



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 132.

МАРТ-АПРИЛ 2004.

СВЕСКА 3-4

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Жељко Петровић, Светислав Јелић, Ивица Пенђер
Југуларна дисекција врата код супраглотисних карцинома ларинкса
са клинички негативним налазом на врату (N0) 73

Ивица Станчић
ПОГОДНОСТ ВЕСТИБУЛАРНИХ ПОВРШИНА ДОЊИХ ОЧЊАКА
ЗА ПРИХВАТАЊЕ РЕТЕНЦИОНИХ ЕЛЕМЕНАТА ПАРЦИЈАЛНЕ
СКЕЛЕТИРАНЕ ПРОТЕЗЕ 76

Ђорђе Радак, Зоран Цветковић, Небојша Тасић, Бранко Петровић,
Весна Лачковић, Гордана Ђорђевић-Денић
САДРЖАЈ БАКРА И ЦИНКА У ХУМАНОМ УЛЦЕРИСАНОМ
КАРОТИДНОМ ПЛАКУ 80

Славиша Ђуричић, Предраг Минић, Сања Радовановић,
Драган Д. Бабић, Михаил Гаврилов
ОСНОВНА СПИРОМЕТРИЈСКА МЕРЕЊА КОД РАДНИКА НА
ФАРМАМА СВИЊА 85

Драган Мирић, Кенан Сенохладски, Бранислав Старчевић,
Зоран Ђорђевић
СПОЉНА ФИКСАЦИЈА РАТНИХ ПОВРЕДА ПРОКСИМАЛНОГ
ОКРАЈКА ХУМЕРУСА 92

Татјана Атанасијевић, Слободан Николић, Весна Ђокић
СТЕПЕН ТЕЖИНЕ УКУПНЕ ТРАУМЕ КАО МОГУЋИ
ПАРАМЕТАР ЗА ПРОЦЕНУ ВИСИНЕ СА КОЈЕ ЈЕ
ОСТВАРЕН СМРТОНОСНИ ПАД 96

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Јасна Зидверц-Трајковић, Александра М. Павловић,
Милија Мијајловић, Загорка Јовановић, Нада Штернић
ПАРОКСИЗМАЛНА ХЕМИКРАНИЈА 99

Предраг Чановић, Олгица Гајовић, Жељко Мијаиловић
РАЈТЕРОВ СИНДРОМ У ТОКУ САЛМОНЕЛОЗНЕ ИНФЕКЦИЈЕ 104

Миодраг Јовановић, Радоје Чоловић, Никица Грубор,
Мирјана Перишић, Владимир Радак
ПСЕУДОАНЕУРИЗМА ГАСТРОДУОДЕНАЛНЕ АРТЕРИЈЕ
УЛКУСНЕ ЕТИОЛОГИЈЕ КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО ИКТЕРУСА И
ИНТЕРСТИЦИЈАЛНОГ ПАНКРЕАТИТИСА, АЛИ НЕ И ДО
КРВАВЉЕЊА 108

Лазар Б. Давидовић, Живан Л. Максимовић, Душан М. Костић,
Марија М. Хавелка, Ненад С. Јаковљевић, Младен С. Кочица
ПРАВЕ АНЕУРИЗМЕ АУТОВЕНСКОГ ГРАФТА: ПРИКАЗИ
ДЕВЕТ БОЛЕСНИКА И ПОДАТАКА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ 112

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Биљана Сузић, Нађа Васиљевић, Љиљана Савић-Абрамовић,
Катарина Пауновић
МОГУЋИ ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ КЕТОГЕНЕ ДИЈЕТЕ
У ЛЕЧЕЊУ РЕЗИСТЕНТНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ 122

Биљана Стојимировић, Дејан Петровић
ПРОТЕИНУРИЈА: ДИЈАГНОСТИЧКА СТРАТЕГИЈА БАЗИРАНА
НА ОДРЕЂИВАЊУ РАЗЛИЧИТИХ ПРОТЕИНА МОКРАЋЕ 127

ПРИКАЗ КЊИГЕ

ПРОФЕСОРИ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ
– ОД ОСНИВАЊА ДО ПЕДЕСЕТИХ ГОДИНА XX ВЕКА – 133

ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

О СТРУЧНОМ И ЕТИЧКОМ ПРОФИЛУ ЛИЧНОСТИ
ИЗУЗЕТНОГ ЛЕКАРА, ХУМАНИСТЕ И ПЕДАГОГА,
ПРОФЕСОРА ДР НИКА МИЉАНИЋА 134

ПИСМА УРЕДНИШТВУ

ОДЕЉЕЊЕ ЗА ХЕМОДИЈАЛИЗУ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ 138

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.

МАРТ-АПРИЛ 2004.

СВЕСКА 3-4

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

eiusdem societatis sodali secretario

Professore D^re VLADANO GJORGJEVIĆ.

LIBER PRIMUS.

BELGRADI,

in typographia principatus Serbici

1874.

Факсимил текста на првој страници прве свеске часописа,
објављене две године после оснивања часописа

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник:

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,
Радoje 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 преградак: 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 “Srп Arh Celok Lek” 1999, 127 (1-2):89-99 и 2002, 130 (7-8):293 (посебан отисак).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Избегавати коришћење апстракта као референце.

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

Пројрајно 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 ни једном другом часопису за публикавање и
- изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства (видети део *Ауторство*).

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

Доказ о ујлаији чланарине за СЛД и ирејијлаије на часојис “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

Жељко Петровић, Светислав Јелић, Ивица Пенђер ЈУГУЛАРНА ДИСЕКЦИЈА ВРАТА КОД СУПРАГЛОТИСНИХ КАРЦИНОМА ЛАРИНКСА СА КЛИНИЧКИ НЕГАТИВНИМ НАЛАЗОМ НА ВРАТУ (N0).....	73
Ивица Станчић ПОГОДНОСТ ВЕСТИБУЛАРНИХ ПОВРШИНА ДОЊИХ ОЧЊАКА ЗА ПРИХВАТАЊЕ РЕТЕНЦИОНИХ ЕЛЕМЕНАТА ПАРЦИЈАЛНЕ СКЕЛЕТИРАНЕ ПРОТЕЗЕ.....	76
Ђорђе Радак, Зоран Цветковић, Небојша Тасић, Бранко Петровић, Весна Лачковић, Гордана Ђорђевић-Денић САДРЖАЈ БАКРА И ЦИНКА У ХУМАНОМ УЛЦЕРИСАНОМ КАРОТИДНОМ ПЛАКУ	80
Славиша Ђуричић, Предраг Минић, Сања Радовановић, Драган Д. Бабић, Михаил Гаврилов ОСНОВНА СПИРОМЕТРИЈСКА МЕРЕЊА КОД РАДНИКА НА ФАРМАМА СВИЊА	85
Драган Мирић, Кенан Сенохадски, Бранислав Старчевић, Зоран Ђорђевић СПОЉНА ФИКСАЦИЈА РАТНИХ ПОВРЕДА ПРОКСИМАЛНОГ ОКРАЈКА ХУМЕРУСА	92
Татјана Атанасијевић, Слободан Николић, Весна Ђокић СТЕПЕН ТЕЖИНЕ УКУПНЕ ТРАУМЕ КАО МОГУЋИ ПАРАМЕТАР ЗА ПРОЦЕНУ ВИСИНЕ СА КОЈЕ ЈЕ ОСТВАРЕН СМРТОНОСНИ ПАД.....	96

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Јасна Зидверц-Трајковић, Александра М. Павловић, Милија Мијајловић, Загорка Јовановић, Нада Штернић ПАРОКСИЗМАЛНА ХЕМИКРАНИЈА	99
Предраг Чановић, Олгица Гајовић, Жељко Мијаиловић РАЈТЕРОВ СИНДРОМ У ТОКУ САЛМОНЕЛОЗНЕ ИНФЕКЦИЈЕ.....	104
Миодраг Јовановић, Радоје Чоловић, Никица Грубор, Мирјана Перишић, Владимир Радак ПСЕУДОАНЕУРИЗМА ГАСТРОДУОДЕНАЛНЕ АРТЕРИЈЕ УЛКУСНЕ ЕТИОЛОГИЈЕ КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО ИКТЕРУСА И ИНТЕРСТИЦИЈАЛНОГ ПАНКРЕАТИТИСА, АЛИ НЕ И ДО КРВАВЉЕЊА.....	108
Лазар Б. Давидовић, Живан Л. Максимовић, Душан М. Костић, Марија М. Хавелка, Ненад С. Јаковљевић, Младен С. Кочица ПРАВЕ АНЕУРИЗМЕ АУТОВЕНСКОГ ГРАФТА: ПРИКАЗИ ДЕВЕТ БОЛЕСНИКА И ПОДАТАКА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ	112

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Биљана Сузић, Нађа Васиљевић, Љиљана Савић-Абрамовић, Катарина Пауновић МОГУЋИ ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ КЕТОГЕНЕ ДИЈЕТЕ У ЛЕЧЕЊУ РЕЗИСТЕНТНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ	122
Биљана Стојимировић, Дејан Петровић ПРОТЕИНУРИЈА: ДИЈАГНОСТИЧКА СТРАТЕГИЈА БАЗИРАНА НА ОДРЕЂИВАЊУ РАЗЛИЧИТИХ ПРОТЕИНА МОКРАЋЕ	127

ПРИКАЗ КЊИГЕ

ПРОФЕСОРИ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ – ОД ОСНИВАЊА ДО ПЕДЕСЕТИХ ГОДИНА XX ВЕКА –	133
---	-----

ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

О СТРУЧНОМ И ЕТИЧКОМ ПРОФИЛУ ЛИЧНОСТИ ИЗУЗЕТНОГ ЛЕКАРА, ХУМАНИСТЕ И ПЕДАГОГА, ПРОФЕСОРА ДР НИКА МИЉАНИЋА.....	134
--	-----

ПИСМА УРЕДНИШТВУ

ОДЕЉЕЊЕ ЗА ХЕМОДИЈАЛИЗУ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ	138
---	-----

CONTENTS

ARTICLES

Zeljko Petrovic, Svetislav Jelic, Ivica Pendjer JUGULAR NECK DISSECTION FOR NO NECK SUPRAGLOTTIC CARCINOMA.....	75
Ivica Stancic CONVENIENCE OF VESTIBULAR SURFACES OF LOWER CANINES FOR ACCEPTING RETENTION ELEMENTS OF REMOVABLE PARTIAL DENTURE.....	79
Djordje Radak, Zoran Cvetkovic, Nebojsa Tasic, Branko Petrovic, Vesna Lackovic, Gordana Djordjevic-Denic THE CONTENT OF COPPER AND ZINC IN HUMAN ULCERED ATHEROSCLEROTIC PLAQUE	84
Slavisa Djuricic, Predrag Minic, Sanja Radovanovic, Dragan D. Babic, Mihail Gavrilov BASIC PULMONARY FUNCTION TESTS IN PIG FARMERS	91
Dragan Miric, Kenan Senohradski, Branislav Starcevic, Zoran Djordjevic EXTERNAL FIXATION FOR THE TREATMENT OF OPEN FRACTURES OF THE PROXIMAL HUMERUS CAUSED BY FIREARMS	95
Tatjana Atanasijevic, Slobodan Nikolic, Vesna Djokic INJURY SEVERITY SCORE AS POSSIBLE PARAMETAR FOR EVALUATION OF HEIGHT OF FALL IN DEADLY INJURED.....	98

