића помућеног ужасом рата и стресом, јер за човекову душу, која се све чешће удаљава од хармоније или јој тирански одузимају хармонију, није пронађен ни скенер, ни Рихтерова скала за стрес. Требало је рањене, кад прођу вихори рата, престану сузе и наставе да плачу други органи, охрабрити да превазиђу и „натпевају безнађе” и помоћи им да са што мање ожиљака, свако из свог дела пакла, изађе на хоризонт спаса.

И пером и делом енергично се супротстављао сатанизацији народа, злоупотреби психијатрије у политичке, верске и расне сврхе. Залагао се за етичко просветљење у нади да ће та бакља ићи из руке у руку.

Своју стваралачку енергију, непресахлу ни у последњој фази његовог животног трајања, оваплотио је у 48 монографија, уџбеника и приручника, у 180 научних радова и украсио круном свог стваралаштва – делом „Психијатрија” у три тома. Ово капитално дело, књига писана стилем украшене чистоте, јасноће, лапидарности и лепоте, модеран је уџбеник енциклопедијске вредности.

Предраг Каличанин је био човек који је увек бирао лице – не маску – наглашеног сензибилитета за правду и, без претеривања, човек космичког достојанства, лепе душе, а за лепим душама „дубље се јеца”.

Професор др Предраг Каличанин остаће на пиједесталу корифеја савремене српске психијатрије.

Јован БУКЕЛИЋ

* Рукопис је достављен Уредништву 26. 2. 2004. године.

СУПОРТИВНА ТЕРАПИЈА ОБОЛЕЛИХ ОД МАЛИГНИХ ОБОЉЕЊА

Међународни едукативни симпозијум, Београд, 2. октобар 2004.

www.passport.zepter.co.yu/sccbgd

У оквиру Центра за континуирану медицинску едукацију Медицинског факултета у Београду одржаће се први међународни едукативни симпозијум на тему „Супортивна терапија оболелих од малигних обољења”.

1. ОРГАНИЗАТОР: Институт за онкологију и радиологију Србије (ИОРС), под покровитељством Мултинационалне асоцијације за супортивну терапију оболелих од малигних обољења (MASCC) и уз подршку Међународне асоцијације за хосписе и палијативну негу (*International Association for Hospice and Palliative Care* – IAHPC) и Европске асоцијације за палијативну негу (*European Association for Palliative Care*, огранак за Централну и Источну Европу – EAPC-EAST).

2. РУКОВОДИЛАЦ СИМПОЗИЈУМА И ОРГАНИЗАЦИОНИ ОДБОР

Председавајући:

научни саветник др сц. мед. Светислав Јелић, ИОРС

Којредседавајући:

виши научни сарадник др сц. мед. Снежана Бошњак, ИОРС

Организациони одбор:

- Г-ђа Sarah Field, Велика Британија
- Проф. др Ранка Самарџић, Медицински факултет, Институт за клиничку фармакологију, фармакологију и токсикологију
- Прим. мр сц. др Љиљана Жикић, Градски завод за геронтологију, кућно лечење и негу
- Прим. мр сц. др Снежана Шушњар, ИОРС
- Др сц. мед. Љиљана Миловић, ИОРС
- Мр сц. мед. Даворин Радосављевић, ИОРС
- Мр сц. мед. Гордана Богдановић, Институт за онкологију, Сремска Каменица

Научни одбор:

- Др Jorn Herrstedt, Данска, MASCC
- Проф. др E. Bruera, САД, IAHPC
- Проф. др F. Roila, Италија
- Доц. др Ненад Боројевић, ИОРС
- Проф. др Радан Џодић, ИОРС
- Прим. др Наташа Милићевић, Клиничко-болнички центар „Безанијска коса”
- Научни саветник др сц. мед. Светислав Јелић, ИОРС
- Виши научни сарадник др сц. мед. Снежана Бошњак, ИОРС

3. МЕСТО ОДРЖАВАЊА СИМПОЗИЈУМА:

Београд; сала ће бити накнадно одабрана.

4. ДАТУМ ОДРЖАВАЊА СИМПОЗИЈУМА:

2. октобар 2004. (09:45-18:15)

5. ПРОФИЛ СЛУШАЛАЦА

Супортивна терапија оболелих од малигних обољења није обухваћена програмом студија медицине, као ни одговарајућих специјализација. Симпозијум је намењен свим лекарима који учествују у лечењу оболелих од малигних обољења: лекарима примарне здравствене заштите, онколозима, специјалистима опште медицине, интерне медицине, радиотерапије, хирургије, гинекологије и физикалне медицине, медицинским сестрама, као и другим релевантним стручњацима (члановима мултидисциплинарних тимова) – клиничким психолозима, социјалним радницима и дефектолозима.