CASE REPORTS

Jasna Zidverc-Trajkovic, Aleksandra M. Pavlovic, Milija Mijajlovic, Zagorka Jovanovic, Nada Sternic PAROXYSMAL HEMICRANIA – A CASE REPORT.....	103
Predrag Canovic, Olgica Gajovic, Zeljko Mijailovic REITER'S SYNDROME AFTER SALMONELLA INFECTION.....	107
Miodrag Jovanovic, Radoje Colovic, Nikica Grubor, Mirjana Perisic, Vladimir Radak PSEUDOANEURYSM OF GASTRODUODENAL ARTERY DUE TO DUODENAL ULCER CAUSING JAUNDICE AND INTERSTITIAL PANCREATITIS BUT NOT GASTROINTESTINAL BLEEDING	111
Lazar B. Davidovic, Zivan L. Maksimovic, Dusan M. Kostic, Marija M. Havelka, Nenad S. Jakovljevic, Mladen S. Kocica SAPHENOUS VEIN GRAFT TRUE ANEURYSMS: REPORT OF NINE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE.....	120

ЈУГУЛАРНА ДИСЕКЦИЈА ВРАТА КОД СУПРАГЛОТИСНИХ КАРЦИНОМА ЛАРИНКСА СА КЛИНИЧКИ НЕГАТИВНИМ НАЛАЗОМ НА ВРАТУ (N0)

Жељко ПЕТРОВИЋ¹, Светислав ЈЕЛИЋ², Ивица ПЕНЂЕР¹

1. Институт за оториноларингологију и максилотофацијалну хирургију, Клинички центар Србије, Београд;

2. Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Лечење болесника са супраглотисним карциномима ларинкса и клинички негативним налазом на врату (N0) је и даље контроверзно. Урађена је ретроспективно-проспективна анализа 193 болесника са супраглотисним карциномима и негативним палпабилним и ултразвучним налазом на врату који су примарно хируршки лечени од 1976. до 1993. године. Код свих болесника је, поред операције примарног тумора, урађена обострана југуларна селективна дисекција врата. Окултне цервикалне метастазе су нађене код 18% испитаника (35/193). Ипсилатералне метастазе су нађене код 77% (27/35), билатералне код 14% (5/35) а контралатералне код 9% болесника (3/35). Сви болесници са хистолошки верификованим метастазама су постоперацијски зрачени (60 Gy). Код два пацијента (1%) су се развиле постоперацијске метастазе. Петогодишње преживљавање без знакова болести је 86% (166/193).

Кључне речи: карцином ларинкса, метастазе на врату.

УВОД

Адекватна терапија болесника са супраглотисним карциномима ларинкса и клинички негативним налазом на врату (N0) и даље је предмет расправа.

За разлику од глотиса, супраглотис се карактерише богатом лимфном мрежом. Лимфни чворићи и судови су посебно богати у ариепиглотисним наборима. Уопште, епиларинкс (супрахиоидни епиглотис, ариепиглотисни набори и аринабори) има развијенију лимфну мрежу од супраглотиса без епиларинкса (инфрахиоидни епиглотис и вентрикуларни набори). Лимфна циркулација десне и леве половине супраглотиса је готово потпуно подељена. Због тога супраглотисни карциноми дају најчешће ипсилатералне цервикалне метастазе. Око 15% лимфне циркулације укршта средњу линију ларинкса у нивоу задње и предње комисуре, што може да резултира билатералним и контралатералним метастазама [1].

Супраглотисни карциноми се често шире регионално. Метастазе се најчешће развијају дуж унутрашње југуларне вене, у нивоима врата од II до IV пршљена. Учесталост регионалног ширења варира од 12 до 62,5% [2]. Величина и локализација примарног тумора, степен хистолошке диференцијације, генотип малигних ћелија, имунолошки и други неразјашњени чиниоци могу да утичу на учесталост цервикалних метастаза. Метастазе на врату могу да буду палпабилне или да се утврде применом ултразвука, компјутеризоване томографије или позитрон-емисионе томографије (ПЕТ) [3].

ЦИЉ РАДА

Циљеви рада су: утврдити учесталост окултних цервикалних метастаза код болесника са супраглотисним карциномима ларинкса који су примарно хируршки лечени, а код којих је палпацијом и ултразву-

ком утврђен клинички негативан налаз (N0); анализирати учесталост окултних метастаза у односу на локализацију тумора; испитати учесталост окултних метастаза у односу на локалну проширеност примарног тумора; анализирати локализацију окултних метастаза у односу на локализацију примарног тумора.

МЕТОД РАДА

Ретроспективно-проспективном студијом анализирани су болесници са супраглотисним карциномима ларинкса који су примарно хируршки лечени од 1976. до 1993. године. Узети су у обзир болесници са верификованим планоцелуларним карциномима и клиничким и ултразвучним негативним налазом на врату (N0). Код свих болесника је истовремено са операцијом примарног тумора урађена обострана југуларна селективна дисекција врата у нивоима од II до IV пршљена. Одстрањено лимфно ткиво је хистолошки прегледано на присуство метастатских лимфонодуса. Мишићи, нерви и унутрашња југуларна вена су сачувани.

Подаци су анализирани уз коришћење ² теста са Јејтсовом (Yates) корекцијом и Фишеровог (Fisher) теста.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирана је група од 193 болесника – 185 мушкараца и осам жена, старости од 34 године до 69 година. Просечна старост је била 53 године.

Окултни метастатски депозити су потврђени код 18% испитаника (35/193).

Окултне цервикалне метастазе су нађене код примарних тумора у епиларинксу код 19% (14/72), а код примарних тумора у супраглотису без епиларинкса код 17% болесника (21/121). Разлика није била ста-

тистички значајна: $\chi^2=0,13$, $DF=1$, $p>0,05$. Учесталост окултних метастаза није зависила од локализације примарног тумора.

Учесталост окултних метастаза тумора епиларинкса није зависила од степена њихове локалне проширености. Релативно мали тумори ($T1$ и $T2$) дали су метастазе код 33% оболелих (5/15), односно код 24% болесника (6/25). Код болесника са туморима $T1$, локализованим у супраглотису без епиларинкса, окултне цервикалне метастазе нису нађене. Учесталост окултних метастаза код болесника са туморима супраглотиса без епиларинкса расла је са порастом степена њихове локалне проширености. Учесталост појаве окултних цервикалних метастаза била је у директној пропорцији са порастом T категорије тумора супраглотиса без епиларинкса (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Расподела окултних метастаза у односу на локалну проширеност примарног тумора.

TABLE 1. Distribution of occult metastases related to local spread.

Локализација Localization	Окултне метастазе Occult metastases		
	T	$N0$	%
Епиларинкс* Epilarynx*	$T1$	5/15	33
	$T2$	6/25	24
	$T3$	2/22	9
	$T4$	1/10	10
Супраглотис без епиларинкса** Supraglottis excluding epilarynx**	$T1$	0/12	0
	$T2$	5/55	9
	$T3$	5/31	16
	$T4$	11/23	48
Укупно Total		35/193	18

* $\chi^2=4,25$, $DF=3$, $p>0,05$; ** $\chi^2=20,06$, $DF=3$, $p<0,01$

Окултне метастазе су биле обично ипсилатералне, као што је то случај и са палпабилним и ултразвучно дијагностикованим метастазама. Ипсилатералне метастазе, нађене код 77% испитаника (27/35), биле су значајно чешће од билатералних (14%, 5/35) и контралатералних метастаза (9%, 3/35): $\chi^2=45,60$, $DF=2$, $p<0,01$.

Постоперацијска радиотерапија (60 Gy) примењена је код свих болесника са хистолошки верификованим метастазама на врату. Постоперацијске метастазе су се развиле код 1% болесника (2/193), што говори у прилог ефикасности планиране постоперацијске радиотерапије у индикованим случајевима.

ДИСКУСИЈА

Примена југуларне селективне дисекције врата у терапији супраглотисних карцинома била је контроверзна метода од почетка њене примене. Примењено је да се код болесника са супраглотисним карциномима ларинкса у релативно високом проценту јављају окултне цервикалне метастазе [4, 5].

Такође, учесталост окултних метастаза зависи од локализације примарног тумора. Тумори епиглотиса са ширењем у вентрикуларне наборе давали су у 30% случајева окултне метастазе. Тумори супраглотиса са ширењем до близине гласница давали су окултне метастазе код 33% болесника. Тумори ариепиглотисних набора давали су у 20-30% случајева окултне метастазе [6].

Југуларна селективна дисекција врата је препоручивана за све болеснике са супраглотисним карциномима ларинкса [7]. Други аутори су саветовали југуларну дисекцију врата само код узнатрених супраглотисних карцинома ($T3$ и $T4$). Сматрало се да је селективна дисекција врата неопходна код тумора који се шире у валекуле, базу језика или медијални зид пириформног синуса [8].

Истицање заштитне улоге цервикалног лимфног ткива у ширењу малигне болести резултирало је супротстављањем идеји селективне дисекције врата. Међутим, понашање малигне ћелије у лимфном чвору може да буде различито. Само присуство малигне ћелије у лимфном чвору не мора да значи и присуство функционалне метастазе. Неке малигне ћелије могу умножавањем – митозама – да дају јасне метастазе, неке могу да остану „успаване“ током неодређеног периода времена или, пак, могу да дегенеришу. У току дисекције и хистолошке фиксације лимфног ткива малигне ћелије могу да буду и уништене.

Позитиван резултат клиничког и хистолошког испитивања лимфног ткива недвосмислено показује присуство и успешан развој малигнућ ћелија. Негативан резултат хистолошког испитивања може да буде знак да малигна ћелија није никада била присутна у лимфном ткиву, или, ако је била присутна, да је уништена, или се није задржала на том нивоу. Међутим, извесно је да, уколико се лимфно ткиво пажљивије истражује, повећава се вероватноћа откривања окултних метастаза.

Значај југуларне селективне дисекције врата је контроверзан, јер није до краја јасна улога цервикалног лимфног ткива у ширењу малигне болести. Наиме, питање је да ли је лимфно ткиво баријера или „аутопут“ за ширење малигног тумора. Данас једино југуларном дисекцијом и хистолошким прегледом лимфног ткива можемо са сигурношћу да утврдимо постојање окултних цервикалних метастаза. За сада не постоје неинвазивне методе које би утврдили супклиничку инфилтрацију лимфног ткива врата.

Југуларна селективна дисекција врата може да се схвати и као потенцијално профилактичка. Применом ове методе може се спречити ширење малигнућ ћелија у регионалне лимфне чворове. Неки експерименти показују да када отпочне туморски раст у лимфном ткиву немогуће га је зауставити. Друга истраживања показују да је могућа ефикасна антитуморска активност у лимфном ткиву. То је и извор дилема о примени методе селективне дисекције врата. Данас је, међутим, несумњив значај селективне дисекције врата као биопсијске методе у утврђивању постојања цервикалних окултних метастаза [9-11].

ЗАКЉУЧАК

Имајући у виду изражену тенденцију супраглотисних карцинома ларинкса да дају окултне цервикалне метастазе, рана детекција окултних метастаза је

неопходна због одговарајућег лечења. Окултне метастазе су обично ипсилатералне, али могу да буду билатералне и контралатералне. Због тога је неопходно урадити обострану југуларну дисекцију врата у нивоима од II до IV пршљена уз хистолошку проверу одстрањеног лимфног ткива. Када је присуство метастазе хистолошким прегледом потврђено, примењује се постоперацијска радиотерапија (60 Gy), која је ефикасна у спречавању развоја постоперацијских палпабилних метастаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Brekel MW, Van den Waal I, Meijer CJ, et al. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissection. *Laryngoscope* 1996; 106(8):987-91.
2. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck* 2000; 22(4):380-5.
3. Van den Brekel MWM. Assessment of the neck in head and neck cancer. U: Van den Brekel M. Assessment of lymph node metastases in the neck. 1st ed. Utrecht, Drukkerij Elinkwijk bv. 1992; 5-32.
4. Shvero J, Hadar T, Yaniv E, et al. Supraglottic carcinoma: retrospective study of 114 patients. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23(4):289-92.
5. Petrović Ž, Krejović B, Janošević S. Occult metastases from supraglottic cancer. *J Laryngol Otol* 1997; 22(6):522-4.
6. Gregor TR. Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105:845-50.
7. Galati LT. Management of the N0 neck. *Emedicine* 2002; 5:1-9.
8. Barzan L, Sulfaro S, Alberti F, et al. Gamma probe accuracy in detecting the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(9):794-8.
9. Petrović Ž. Metastatski tumori vrata – terapijski pristup. *Zbornik radova XV Kongresa otorinolaringologa Jugoslavije*. Niš, 1998; 3-13.
10. Hoft S, Muhle C, Brenner W, et al. Fine-needle aspiration cytology of the sentinel lymph node in head and neck cancer. *J Nucl Med* 2002; 43(12):1585-90.
11. Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, et al. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112(12):2101-13.

JUGULAR NECK DISSECTION FOR N0 NECK SUPRAGLOTTIC CARCINOMA

Zeljko PETROVIĆ¹, Svetislav JELIĆ², Ivica PENDJER¹

1. Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
2. Institute of Oncology and Radiology of Republic of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Appropriate management of patients with supraglottic laryngeal carcinoma and negative findings in the neck is still controversial. A prospective and retrospective study comprised 193 patients who were treated primarily surgically between 1976 and 1993. They all had clinically and ultrasound negative findings on the neck (N0). Supraglottic carcinomas usually spread regionally. Metastases develop in the jugular group, between level II – IV. The incidence of metastases has been reported to vary from 12 to 62.5%. The size and localization of the primary tumor, its histological grade, genotype of the malignant cells, immunological and other elucidated factors can all affect the incidence of regional spread.

AIM

Aim of this study was to specify the incidence of occult cervical metastases; to analyze the distribution of occult metastases related to tumor localization; to specify the distribution of occult metastases related to local spread; to analyze the distribution of occult metastases according to localization in the neck.

RESULTS

All patients had primary surgery of primary tumor and bilateral jugular, selective neck dissection at the level II-IV with histological examination of removed lymphoid tissue. Out of 193 patients, metastatic deposits were detected in 35(18%). Occult metastases were found in patients with carcinoma of the epiglottis in 19% (14/72) of cases, and in 17% (21/121) patients with carcinoma of the supraglottis excluding the epiglottis. This difference in frequency is not statistically significant. The incidence of occult metastases in epiglottic tumors did not depend on the degree of local spread. Even relatively small tumors (T1 and T2) yielded occult metastases in 33% (5/15), and 24% (6/25) of patients, respectively. In patients with T1 tumors localized at the supraglottis, excluding the epiglottis, occult metastases were not found. In the supraglottis excluding the epiglottis increased local spread was associated an increase of occult metastases. The incidence of occult metastases was directly related to the degree of the local spread of the tumor in the supraglottis excluding the epiglottis (Table 1). Occult metastases were usually ipsilateral, like the palpable ones. In medially localized tumors bilateral metastases were possible. Ipsilateral metastases were more frequent than both bilateral and contralateral ones. The possibility of contralateral and bilateral occult metastases necessitated bilateral neck dissection. Postoperative radiotherapy (60 Gy) was given to all patients with verified occult metastases.

Only in two patients (1%) of the total did metastases develop subsequently, indicating the effectiveness of planned postoperative radiotherapy.

DISCUSSION

Controversies in application of jugular, selective neck dissection are present since it has been in use, because of the unclear role which regional lymph tissue play in antitumor immune response. Jugular, selective neck dissection was advocated in all patients with a primary supraglottic laryngeal carcinomas. It was suggested that selective neck dissection was needed only in advanced (T3 and T4) tumors. Selective dissection is believed to be needed only when tumor has spread into the vallecula, the base of the tongue, or the medial wall of the piriform sinus. The idea of selective neck dissection has been opposed since the protective role of the cervical lymph tissue has been stressed. Ultrasound and computerized tomography of the neck cannot detect occult metastases. Today, only removal and histological examination of the lymph tissue can determine occult metastasis. The importance of selective neck dissection is considered in diagnostic biopsy procedure by which occult metastatic spread in the neck region is established.

CONCLUSION

Due to the tendency of supraglottic carcinoma resulting in occult cervical metastases, early detection is imperative in order to apply the appropriate therapy. Occult cervical metastases are usually ipsilateral, but bilateral and contralateral may be found as well. Due to the aforementioned, it is necessary to perform bilateral jugular, selective cervical dissection of the neck level II-IV with histological evidence of removed lymph tissue. When metastases is verified histologically, postoperative radiotherapy is indicated as being efficient in hampering the development of palpable metastases. Five-year survival with no evidence disease is 86% (166/193).

Key words: laryngeal carcinoma, neck metastases.

Željko PETROVIĆ
Institut za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 361 8444 / lokal 2220

ПОГОДНОСТ ВЕСТИБУЛАРНИХ ПОВРШИНА ДОЊИХ ОЧЊАКА ЗА ПРИХВАТАЊЕ РЕТЕНЦИОНИХ ЕЛЕМЕНАТА ПАРЦИЈАЛНЕ СКЕЛЕТИРАНЕ ПРОТЕЗЕ

Ивица СТАНЧИЋ

Клиника за стоматолошку протетику, Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Доњи очњаци се често појављују као ретенциони зуби код крезубих болесника са скраћеним зубним низом. Облик круне ових зуба често није погодан за постављање ливених кукица, јер вестибуларне површине ових зуба углавном не показују довољну подминираниост. Циљ овог рада је да се утврди учесталост непостојања букомезијалне и букодисталне подминираниости на доњим очњацима. Мерење букомезијалне и букодисталне подминираниости на доњим очњацима обављено је на 50 радних модела доње вилице класе Кенеди I, код којих су очњаци представљали границу скраћеног зубног низа. За ову процедуру коришћен је паралелометар Unit „Degussa“ са микроанализатором, који поседује могућност мерења дубине подминираниости од 0 до 1,0 mm. Резултати показују да неприпремљени доњи очњаци имају мале могућности за ретенцију парцијалне скелетираних протезе ливеним кукицама. Имајући у виду чињеницу да вестибуларне површине доњих очњака често не показују довољну вестибуларну подминираниост, преобликовање ових површина је у том случају неопходно.

Кључне речи: доњи очњаци, ретенциони зуб, парцијална скелетираних протеза.

УВОД

Губитком појединих зуба нарушава се хармонија зубног низа. Преостали зуби мењају положај у зубном низу у односу на зубе агонисте и антагонисте. Према истраживањима Насића [1], више од половине ретенционих зуба код болесника који се могу збринуте парцијалном протезом показују промену положаја мањег или већег интензитета. Промене положаја зуба инклинација (доминира), ротација, миграција и елонгација доводе до губитка подминираних зона на вестибуларним површинама ретенционих зуба. Оваква промена положаја преосталих зуба, пре свега у непосредној близини са безубим седлима, умногоме отежава терапију крезубости помоћу парцијалних протеза.

У остваривању ретенције парцијалне скелетираних протезе ливеном кукицом највећи удео има сила неопходна за еластичну деформацију ручице кукице, а да би она дошла до изражаја, ретенциони зуб мора имати одговарајући облик. На зубу морају постојати одговарајуће конвексне вестибуларне површине са довољном подминираниошћу за постављање ручице кукице.

Насић [2] наводи да се доњи очњаци често појављују као гранични зуби код крезубих вилица са обострано скраћеним низом зуба. Према истраживањима Мекартура (McArthur) [3], очњак је чак код 45% крезубих доњих вилица гранични зуб. Облик круне доњег очњака у великом проценту није погодан за постављање ливених кукица. Анализа у паралелометру мора бити пажљиво изведена и мора бити јасно разлучено у којим случајевима се могу користити ливене кукице, а када се морају израђивати наменске круне или користити други облици везних елемената за ретенцију парцијалне скелетираних протезе. Резултати налаза указују на то да се ливене ку-

кице без посебне припреме могу користити код једне трећине испитиваних очњака.

Имајући у виду чињенице које се односе на изузетно велику заступљеност крезубости са обострано скраћеним зубним низом у доњој вилици, као и да се доњи очњаци појављују у скоро 50% случајева као ретенциони зуби [3, 4], требало би утврдити учесталост непостојања вестибуларних подминираниости на овим зубима. У том случају треба увек дати предност неинвазивним техникама у формирању вештачке подминираниости.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се измери дубина вестибуларне подминираниости код доњих очњака као ретенционих зуба у обострано скраћеном зубном низу.

МЕТОД РАДА

Паралелометријска анализа је обављена на 50 модела доње вилице класе Кенеди I (Kennedy I) са 100 ретенционих зуба. Мерења су вршена на очњацима доње вилице, који су чинили границу скраћеног низа зуба. Припрема модела за паралелометријску анализу подразумевала је проверу паралелитета базе модела и оклузионе равни. Потом су модели постављани у нулти положај сточића паралелометра и на тај начин били спремни за анализу и мерења. Мерења модела обављена је у електронском паралелометру Unit „Degussa“. Овај паралелометар са микроанализатором има могућност мерења подминираниости сваких 0,05 mm. Мерне тачке су се налазиле у гингивалним квадрантима вестибуларне површине доњих очњака – мезијално и дистално.

РЕЗУЛТАТИ

На основу две стотине обављених мерења вестибуларне подминираниости на доњим очњацима, мезијално и дистално, извршена је анализа добијених резултата. У табели 1 су приказане добијене вредности мерења букомезијалне подминираниости на доњем десном очњаку. Ако се добијени резултати посматрају по обележју дубине подминираниости, уочава се доминација вредности од 0,00 *mm*, односно код 82% испитаника доњи десни очњак није показивао букомезијалну подминираниост.

У табели 2 су приказани резултати мерења букодисталне подминираниости на доњем десном очњаку. Уочава се и да у овом гингивалном квадранту доњи очњак не показује букодисталну подминираниост чак и у нешто већем проценту у односу на букомезијални квадрант (84%).

ТАБЕЛА 1. Резултати мерења букомезијалне подминираниости на доњем десном очњаку.

TABLE 1. Results of parallelometric measurements of buccomesial undercut on right lower canine.

Подминираниост (<i>mm</i>) Undercut (<i>mm</i>)	Број узорака Number of samples	%
0.0	41	82
0.1	8	16
0.2	1	2
0.3	0	0
0.4	0	0
Укупно Total	50	100

ТАБЕЛА 2. Резултати мерења букодисталне подминираниости на доњем десном очњаку.

TABLE 2. Results of parallelometric measurements of buccodistal undercut on right lower canine.

Подминираниост (<i>mm</i>) Undercut (<i>mm</i>)	Број узорака Number of samples	%
0.0	42	84
0.1	5	10
0.2	2	4
0.3	1	2
0.4	0	0
Укупно Total	50	100

ТАБЕЛА 3. Резултати мерења букомезијалне подминираниости на доњем левом очњаку.