6. ПРЕДВИЂЕНИ БРОЈ СЛУШАЛАЦА: најмање 100, а највише 300 слушалаца из наше земље и земаља централне и источне Европе.

7. КРАТАК РЕЗИМЕ ТЕМЕ

Савремени приступ лечењу у онкологији налаже да се циљеви лечења прошире тако што би се постојећим квантитативним циљевима (редукција туморске масе, продужење преживљавања) додао и квалитативни циљ – очување болесниковог квалитета живота. Специфична антитуморска терапија и приступи који су, у првом реду, оријентисани на очување болесниковог квалитета живота требало би да се примењују упоредо и у складу са индивидуалном ситуацијом сваког болесника понаособ.

Симпозијум промовише супортивну терапију као саставни део модерног, свеобухватног и мултидисциплинарног онколошког лечења. Супортивна терапија обухвата све приступе који су превасходно усмерени на то да оболелом и члановима његове породице помогну да се изборе са симптомима малигне болести, токсичним ефектима њеног лечења и са психосоцијалним проблемима који неумитно прате малигну болест. Циљ супортивне терапије је да пружи подршку оболелом и да му помогне да постигне најбољи могући квалитет живота у свим фазама малигне болести, што обухвата период од постављања дијагнозе, као и период рехабилитације после лечења. Циљ симпозијума је да се полазници упознају са супортивном терапијом као дисциплином, њеним задацима и достигнућима. Теме ће обухватити евалуацију и лечење најважнијих симптома малигне болести, најчешћих токсичности антинеопластичне терапије, као и приступ болеснику који умире. Полазници ће имати прилику да се упознају са постојећим међународним водичима за клиничку праксу у овој области онкологије. Предавања ће одржати најеминентнији светски експерти из ове области – који су се за ову прилику одрекли хонора – и домаћи предавачи.

Детаљне информације о Симпозијуму налазе се на веб-страници: www.passport.zepter.co.yu/sccbgd.

8. ЦИЉЕВИ СИМПОЗИЈУМА:

1. Да се полазници упознају са супортивном терапијом као дисциплином, њеним циљевима, задацима и достигнућима. Такође, да се упознају са основним вештинама које треба да поседује лекар и минималним стандардима услуге за здравствене установе које су неопходни да би се оболелима од малигнитета пружила оптимална супортивна терапија;
2. да се полазници упознају са концептом квалитета живота у онкологији;
3. да се полазници оспособе за евалуацију и лечење најважнијих симптома, односно компликација малигне болести (канцерски бол, диспнеја, коштане метастазе, анорексија/кахексија), као и за превенцију и лечење најчешћих токсичности хемиотерапије и радиотерапије (мучнина/повраћање, мијелосупресија, фебрилна неутропенија);
4. да се полазници упознају са међународним водичима за клиничку праксу у области супортивне терапије;
5. да се полазници упознају са основама неге болесника који умиру (*end of life care*).

9. ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ:

Очекује се да се на Симпозијуму постигну следећи резултати:

1. да онколози и други релевантни стручњаци прихвате супортивну терапију као дисциплину која доприноси очувању квалитета живота оболелих у свим фазама малигне болести, која је, према томе, саставни део модерног, свеобухватног и мултидисциплинарног онколошког лечења;
2. да се очување квалитета живота усвоји као један од циљева онколошког лечења и да се укаже на право сваког болесника да му се обезбеди најбољи могући квалитет живота у свим фазама малигне болести као етички и клинички императив;
3. да полазници савладају правилну евалуацију и савремено лечење најважнијих симптома и компликација малигне болести, најчешћих токсичности хемиотерапије и радиотерапије, као и да овладају основним принципима неге умирућих болесника;
4. да предавања водећих светских експерата инспиришу и додатно мотивишу полазнике за активније учешће у овој области онкологије;
5. да се окупе лекари и сви релевантни стручњаци који су заинтересовани за супортивну терапију, као и представници фармацеутске индустрије, те да се упути јасна порука здравственим властима, али и широј лаичкој јавности, да је могуће и неопходно ефикасније лечење симптома малигне болести и токсичности антинеопластичне терапије.

10. МЕТОДИ РАДА: Предавања овлашћених међународних предавача из области супортивне терапије и домаћих стручњака. Предавања ће бити на енглеском језику, без симултаног превођења.

11. ПРОВЕРА СТЕЧЕНИХ ЗНАЊА

Предвиђена је провера стечених знања. Предвиђени начин провере: једно тест-питање из сваког предавања са понуђеним одговорима, од којих је један одговор тачан.