TABLE 3. Results of parallelometric measurements of buccomesial undercut on left lower canine.

Подминираниост (<i>mm</i>) Undercut (<i>mm</i>)	Број узорака Number of samples	%
0.0	39	78
0.1	8	16
0.2	2	4
0.3	0	0
0.4	1	2
Укупно Total	50	100

Анализирајући и мерећи букомезијалну подминираниост у гингивалном квадранту на доњем левом очњаку, заступљеност од 0,00 *mm* дубине подминираниости доминирала је код 78% испитаника (Табела 3).

У табели 4 су приказане вредности мерења букодисталне подминираниости на доњем левом очњаку. Уочава се да је непостојање подминираниости у овом квадранту заступљено код 84% испитаника, од укупног броја премерених зуба, што је идентично добијеним вредностима мерења букодисталне подминираниости на доњем десном очњаку.

ТАБЕЛА 4. Резултати мерења букодисталне подминираниости на доњем левом очњаку.

TABLE 4. Results of parallelometric measurements of buccodistal undercut on left lower canine.

Подминираниост (<i>mm</i>) Undercut (<i>mm</i>)	Број узорака Number of samples	%
0.0	42	84
0.1	6	12
0.2	1	2
0.3	1	2
0.4	0	0
Укупно Total	50	100

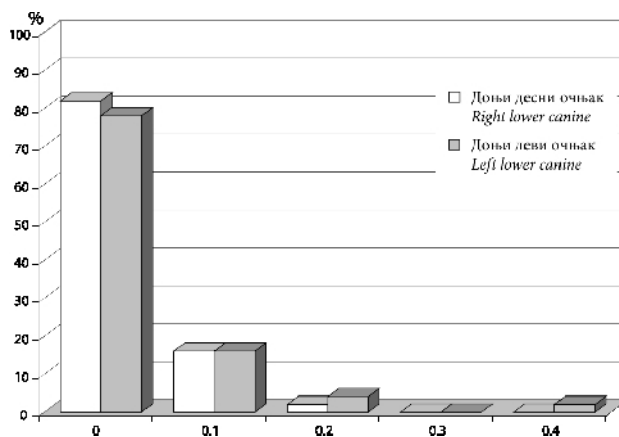
ДИСКУСИЈА

Методологија паралелометријске анализе и мерења вестибуларне подминираниости на доњим очњацима идентична је оној која је коришћена у истраживањима Настића [5]. Разлика је једино у томе што су тамо коришћени Нејеви (*Ney*) мерачи подминираниости (0,25, 0,50 и 0,75 *mm*), а у овом истраживању је коришћен микроанализатор са прецизношћу мерења дубине подминираниости на сваких 0,05 *mm*.

Анализом добијених вредности за дубину подминираниости може се констатовати да је непостојање букомезијалне подминираниости присутно код 78% премерених доњих левих очњака и код 82% премерених доњих десних очњака. Букомезијална подминираниост од 0,1 *mm* била је заступљена код 16% испитаника и на десном и на левом очњаку. На основу добијених вредности уочава се да је само 6% премерених доњих левих, односно 2% премерених доњих десних очњака показивало букомезијалну подминираниост већу од 0,1 *mm* (Графикон 1).

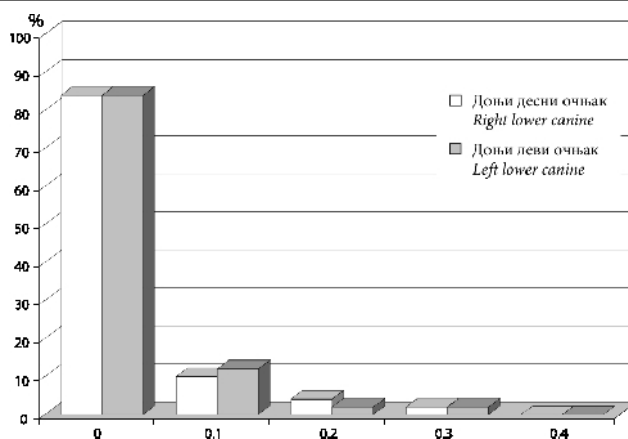
Добијене вредности мерења букодисталне подминираниости на доњим очњацима нису нешто значајније одступале од букомезијалних. На графикону 2 јасно се уочава да ни на левом, ни на десном доњем очњаку није пронађена букодистална подминираниост у 84% премерених зуба. Подминираниост од 0,1 *mm* је била нешто мање заступљена у букодисталном гингивалном квадранту, како на десном, тако и на доњем левом очњаку, у односу на букомезијални, а подминираниости веће од 0,1 *mm* биле су забележене код малог процента испитаника.

Добијени резултати показују врло скромне или скоро никакве могућности очњака у доњој вилици за остваривање ретенције ливеним кукицама. Стога је неопходна паралелометријска анализа сваког по-



ГРАФИКОН 1. Упоредна анализа добијених вредности букомезијалних подминираних на доњем левом и десном очњаку.

GRAPH 1. Comparative analysis of obtained values of buccomesial undercuts on lower left and right canine.



ГРАФИКОН 2. Упоредна анализа добијених вредности букодисталних подминираних на доњем левом и десном очњаку.

GRAPH 2. Comparative analysis of obtained values of buccodistal undercuts on lower left and right canine.

јединачног случаја пре израде парцијалне скелетираних протезе, посебно у случајевима где су очњаци ротирани или инклинирани, те отежавају проналажење повољног правца уношења протезе и остваривање адекватне ретенције ливеним кукицама [2].

ЗАКЉУЧАК

Имајући у виду велику заступљеност доњих очњака као ретенционих зуба, као и непостојање подминираних на вестибуларним површинама, преобликовање очњака у циљу формирања вештачке подминираних је увек неопходно. У том смислу предност увек треба дати неинвазивним техникама преобликовања вестибуларних површина, чиме би се редукција тврдог зубног ткива свела на најмању могућу меру, применом композитних материјала. Појавом нових генерација композитних материјала са побољшаним физичко-механичким особинама омогућено је да се превазиђу инвазивне методе у припреми ретенционих зуба за прихватање елементарних парцијалних скелетираних протеза увек када је то могуће.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nastić M. Promena položaja retencionih zuba u krezubih pacijenata. Stom Glas S 1993; 40:79-82.
2. Nastić M. Promena položaja graničnih zuba donje vilice sa obostrano skraćenim nizom zuba. Stom Glas S 1990; 1:49-53.
3. McArthur DR. Canines as removable partial denture abutments; Part I: Tooth rank and canine incidence. J Prosth D 1986; 56(2): 197-9.
4. Karapavlović S, Nastić M, Mijatović M. Analiza promene položaja zuba krezubih donjih vilica. IX kongres stomatologa Jugoslavije. Zbornik radova, Ljubljana, 1988.
5. Nastić M. Donji premolari kao zubi za retenciju proteze. Stom Glas S 1989; 3:185-92.
6. Hansen CA, Iversom GW. An esthetic removable partial denture retainer for the maxillary canine. J Prosth D 1986; 56(2):199-203.
7. Schneider RL. Significance of abutment teeth angle of gingival convergence on removable partial denture retention. J Prosth D 1987; 58(2):194-6.
8. Schwarz WD, Barsby MJ. Tooth alteration procedures prior to partial denture construction – part 3. Dental Update 1984; 231-7.
9. Stamenković D, Tihaček Lj, Stančić I. Priprema retencionih zuba za parcijalne skelimirane proteze, I deo: neinvazivne tehnike. Stomatološka protetika 2000; 2(1):3-11.
10. Stamenković D. Dentalni paralelometar. Medicinske komunikacije, 1993.
11. Stamenković D. Fiksne nadoknade namenjene prihvatanju elemenata parcijalne skelimirane proteze. Stom Glas S 1991; 38:165-73.

12. Stančić I, Živković R. Pogodnost vestibularnih površina donjih premolara i molara za retenciju parcijalnih proteza. XIV kongres lekara Srbije i Kongres lekara otadžbine i dijaspore. Beograd, 21-24 maj 2000; Zbornik sažetaka 104.
13. Stančić I. Preoblikovanje vestibularnih površina retencionih zuba za skeletirane proteze. Magistarska teza. Beograd 1998.
14. Todorović A, Tihaček-Šojić Lj. Preoblikovanje retencionih zuba kompozitnim inlejmima za prihvatanje retencionih elemenata parcijalne skeletirane proetze. II kongres elektronske mikroskopije. Zbornik sažetaka, Beograd 1996.

CONVENIENCE OF VESTIBULAR SURFACES OF LOWER CANINES FOR ACCEPTING RETENTION ELEMENTS OF REMOVABLE PARTIAL DENTURE

Ivica STANČIĆ

Clinic of Prosthetic Dentistry, Faculty of Stomatology, Belgrade

ABSTRACT

Lower canines often appear as abutment teeth of partially edentulous dental arch. Crown contours of these teeth are mostly inconvenient for placing clasps. The convex vestibular surfaces with sufficient undercuts for placing retention elements are obligatory on lower canines but it is not common case. Aim of this paper was to confirm a high frequency of unexistence of buccomesial and buccodistal undercuts of the lower canines. Measuring of buccomesial and buccodistal undercuts on abutment lower canines was performed on 50 diagnostic casts of lower jaw, belonging to Kennedy class I, where the canine was a border of shortened dental arch. For this procedure paralelometar Unit „Degussa” with a special measuring device was used. The undercut depth could be read directly within a range of 0-1.0 mm. Results show that unprepared lower canines have poor possibilities for retention removable partial denture with clasps. Our positive clinical experiences in recontouring vestibular surfaces of the abutment teeth point to two methods of making an artificial undercut: non-invasive (making an artificial undercut using composite materials) and invasive (using modified fixed restorations). Consid-

ering fact that vestibular surfaces of lower canines as abutment teeth are in most cases without undercuts, recontouring of this surfaces in almost all occasions is necessity. If vestibular undercuts don't exist, non-invasive techniques should always have advantages to invasive techniques. The vestibular surfaces of abutment teeth might be recontoured by using non-invasive techniques with minimal destruction of integrity of teeth. Lately, the composite materials are used for forming artificial undercut.

Key words: lower canines, abutment teeth, removable partial denture.

Ivica STANČIĆ
Klinika za stomatološku protetiku
Stomatološki fakultet
Rankeova 4, 11000 Beograd
Tel: 011 2433 433 / lokal 154
E-mail: stiv@drenik.net

САДРЖАЈ БАКРА И ЦИНКА У ХУМАНОМ УЛЦЕРИСАНОМ КАРОТИДНОМ ПЛАКУ

Ђорђе РАДАК¹, Зоран ЦВЕТКОВИЋ², Небојша ТАСИЋ¹, Бранко ПЕТРОВИЋ¹,
Весна ЛАЧКОВИЋ², Гордана ЂОРЂЕВИЋ-ДЕНИЋ³

1. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње“, Београд; 2. Институт за хистологију, Медицински факултет, Београд; 3. Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

У патогенези атеросклерозе описано је више од 30 олигоелемената чији је метаболизам антагонистички или синергистички повезан са неорганским или органским састојцима хране различитог порекла. Циљ нашег истраживања је компарација концентрације бакра и цинка у ткиву каротидне артерије без значајних атеросклеротских промена и у улцерисаном хуманом каротидном плаку. Истраживањем је обухваћено 66 болесника. Код 54 болесника (81,8%) извршена је каротидна ендартеректомија због изражене атеросклерозе каротидних артерија, праћених клинички манифестним цереброваскуларним поремећајима. Контролну групу је чинило 12 болесника (18,2%) без знакова атеросклерозе каротидних артерија оперисаних због тзв. кинкинг (*kinking*) или коилинга (*coiling*) каротидне артерије. Концентрације бакра и цинка у улцерисаном атерому каротидне артерије и елонгираном сегменту каротидне артерије без морфолошких знакова атеросклерозе одређиване су методом атомске апсорпционе спектрофотометрије у пламену на инструменту *Varian AA-5*. Наше истраживање је показало статистички значајно ниже вредности укупног садржаја бакра у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ($p < 0,05$). Такође су нађене статистички значајно ниже вредности укупног садржаја цинка у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ($p < 0,05$). Наша студија је показала значајну разлику у концентрацији есенцијалних олигоелемената – бакра и цинка – у улцерисаном плаку и нормалном каротидном ткиву. Имајући у виду значај ових елемената у процесу атеросклерозе, неопходно је наставити истраживања о ближој повезаности ових елемената и ендотелне дисфункције.

Кључне речи: атеросклероза, олигоелементи, улцерисани плак.

УВОД

У патогенези атеросклерозе описано је више од 30 олигоелемената чији је метаболизам антагонистички или синергистички повезан са неорганским или органским састојцима хране различитог порекла. Сматра се да је најмање 18 олигоелемената од виталног значаја за живе организме.

Концентрације бакра и цинка у серуму здравих особа износе $15,6 \pm 2,3$, односно $14,7 \pm 1,9 \mu\text{mol/l}$ [1]. Дана је познато да су бакар и цинк есенцијални олигоелементи кардиоваскуларног система [2].

Баку се као састојку антиоксидантних ензима приписује протективан кардиоваскуларни ефекат. Анке (*Anke*) и сарадници [3] су показали да у условима дефицита бакра долази до поремећаја синтезе еластина крвних судова. Ниске вредности бакра и цинка у децидуалним зубима без каријеса код 125 финске деце од 6 до 10 година доводе се у везу са патогенезом атеросклерозе [4].

Повишени кардиоваскуларни ризик удружен је како са сниженим, тако и са повишеним вредностима бакра у плазми [5]. Код оболелих од облитерантне атеросклерозе у серуму су нађене повишене концентрације бакра и цинка, као и повишена активност церулоплазмина. Активност бакар/цинк супероксид-дизмутаза (*SOD*) у еритроцитима позитивно корелира са концентрацијом бакра код здравих особа, док код особа са атеросклерозом није утврђена позитивна корелација. Ови налази сугеришу поремећај односа између концентрације бакра и бакар/цинк супероксид-дизмутаза у патолошкој динамици атеросклерозе [1]. Исти аутори су показали да су код болесника са атероскле-

розом концентрације бакра и цинка веће у плаковима него у околном ткиву. Оксидација липопротеина ниске густине (*LDL*) игра важну улогу у патогенези атеросклерозе. Активност антиоксидантних ензима (глутатион-пероксидазе и супероксид-дизмутаза) у зависности је од олигоелемената, првенствено бакра, цинка и селена [6]. Оксидација *LDL* у субендотелном простору агравира процес атеросклерозе. Ендотелне ћелије производе супероксидне анионе (O_2^-), чија улога у процесу оксидације *LDL in vivo* није довољно јасна. *In vitro*, повећава се оксидација хуманог *LDL* у условима инкубације са аортним ендотелним ћелијама говеда (четири пута) или свиње (пет пута). Егзогена бакар/цинк супероксид-дизмутаза снижава оксидацију *LDL* за око 80%. Инфекцијом ендотелних ћелија аденовирусним вектором који садржи ДНК хумане бакар/цинк супероксид-дизмутаза (*AdCu/ZnSOD*) или манган супероксид-дизмутаза (*MnSOD*) повећавају се интраћелијски садржај и активност ових ензима, што има за последицу смањено ослобађање ћелијског O_2^- за две трећине. У култури инфицираних ендотелних ћелија оксидација *LDL* је смањена за 77% (*AdCu/ZnSOD*), односно 32% (*MnSOD*) [7].

Дефицит бакра доводи до поремећаја више ензима који поседују антиоксидантну активност (бакар/цинк супероксид-дизмутаза и цитохром *c*-оксидаза) и учествују у стварању *ATP*. Активност ових ензима се у различитој мери снижава у лимфоцитима, неутрофилним леукоцитима и моноцитима периферне крви. Количина интраћелијског бакра снижава се за 40-70%, а активност серумског церулоплазмина је преполовљена. Ови ефекти доводе до слабљења ћелијског имунитета [8].

Цинк је есенцијални састојак биомембрана неопходан за њихово одржавање и функцију. Доказано је његово антиатерогено дејство превенцијом метаболичких поремећаја ендотела. Антиоксидантним својствима и стабилизацијом мембрана цинк штити од дестабилизујућих агенаса, првенствено полинезасићених масних киселина и инфламаторних цитокина. Цинк има протективно дејство у одржавању интегритета ендотела. Сматра се да је овај ефекат у вези са активацијом цитокина у условима оксидативног стреса. Спречавањем дисфункције ендотелних ћелија у ланцу усходне регулације инфламаторних цитокина објашњава се значај цинка у атерогенези [9].

Значајни део антиатерогеног ефекта цинк остварује утицајем на механизам апоптозе. Цинк штити од активације тзв. транскрипционих фактора оксидативног стреса: нуклеарног фактора *karpa B* и *AP-1*. Одређени липиди и недостатак цинка могу да потенцирају инфламаторни одговор условљен цитокинима и дисфункцију ендотела у процесу атеросклерозе. Антиатерогеност цинка се састоји у могућности инхибиције настанка ендотелне дисфункције под утицајем фактора који настају у току оксидативног стреса. Ово је потврдио и Адис (*Addis*) [10], који је цинк сврстао у групу антиатерогених фактора, са бавром, манганом и селеном. Сnižене вредности цинка у атеросклерози су познате одраније, а последице су везане за смањење митогене функције ендотелних ћелија, као и *bFGF* смањену миграцију неутрофила и осталих полиморфонуклеарних ћелија [11, 12].

Улогу цинка у атерогенези потврђују и резултати експеримента којим је доказана његова улога у индукцији агрегације тромбоцита *in vitro*. Агрегациони ефекат цинк остварује преко мембранских рецептора тромбоцита за фибриноген (гликопротеини *IIb* и *IIIa*). Агрегациони ефекат изостаје код тромбостеничних и нормалних тромбоцита претходно третираних моноклоналним антителима која блокирају мембранске рецепторе [13].

ЦИЉ РАДА

Циљ нашег истраживања је компарација концентрације бакра и цинка у ткиву каротидне артерије без значајних атеросклеротских промена и у улцерисаном хуманом каротидном плаку (одмакли стадијум атерогенезе).

ТАБЕЛА 2. Дистрибуција болесника у групи оперисаних болесника и контролној групи у односу на присуство фактора ризика (хипертензија, шећерна болест, гојазност, укупни липиди, холестерол, триглицериди, пушење).

TABLE 2. Distribution of subjects in operated and control group according to risk factors (hypertension, diabetes mellitus, obesity, total lipids, cholesterol, triglycerids, smoking).

Фактор ризика Risk factors	HTA	DM	OB	LIPID	HOL	TG	Пушење Smoking
Укупно – број (%) Total – number (%)	6 (13.34)	3 (18.75)	4 (28.57)	4 (28.57)	0	0	9 (29.05)
Мушкарци – број (%) Male – number (%)	4 (66.67)	1 (33.33)	2 (50.00)	2 (50.00)	0	0	4 (44.44)
Жене – број (%) Female – number (%)	2 (33.33)	2 (66.67)	2 (50.00)	2 (50.00)	0	0	5 (55.56)

HTA – hipertenzija, DM – šećerna bolest, OB – gojaznost, LIPID – ukupni lipidi, HOL – holesterol, TG – trigliceridi;

HTA – hypertension, DM – diabetes mellitus, OB – obesity, LIPID – total lipids, HOL – cholesterol, TG – triglycerids

МЕТОД РАДА

Истраживањем је обухваћено 66 болесника хоспитализованих на Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у периоду од децембра 1996. до децембра 1999. године (Табела 1). Код 54 болесника (81,8%) извршена је каротидна ендартеректомија због изражене атеросклерозе каротидних артерија праћених клинички манифестним цереброваскуларним и неуролошким поремећајима. Контролну групу је сачињавало 12 болесника (18,2%) који су били без знакова атеросклерозе каротидних артерија, са уредним неуролошким налазом, оперисани због посуврнуте (*kinking*) или изувијане (*coiling*) каротидне артерије. Група болесника са каротидном ендартеректомијом имала је 38 мушкараца (62,96%) и 16 жена (37,04%). Контролна група болесника имала је исти број испитаника: шест мушкараца (50%) и шест жена (50%).

ТАБЕЛА 1. Демографски подаци о испитаним болесницима.

TABLE 1. Demographic figures of examined subjects.

Група Group	Пол (мушки) Sex (male)	Пол (женски) Sex (female)
Оперисани болесници Patients undergoing carotid surgery	38 (62.96%)	16 (37.04%)
Контролна група Control group	6 (50%)	6 (50%)
Укупно Total	44	22

Код свих болесника испитивана је присутност најзначајнијих фактора ризика за кардиоваскуларне болести: повишени крвни притисак, пушење, дијабетес мелитус, гојазност и хиперхолестеролемија (Табела 2).

Све болеснике су преоперационо клинички испитали васкуларни хирург, неуролог и кардиолог. Користењене су следеће неинвазивне дијагностичке методе: офталмоскопија и фундоскопија, неуропсихолошко испитивање, компјутеризована томографија мозга, електрокардиографија, ехокардиографија и дуплекс сонографија артерија врата. Дуплекс сонографија каротидних и вертебралних артерија вршена је уз помоћ апарата *Aloca DSD 630* са механичком и

линеарном сондом фреквенције од 7,7 MHz уз *Doppler Aloca UGR-38*. Индикација за хируршко лечење постављена је на основу неинвазивног дијагностичког протокола и неуролошке симптоматологије.

Каротидна ендартеректомија рађена је у општој ендотрахеалној анестезији уз системску хепаринизацију са 5.000 IU. Каротидни плакови су процењивани макроскопски и патохистолошки, уз бојење хематоксилин еозином (HE) и оптичку микроскопију са увеличањем од 12 и 66 пута.

Интраоперационо, налаз улцерације каротидног плака био је критеријум за укључивање болесника у студију. Контролну групу сачињавали су налази одстрањеног ткива оперисаних елонгираних каротидних артерија без знакова атеросклерозе са посуврнутом (*kinking*) или извијаном (*coiling*) каротидном артеријом.

Одстрањени делови каротидне артерије са улцерисаним атеромом и елонгирани сегменти без знакова атеросклерозе коришћени су за одређивање концентрација бакра и цинка у ткиву. Концентрације бакра и цинка одређиване су методом атомске апсорпционе спектrophотометрије у пламену на инструменту *Varian AA-5*.