12. СПИСАК ТЕМА СА ИМЕНИМА ПРЕДАВАЧА

09:45-10:00	Поздравна реч и уводно излагање S. Jelic, Chairman
10:00-10:30	New aspects of supportive care: the MASCC vision Нови аспекти супортивне терапије: визија MASCC J. Herrstedt, Denmark
10:30-11:00	ESMO policy for supportive and palliative care ЕСМО стандарди за пружање оптималне супортивне терапије и палијативне неге Prof N. Cherny, Israel
11:00-11:30	The concept of quality of life in oncology Концепт квалитета живота у онкологији Prof D. Osoba, Canada
11:30-12:00	ПАУЗА ЗА КАФУ
12:00-12:30	Cancer pain syndromes and pharmacotherapy of cancer pain Болни синдроми у онкологији и лечење канцерског бола Prof C. Ripamonti, Italy
12:30-13:00	Evaluation and management of dyspnea Приступ болеснику са диспнејом и лечење диспнеје Prof S. Ahmedzai, UK
13:00-13:30	Evaluation and management of cachexia Приступ болеснику и лечење синдрома анорексије/кахексије Prof E. Bruera, USA
13:30-14:00	Дискусија
14:00-15:00	РУЧАК
15:00-15:30	Management of chemotherapy induced emesis Превенција и лечење мучнине и повраћања услед примене цитотоксичних лекова Prof F. Roila, Italy
15:30-16:00	Management of hematological complications of malignancy and chemotherapy: The role of hematopoietic growth factors Лечење хематолошких компликација малигне болести и хемиотерапије: улога фактора раста хематопоезе С. Јелић, научни саветник, СЦГ
16:00-16:30	Treatment of febrile neutropenia Лечење фебрилне неутропеније С. Бошњак, виши научни сарадник, СЦГ
16:30-17:00	Дискусија Chairperson
17:00-17:30	ПАУЗА ЗА КАФУ
17:30-18:00	Unmasking end of life care Основи неге умирућег болесника Prof J. Luczak, Poland
18:00-18:15	Завршна реч С. Бошњак, Co-chairman
20:30	ВЕЧЕРА

Висина котизације: 100 евра

13. ПРЕДЛОГ СЕРТИФИКАТА

Уверење да је ...похађао симпозијум континуиране медицинске едукације под називом: „Супортивна терапија оболелих од малигних обољења – први међународни едукативни симпозијум”.

14. РЕГИСТРАЦИЈА

Регистрација ће се обављати електронским путем. Молимо све заинтересоване да посете веб-страницу Симпозијума: www.passport.zepter.co.yu/scsbgd и да се региструју. Уплате ће се примати од 1. септембра 2004. године.

Председавајући Симпозијума:

др Светислав ЈЕЛИЋ

Копредседавајући Симпозијума:

др Снежана БОШЊАК

Институт за онкологију и радиологију Србије

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 132

JANUARY - FEBRUARY 2004

NUMBER 1-2

CONTENTS

ARTICLES

- Miroslav Markovic, Lazar Davidovic, Zivan Maksimovic, Dusan Kostic, Sinisa Pejkcic, Ilija Kuzmanovic, Predrag Djoric, Nenad Jakovljevic, Slobodan Lotina
IMPACT OF INTRAOPERATIVE PARAMETERS
ON SURVIVAL OF PATIENTS WITH RUPTURED
ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM 9
- Dragomir Marisavljevic, Zoran Rolovic, Milena Pantic, Angelina Novak, Vesna Djordjevic, Vladimir Lazarevic, Darinka Boskovic, Milica Colovic
ABNORMALITIES OF CHROMOSOME 17 IN MYELODYSPLASTIC
SYNDROMES: INCIDENCE AND BIOLOGICAL SIGNIFICANCE 13
- Dusanka Milosevic, Ljiljana Janosevic, Ranko Dergenc, Milan Vasic
PATHOLOGICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH
RHINITIS MEDICAMENTOSA 17
- Zagorka Milovanovic, Dusan Stanojevic
MYOMEOTOMY BY VAGINAL ROUTE 21
- Aleksandar J. Ristic, Igor Petrovic, Nikola Vojvodic,

- Slavko Jankovic, Dragoslav Sokic
PHENOMENOLOGY AND PSYCHIATRIC ORIGIN
OF PSYCHOGENIC NONEPILEPTIC SEIZURES 27

CASE REPORTS

- Zorana Penezic, Slavica Savic, Svetlana Vujovic, Svetislav Tatic, Maja Ercegovac, Milka Drezgic
ECTOPIC CORTICOTROPH SYNDROME 32
- Nebojsa Antonijevic, Milica Stanojevic, Jovan Perunicic, Milan Djokic, Danijela Mikovic, Mirjana Kovac, Predrag Miljic, Rajko Milosevic, Branka Terzic, Zorana Vasiljevic
HEPARIN INDUCED THROMBOCYTOPENIA TYPE II
AND MYOCARDIAL INFARCTION: TWO CASE REPORTS. 37
- Slobodan Nikolic, Zoran Mihailovic, Jelena Micic
SUICIDAL DEATH CAUSED BY ELECTROCUTION - TWO
CASE REPORTS. 40