Статистичка анализа добијених резултата вршена је коришћењем параметарске и непараметарске статистике, као и методама параметарске регресије и корелације.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна старост болесника износила је $59,8 \pm 8,1$ годину. За мушки пол просечна старост испитиваних болесника износила је $76,1 \pm 9,8$ година, а за женски $42,4 \pm 5,8$ година. У групи болесника са каротидном ендартеректомијом жене су значајно млађе у односу на просечну старост болесника ($p < 0,01$).

У групи болесника са каротидном ендартеректомијом клинички утврђене неуролошке поремећаје имало је 47 болесника (87,03%), и то 35 болесника мушког (74,47%) и 12 болесника женског пола (25,53%).

Од испитиваних фактора ризика за кардиоваскуларне болести није нађена статистички значајна разлика између група по питању високог крвног притиска и пушења. Међутим, болесници са каротидном ендартеректомијом имали су значајно чешће дијабетес мелитус ($p < 0,05$), гојазност ($p < 0,01$) и хиперхолестеролемију ($p < 0,01$). Укупни садржај бакра и цинка у групи са улцерисаним плаком и у контролној групи приказан је у табели 3.

Наше истраживање је показало статистички значајно ниже вредности укупног садржаја бакра у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ($p < 0,05$). Такође су нађене статистички значајно ниже вредности укупног садржаја цинка у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ($p < 0,05$).

ДИСКУСИЈА

Наша студија је показала статистички значајно ниже вредности укупног садржаја бакра у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ($p < 0,05$).

Високе дозе дијететског холестерола могу да доведу до дефицита бакра. Резултати су сагласни са теоријским моделом улоге метаболизма бакра и његовог дефицита у етиопатогенези исхемијске болести срца. Код особа исте старости оболелих од атеросклерозе феморалних артерија испитивани су нивои олигоелемената и холестерола у серуму. Утврђени су статистички значајно виши нивои олигоелемената и укупног холестерола и нижи нивои HDL холестерола, док разлике није било у концентрацији LDL холестерола у односу на контролну групу. Нађене разлике указују на могућу везу олигоелемената и поремећеног метаболизма холестерола [14].

Цитотоксични ефекти бакра испитивани су применом бакар-сулфата у културама хуманих ендотелних ћелија и фибробласта. Резултати су показали да је цитотоксичност већа код ендотелних ћелија и да зависи од концентрације бакра. Бакар може да доведе до оштећења ендотела, те у том смислу игра важну улогу у патогенези кардиоваскуларних болести [15].

Наша студија је показала статистички значајно ниже вредности укупног садржаја цинка у групи са улцерисаним плаком у односу на контролну групу ($p < 0,05$).

Испитивањем локализације и концентрације елемената у различитим слојевима зида крвног суда (метода протон-узроковане емисије рендгенских зракова) показано је да *tunica media* поплитеалне артерије садржи највећу концентрацију цинка [16]. Доказано је да су потребе за цинком ендотелних ћелија увећане у току инфламаторних процеса у којима су процеси апоптозе превалентни. Апоптоза представља својствен механизам програмиране смрти ћелија који подразумева активацију ћелијског суицидног програма инфламаторних цитокина и продуката оксида-

ТАБЕЛА 3. Ткивни садржај бакра и цинка у контролној групи и групи са улцерисаним каротидним плаковима.

TABLE 3. Tissue content of copper and zinc in the control group and the group with ulcerated carotid plaques.

		Укупно Total	Мушкарци Male	Жене Female
Бакар (mg/l) Copper (mg/l)	Контроле Control group	2.73±3.60	2.15±2.36	3.31±4.76
	ULC	1.2±0.47*	1.12±0.26	1.43±1.25
Цинк (mg/l) Zinc (mg/l)	Контроле Control group	50.95±81.52	44.98±92.02	58.99±76.67
	ULC	30.2±20.21*	30.43±21.14	29.64±23.80

* $p < 0,05$

ције липида. Због сталне експозиције дејству састојака крви, ендотелне ћелије су веома подложне утицају оксидативног стреса. Недостатак цинка повећава ефекте деловања специфичних масних киселина и инфламаторних цитокина (*TNF*) на васкуларне ендотелне ћелије. Верује се да се заштитно деловање цинка на интегритет ендотелне баријере у патолошким условима остварује механизмом инхибиције деловања сигнала на активацију ћелијског суицидног програма и усходне регулације инфламаторних цитокина [17].

Испитивање садржаја различитих олигоелемената у крви и органима здравих особа са атеросклерозом показало је тенденцију снижавања садржаја цинка и повећања концентрације бакра код старијих испитаника са развијеним атеросклеротским променама. Овај налаз је био најзначајнији у ткивима аорте и јетре. Оксидација липопротеина ниске густине (*LDL*) представља важну карику у процесу атеросклерозе. Утврђено је да примена флувастатина доводи до снижења укупног холестерола (24%), триглицерида (26%) и цинка (8%) у плазми [18].

Цинк је есенцијални олигоелемент антиоксидантних својстава значајан за стабилизацију мембрана и активност цинк-металоензима. Постмортално испитивање садржаја олигоелемената у аорти код акцидентално погинулих особа показало је да је њихов ниво виши у фиброзним плаковима него у зиду здраве аорте. Разлика концентрације цинка била је високо статистички значајна [19].

Методом протон-узроковане емисије рендген зрака (*PIXE*) посмртно су испитани калцификовани атеросклерозни плакови и узорци зида каротидне рачве без плакова. У свим узорцима откривен је цинк, док је бакар откривен у узорцима без плакова [20].

Унос великих количина цинка може да стимулише атерогенезу повећањем агрегационих својстава тромбоцита и посредством индуковане секундарне хипокупремије, чији ефекти су поремећај липида (снижење *HDL*, повећање укупног и *LDL* холестерола) и биохемијска модификација конституенса артеријског зида. Наведена непожељна дејства могу да анулирају антиоксидантна својства цинка. Код особа са доказаном коронарном атеросклерозом није утврђена корелација нивоа цинка и бакра у плазми са серумским концентрацијама липида и липопротеина. Стога неки аутори сматрају да се вредности ових олигоелемената не могу сматрати поузданим маркером коронарне болести [21].

Код обдукованих особа које су умрле од исхемијске болести срца утврђене су ниже вредности цинка и бакра у плаковима трбушне аорте, за разлику од контролне групе умрлих из других разлога са здравом аортом [22].

Односу цинк–бакар у дијети и у организму придаје се посебан значај у патогенези атеросклерозе. Испитивањем бакра и цинка у коси особа после инфаркта миокарда нађена су значајна повећања концентрације цинка и односа цинк–бакар [23].

ЗАКЉУЧАК

Наша студија је показала значајну разлику у концентрацији есенцијалних олигоелемената бакра и цинка у улцерисаном плаку и нормалном каротидном ткиву. Имајући у виду значај ових елемената у процесу атеросклерозе, неопходно је наставити истраживања о ближој повезаности ових елемената и ендотелне дисфункције. Када су у питању стратегија профилаксе и лечење атеросклерозе, треба водити рачуна о оптималном уносу цинка и бакра у организам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iskra M, Majewski W. Copper and Zinc concentration and the activities of ceruloplasmin and superoxide dismutase in atherosclerosis obliterans. *Biol Trace Elem Res* 2000; 73(1):55-65.
2. Hamilton IM, Gilmore WS, Strain JJ. Marginal copper deficiency and atherosclerosis. *Biol Trace Elem Res* 2000; 78(1-3):179-89.
3. Anke M. Role of trace elements in the dynamics of arteriosclerosis. *Z Gesamte Inn Med* 1986; 41(4):105-11.
4. Haavikko K, Anttila A, Helle A, Pesonen E. Atherosclerosis precursor in Finnish children and adolescents. XIV. Zinc and copper concentrations in deciduous teeth. *Acta Paediatr Scand suppl* 1985; 318:213-9.
5. Albala C, Salazar G, Vio F, Araya F, Feurhake W, Olivars S, Alvarez G. Copper intake and blood levels as risk factors for atheromatous disease. *Rev Med Chil* 1997; 125(8):887-92.
6. Delattre J, Lepage S, Jaudon MC, Bruckert E, Assogba U, Bonnenfont-rousset D. The plasma antioxidant status and trace elements in patients with familial hypercholesterolemia treated with LDL-apheresis. *Ann Pharm Fr* 1998; 56(1):18-25.
7. Fang X, Weintraub NL, Rios CD, Chappell DA, Zwacka RM, Engelhardt JF, Oberley LW, Yan T, Heistadd DD, Spector AA. Overexpression of human superoxide dismutase inhibits oxidation of low-density lipoprotein by endothelial cells. *Circ Res* 1998; 82(12):1289-97.
8. Cerone SI, Sansinanea AS, Streitenberg SA, Garcia MC, Auza NJ. Cytochrome c oxidase Cu, Zn-superoxide dismutase, and ceruloplasmin activities in copper-deficient bovines. *Biol Trace Elem Res* 2000; 73(3):269-78.
9. Conell P, Young VM, Toborek M, Cohn DA, Barve S, McClain CJ, Henning B. Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *J Am Coll Nutr* 1997; 16(5):411-7.
10. Addis PB, Carr TP, Hassel CA, Huang ZZ, Warner GJ. Atherogenic and anti-atherogenic factors in the human diet. *Biochem Soc Symp* 1995; 61:259-71.
11. Strain WH, Pories WJ. Zinc content of the blood. In: *Zinc metabolism*. Ed: Prasad AS, Thomas CC, Springfield 1966; 363.
12. McClain C, Morris P, Hennig B. Zinc and endothelial function. *Nutrition* 1995; 11(1 Suppl):117-20.
13. Heyns Adu P, Eldor A, Yarom R, Marx G. Zinc-induced platelet aggregation is mediated by the fibrinogen receptor and is not accompanied by release or by thromboxane synthesis. *Blood* 1985; 66(1):213-9.
14. Mielcarz G, Majewski W, Patelski J, Uryszek W. Calcium, magnesium, copper and zinc in blood serum in men with femoral atherosclerosis. *Rocz Panstw Zakl Hig* 1995; 46(1):59-65.
15. Kishimoto T, Fukuzawa Y, Abe M, Hashimoto M, Ohno M, Tada M. Injury to cultured human vascular endothelial cell proliferation by thrombospondin is potentiated by zinc. *Biol Pharm Bull* 1995; 18(9):1264-6.
16. Cichocki T, Heck D, Jarczyk L, Rokita E, Stralowski A, Sych M. Elemental composition of the human atherosclerotic artery wall. *Histochemistry* 1985; 83(1):87-92.

17. Merarani P, Ramadase P, Toborek M, Bauer HC, Bauer H, Henning B. Zinc protects against apoptosis of endothelial cells induced by linoleic acid tumor necrosis factor alpha. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(1):81-7.
18. Leonhardt W, Kurkschiew T, Meissner D, Lattke P, Abletshauser C, Weidinger G, Jaross W, Hanefeld M. Effects of fluvastatin therapy on lipids, antioxidants, oxidation of low density lipoproteins and trace metals. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53(1):65-9.
19. Mendis S. magnesium, zinc and manganese in atherosclerosis of the aorta. *Biol Trace Elem Res* 1989; 23(3):251-6.
20. Peltomaa M, Mattila K, Wolf J, Hyvonen-Dabek M. Proton-induced X-ray emission analysis of atherosclerotic plaques of the carotid bifurcation. *Biol Trace Elem Res* 1992; 34(3):249-55.
21. Tiber AM, Sakhaei M, Jofe CD, Ratnaparkhi V. Relative value of plasma copper, zinc, lipids and lipoproteins as markers for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1986; 62(2):105-10.
22. Vlad M, Caseanu E, Uza G, Petrescu M. Concentration of copper, zinc, chromium, iron and nickel in the abdominal aorta of patients deceased with coronary heart disease. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1994; 8(2):11-4.
23. Bialkowska M, Hoser A, Szostak WB, Dybczynski R, Sterlinski S, Nowicka G, Majchrzak J, Kaczorowski J, Danko B. Hair zinc and copper concentration in survivors of myocardial infarction. *Ann Nutr Metab* 1987; 31(5):327-32.

THE CONTENT OF COPPER AND ZINC IN HUMAN ULCERED ATHEROSCLEROTIC PLAQUE

Djordje RADAK¹, Zoran CVETKOVIC², Nebojsa TASIC¹, Branko PETROVIC¹, Vesna LACKOVIC², Gordana DJORDJEVIC-DENIC³

1. Institute of Cardiovascular Diseases „Dedinje“, Belgrade; 2. Institute of Histology, University Medical School, Belgrade;
3. Institute for Pathophysiology, University Medical School, Belgrade

INTRODUCTION

Copper and zinc have significant antiatherogenic effect influencing activity of antioxidant enzymes (glutathion-peroxidase i superoxid-dismutase), mechanism of apoptosis and other mechanisms. Few studies showed increased copper and zinc concentration in atherosclerotic plaque in comparison to normal vascular tissue.

AIM

The aim of the study was to compare copper and zinc concentrations in carotid artery tissue without significant atherosclerotic changes and human ulcerated atherosclerotic plaque.

MATERIAL AND METHODS

Study was conducted on 66 patients. Carotid endarterectomy due to the significant carotid atherosclerotic changes with cerebrovascular disorders was performed in 54 patients (81.8%). Control group consisted of 12 patients (18.2%) without carotid atherosclerotic changes operated due to the symptomatic kinking and coiling of carotid artery. Operated group consisted of 38 men (62.96%) and 16 women (37.04%). Control group had the same number of patients: six men (50%) and six women (50%). Preoperatively, all patients were examined by vascular surgeon, neurologist and cardiologist. Duplex sonography of carotid and vertebral arteries was performed by Aloca DSD 630 ultrasound with mechanical and linear transducer 7.7 MHz. Indication for surgical treatment was obtained according to non-invasive diagnostic protocol and neurological symptoms. Copper and zinc concentration in human ulcerated atherosclerotic plaque and carotid artery segment were estimated by spectrophotometry (Varian AA-5).

RESULTS

Average age of our patients was 59.8±8.1 years. For males average age was 76.1±9.8 years. And for females 42.4±5.8 years. In group with

carotid endarterectomy female patients were significantly younger than male patients ($p<0.01$). In group with carotid endarterectomy clinically determined neurological disorders were found in 47 patients (87.03%) – 35 male (74.47%) and 12 female patients (25.53%). Regarding risk factors for cardiovascular diseases, no significant difference among groups was found for blood pressure and smoking. However, patients with carotid endarterectomy had significantly more diabetes mellitus ($p<0.05$), obesity ($p<0.01$) and hypercholesterolemia ($p<0.01$).

DISCUSSION

Our study showed significantly lower total copper value in the group with human ulcerated atherosclerotic plaque in comparison with the control group ($p<0.05$). We also found significantly lower total zinc value in the group with human ulcerated atherosclerotic plaque in comparison with the control group ($p<0.05$).

CONCLUSION

Our study revealed significant difference in copper and zinc content between human ulcerated atherosclerotic plaque and normal carotid tissue. Closer correlation of these oligoelements and endothelial dysfunction will be established in future investigations.

Key words: atherosclerosis, oligoelements, ulcerated plaque.

Đorđe RADAK
Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1, 11040 Beograd
Tel: 011 360 16 31

ОСНОВНА СПИРОМЕТРИЈСКА МЕРЕЊА КОД РАДНИКА НА ФАРМАМА СВИЊА

Славиша ЂУРИЧИЋ¹, Предраг МИНИЋ¹, Сања РАДОВАНОВИЋ²,
Драган Д. БАБИЋ³, Михаил ГАВРИЛОВ¹

1. Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић”, Београд;
2. Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд;
3. Институт за медицинску статистику и информатику, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Многе студије су показале да код радника на фармама свиња постоји повишен ризик за појаву симптома респирационих обољења и промене у тестовима функције плућа. У овој студији смо упоређивали резултате спирометријских тестова основних функција плућа (FEV_1 , FVC) код 145 радника у затвореним објектима на фармама свиња са одговарајућим резултатима у контролној групи од 156 испитаника који нису били изложени овом професионалном аерозагађењу. Анализирали смо и повезаност добијених вредности са дужином изложености у објектима, навиком пушења, старошћу и полом испитаника. Средње вредности FEV_1 и FVC у испитиваним групама и подгрупама биле су између 92% и 97% од стандардних вредности, а $FEV_1/FVC \times 100$ није био нижи од 82%. Између групе фармера и контролне групе није било разлика у средњим вредностима FEV_1 ($p=0,574$), нити у вредностима процената остварених норми ($p=0,653$). Мада није било корелација вредности FEV_1 са изложеношћу у објектима за узгој свиња и навиком пушења, методом регресионе анализе је утврђено да су све испитиване предикторне варијабле имале утицаја на вредност FEV_1 . За разлику од претходних студија, у овој је обухваћен велики број жена фармера, али промене везане за пол нису нађене. Уочене запаљењске и морфолошке промене у горњим и доњим деловима дисајног система у претходним бронхоскопским и студијама бронхо-алвеоларне (BAL) и спутума, уз изостанак значајних промена у основним параметрима функције плућа у овој студији и неким од претходних студија, указују на могућност да се рана оштећења дисајних путева не одражавају на основне спирометријске параметре функције плућа код радника на фармама свиња.

Кључне речи: професионално аерозагађење, фарма свиња, спирометрија, функције плућа.

УВОД

У ваздуху радне и животне средине постоји велики број органских и неорганских агенаса чије константно удисање, у облику честица прашине или аеросола, изазива пораст инциденције обољења дисајног система. Код радника изложених штетним агенсима у пољопривреди и на сточарским фармама описан је широк спектар промена у који се убрајају: 1. промене на горњим дисајним путевима (иритација носа и грла); 2. погоршање постојеће астме или изазивање професионалне астме; 3. синдром сличан астми (неалергијска, акутна, реверзибилна реакција са стезањем у грудима, кашљем и диспнејом, уз могуће пролазно снижење вредности форсираног експирационог волумена у првој секунди (FEV_1), са којим понављањем може доћи до постепеног опадања плућне функције; 4. оштећења изазвана експесним удисањем токсичних гасова; 5. хронична болест плућа (хронични бронхитис са ограничењем протока ваздуха услед бронхоопструкције и/или емфизема); 6. „токсични синдром органске прашине” (краткотрајна запаљењска реакција дисајних путева и алвеола са фебрилношћу и знацима лаке бронхоопструкције); 7. „фармерска плућа” и други облици хиперсензитивног пнеумонитиса; 8. интерстицијумска плућна фиброза, као последица изложености неорганској прашици минералног порекла, и 9. болест малих дисајних путева – облитеришући и респирациони бронхиолитис, који је праћен мешовитим опструкцијским и рестрикцијским поремећајима функције плућа [1].

Многе епидемиолошке и клиничке студије из различитих земаља света које су урађене у последњих 25 година показале су да код радника у затвореним објектима на великим фармама свиња постоји посебно повишен ризик за појаву симптома респирационих болести и промена у тестовима плућне функције. Забележене су следеће промене: а) већа преваленција респирационих симптома повезаних са хроничним бронхитисом и астмом у односу на контролну групу; б) неспецифична бронхијална хиперреактивност; с) нереспирациони симптоми повезани са „токсичним синдромом органске прашине”; д) нормалне или веома благо снижене вредности параметара плућне функције у односу на контролну групу или само за време радне смене; е) убрзано смањивање функције плућа повезано са старењем, и ф) пораст резидуалног волумена (RV) као последица „заробљавања ваздуха” у плућном паренхиму [1-13].

Као могући изазивачи поремећаја респирационих органа наводе се следећи агенси присутни у ваздуху објеката за узгој свиња: органска прашина (садржи честице свињског фецеса, ољуштене коже, длака и хране), микроорганизми (бактерије и гљивице), токсични гасови (амонијак, водоник-сулфид, метан, угљен-моноксид и угљен-диоксид) и ендотоксин, који има посебно значајну улогу [1, 2].

Неке од поменутих студија су показале да се тежина промена повећава са дужином изложености или са количином удисаног ендотоксина и прашине [3-5, 14-16], као и да су нивои концентрација ендотоксина, амонијака и прашине у позитивној корела-

цији са појавом симптома хроничних обољења органа за дисање [6]. Трагајући за превентивним мерама, примећено је да је већа учесталост респирационих промена повезана са коришћењем различитих средстава за дезинфекцију и чишћење просторија, струготине дрвета као простирке и аутоматизованог система сувог храњења, као и са природном вентилацијом просторија [16].

Етиологија поремећаја респирационих органа код радника на фармама свиња је мултифакторијална, а патогенеза – у коју су укључени директна токсична оштећења, запаљенски и имунски механизми – недовољно расветљена.

Испитивањем утицаја пушења цигарета на функцију плућа утврђене су нешто ниже вредности FEV_1 , форсираног виталног капацитета (FVC) и односа ова два параметра (FEV_1/FVC) код пушача у односу на непушаче [17]. Просечни годишњи пад FEV_1 код непушача износи 30–40 ml, а код пушача је већи и бржи [18]. Осим тога, неспецифична бронхијална реактивност већа је код здравих пушача него код непушача [19] а повећава са старењем, и то пропорционално смањењу FEV_1 [20]. У процесу старења повећава се комплијанса плућа, услед чега долази до промена у вредностима компоненти тоталног плућног капацитета (TLC), тј. смањења виталног капацитета (VC) и повећања резидуалног волумена (RV) [21]. Код мушкараца су после адолесценције TLC и VC већи него код жена сличне телесне висине, јер мушкарци имају већи број алвеола и већи плућни волумен [22]. Разлика у величини дисајних путева је, међутим, мање изражена, те је однос FEV_1/FVC нешто нижи код мушкараца у поређењу са женама [23].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је да се утврде вредности основних тестова функције плућа код радника у затвореним објектима на фармама свиња и упореде са одговарајућим вредностима код контролне групе људи који нису изложени овој врсти професионалног аерозагађења, а затим испита повезаности ових вредности са дужином изложености у радним објектима, навиком пушења, старошћу и полом радника.

МЕТОД РАДА

Спирометријски тестови су урађени код 145 случајно одабраних радника оба пола који су обављали различите послове на фармама свиња у најмање две претходне године, при том радили најмање шест дана у недељи и проводили најмање три сата дневно у затвореним објектима за узгој свиња. Тестирани су само радници који у анамнези нису имали атопијске болести, тежа хронична обољења, нити акутне инфекције респирационих органа у последња три месеца пре тестирања. Већина испитаника се жалила на кашаљ који се јављао за време рада и непосредно по устајању ујутру.

Одабрани радници су радили на шест фарми свиња које су од Београда удаљене 20–50 километара. Фарме

су имале од 2.500 до 22.000 свиња (12.383 просечно по фарми). У сваком од објеката за узгој налазило се од 700 до 1.900 свиња (1.259 у просеку по објекту). Сви објекти и процес рада били су сличних карактеристика: вештачка вентилација са вентилационим отвором на крову (само у једној згради вентилациони отвор је био са стране), под од дасака или металне решетке без простирке, чишћење после сваке етапе узгоја са средствима за дезинфекцију различитих типова, ручно храњење или комбиновано са механичким храњењем сувом и овлаженом храном.

Као контролну групу тестирали смо 156 мушкараца и жена који живе и раде у истим насељима у којима се налазе фарме свиња, али немају контакт са радним окружењем фарми, нису изложени некој другој врсти професионалног аерозагађења, нити болују од атопијских, тежих хроничних и акутних обољења респирационих органа. У регионима где се налазе фарме регистровани су ниски стандардни индикатори загађења ваздуха [24]. У групу фармера и у контролну групу укључене су особе пушачи и особе која никада нису пушиле. Бивши пушачи су искључени да би се добиле хомогеније групе.

Коришћен је кратак упитник који је садржавао податке о полу, старости, телесној тежини и висини испитаника, врсти и карактеристикама посла и дужини рада на фарми, пушачким навикама, садашњем здравственом стању и претходним респирационим, алергијским или другим тежим обољењима.

Спирометријско мерење је извршено према стандардизованој методи [25] са ручним спирометром (*Micro Spirometer, Micro Medical Ltd., England, UK*). Регистровани смо спирометријске параметре FEV_1 и FVC . Из ових вредности израчунат је њихов однос изражен у процентима ($FEV_1/FVC \times 100$). Измерени параметри изражени су и у облику процента стандардних вредности према Европском респирационом удружењу [25]. Сви испитаници су тестирани истим апаратом у стојећем положају. Код сваког су регистроване вредности три поновљена теста, а за анализу је узимана највиша остварена вредност. Пушачи су тест радили после временског размака од најмање једног сата од последње попушене цигарете.

Статистичка анализа

Дескрипција нумеричких обележја урађена је класичним методама описне статистике, и то аритметичком средином од средњих вредности, а од мера варијабилитета стандардном девијацијом. У анализи резултата, уколико су обележја имала параметарски карактер, употребљен је Студентов t -тест за две групе података. У циљу анализе повезаности примењена је једнострука линеарна повезаност по Пирсону (*Pearson*) за параметарска обележја, а Спирманова (*Spearman*) непараметарска корелација за непараметарска обележја. У циљу идентификације утицаја посматраних параметара на вредности FEV_1 као зависне варијабле примењена је мултипла линеарна регресиона метода.

У свим примењеним аналитичким методама, где то није другачије назначено, ниво значајности био је

0,05. За прављење базе и обраду података употребљен је програм „Институт” Катедре за медицинску статистику и информатику Медицинског факултета Универзитета у Београду.

РЕЗУЛТАТИ

Испитано је 145 радника у затвореним објектима на фармама свиња (фармери) и 156 особа у контролној групи. Битне карактеристике ових група приказане су у табели 1. Између две групе нису постојале значајне разлике у односу на животну доб, пол, пушачки статус и дужину пушачког стажа. Испитивани фармери радили су на фармама свиња просечно 11,6 година ($SD=8,5$; распон 2-40). Средње вредности спирометријских тестова приказане су у табели 2.

Запажа се да се вредности FEV_1 и FVC у обе главне групе налазе најчешће на нивоу између 92% и 97% од стандардних вредности, док однос FEV_1 и FVC изражен у процентима није био нижи од 82%.

Упоређивањем средњих вредности FEV_1 између групе фармера и контролне групе, нису добијене статистички значајне разлике ($p=0,574$). Вредност FEV_1 у групи фармера непушача износила је 96,7% од стандардних вредности, а у контролној групи непушача 97,4%, што је такође разлика без статистичке значајности ($p=0,653$).

Са намером да се испита утицај професионалне изложености на фармама свиња, пушачког стажа, старосне доби и пола као узрочних варијабли за вредност FEV_1 код испитиваних особа, Пирсоновим коефицијентом корелације утврђено је да постоји висок степен корелације вредности FEV_1 са полом и живот-

ТАБЕЛА 1. Карактеристике испитаника.

TABLE 1. Demographic characteristics of the study groups.

	Фармери Pig farmers	Контролна група Control group	Вредност p p value
Број испитаника Number of subjects	145	156	
Године старости ($X \pm SD$; распон) Age (mean SD; range)	40.2 9.4; 20-61	41.1 9.8; 18-62	0.417
Мушко/Женско Male/Female	86/59	95/61	0.799
Пушач/Непушач Smoker/Nonsmoker	73/72	90/66	0.202
Пушачки стаж (паковања по години) ($X \pm SD$; распон) Smoking history (pack per year) (mean SD; range)	21.3 15.4; 1-87	25.1 21.3; 1-135	0.07

ТАБЕЛА 2. Средње вредности тестова функције плућа са стандардном девијацијом према испитиваним групама, навици пушења и полу.

TABLE 2. Mean values and standard deviation of lung function tests according to pig farming exposure, smoking and sex.

			Број испитаника Number of subjects	FEV_1 (l)	FEV_1 % стандардне вредности FEV_1 % predicted	FVC (l)	FVC % стандардне вредности FVC % predicted	$FEV_1/FVC \times 100$
Фармери Pig farmers	Пушачи Smokers	M	42	3.71 $\pm$ 0.58	94.11 $\pm$ 11.21	4.40 $\pm$ 0.63	92.98 $\pm$ 10.18	84.23 $\pm$ 5.43
		F	31	2.77 $\pm$ 0.42	98.34 $\pm$ 16.95	3.33 $\pm$ 0.37	102.10 $\pm$ 14.23	83.08 $\pm$ 7.48
		Укупно/Total	73	3.31 $\pm$ 0.69	95.91 $\pm$ 13.99	3.95 $\pm$ 0.75	96.84 $\pm$ 12.90	83.75 $\pm$ 6.36
	Непушачи Nonsmokers	M	44	3.78 $\pm$ 0.70	97.20 $\pm$ 13.37	4.49 $\pm$ 0.74	95.55 $\pm$ 10.57	84.05 $\pm$ 6.05
		F	28	2.45 $\pm$ 0.46	96.31 $\pm$ 15.04	2.89 $\pm$ 0.47	97.00 $\pm$ 12.44	84.70 $\pm$ 6.73
		Укупно/Total	72	3.26 $\pm$ 0.90	96.75 $\pm$ 13.95	3.87 $\pm$ 1.02	96.11 $\pm$ 11.27	84.30 $\pm$ 6.28
	Укупно/Total		145	3.29 $\pm$ 0.80	96.48 $\pm$ 13.94	3.91 $\pm$ 0.89	96.48 $\pm$ 12.08	84.02 $\pm$ 6.31
Контролна група Control group	Пушачи Smokers	M	56	3.73 $\pm$ 0.10	92.77 $\pm$ 13.34	4.51 $\pm$ 0.91	92.45 $\pm$ 11.88	82.71 $\pm$ 7.19
		F	34	2.72 $\pm$ 0.56	91.76 $\pm$ 12.17	3.32 $\pm$ 0.56	96.93 $\pm$ 10.80	81.84 $\pm$ 8.14
		Укупно/Total	90	3.35 $\pm$ 0.85	92.39 $\pm$ 12.85	4.06 $\pm$ 0.98	94.14 $\pm$ 11.63	82.38 $\pm$ 7.53
	Непушачи Nonsmokers	M	39	3.83 $\pm$ 0.80	100.18 $\pm$ 14.92	4.44 $\pm$ 0.84	96.29 $\pm$ 13.89	86.21 $\pm$ 5.44
		F	27	2.61 $\pm$ 0.67	93.42 $\pm$ 17.89	3.17 $\pm$ 0.75	97.75 $\pm$ 16.46	81.97 $\pm$ 7.30
		Укупно/Total	66	3.33 $\pm$ 0.96	97.41 $\pm$ 16.41	3.92 $\pm$ 1.02	96.89 $\pm$ 14.89	84.47 $\pm$ 6.56
	Укупно/Total		156	3.34 $\pm$ 0.90	94.51 $\pm$ 14.63	4.00 $\pm$ 1.00	95.30 $\pm$ 13.13	83.27 $\pm$ 7.19

M – мушкарци / male; F – жене / female

ном доби испитаника. Корелација са професионалном изложеношћу на фармама и пушењем цигарета није постојала. Резултати су проверени Спирмановом непараметарском корелацијом (Табела 3).

Применом методе регресионе анализе, чији су резултати приказани у табели 4, установљено је да све наведене варијабле имају утицај на вредност FEV_1 . Оваквим приступом утврђено је да је у нашој групи као предиктор вредности FEV_1 најмању значајност имала варијабла која изражава дужину изложености професионалном агенсу, а затим значајност варијабле расте следећим редом: навика пушења, изложеност на фарми свиња, пушачки стаж (пакла/година),

старост и пол. Приказана је и једначина на основу које се након елиминације две најмање значајне варијабле узрока може предвидети вредност FEV_1 .

ДИСКУСИЈА

Наша студија је показала да нема значајних промена у вредностима стандардних параметара функције плућа код радника у затвореним објектима на великим фармама свиња.

У неколико претходних студија код радника на фармама свиња показана је висока учесталост хро-

ТАБЕЛА 3. Корелације средњих вредности FEV_1 и FVC са предикторним варијаблама ($n=301$).

TABLE 3. Correlations of FEV_1 and FVC mean value to the predictor variables ($n=301$).

		Рад на фарми свиња Pig farming	Навика пушења Smoking	Старост Age	Пол Sex
FEV ₁	Спирманов коефицијент Spearman coefficient	-0.227	0.110	-0.577*	0.754*
	Вредност <i>p</i> p value	0.257	0.117	0.000	0.000
FVC	Спирманов коефицијент Spearman coefficient	-0.204	0.126	-0.546*	0.711*
	Вредност <i>p</i> p value	0.221	0.187	0.000	0.000

* Корелација је значајна на нивоу 0,01; * *Correlation is significant at the level of 0.01*

ТАБЕЛА 4. Резултати регресионе анализе за зависну варијаблу FEV_1 .

TABLE 4. Regression analysis of FEV_1 as dependent variable.

Model	B	SE	t	p
1. константа / 1. constant	6.394	0.187	34.125	0.000**
Пол / Sex	1.024	0.068	15.072	0.000**
Старост / Age	-0.037	0.004	9.370	0.000**
Рад на фарми свиња / Pig farming	-0.059	0.096	0.523	0.534
Изложеност на фарми (год) / Exposure at farms (yrs)	-0.001	0.006	0.306	0.760
Пушење / Smoking	-0.093	0.093	1.011	0.313
Пушачки стаж (пак/год) / Smoking history (pack-yrs)	-0.002	0.003	1.047	0.284
2. константа / 2. constant	6.412	0.178	36.079	0.000**
Пол / Sex	1.024	0.068	15.072	0.000**
Старост / Age	-0.037	0.004	10.248	0.000**
Рад на фарми свиња / Pig farming	-0.081	0.064	1.283	0.200
Пушење / Smoking	-0.009	0.092	1.015	0.311
Пушачки стаж (пак/год) / Smoking history (pack-yrs)	-0.002	0.002	1.065	0.288
3. константа / 3. constant	6.339	0.163	38.958	0.000**
Пол / Sex	1.039	0.066	15.684	0.000**
Старост / Age	-0.037	0.003	10.289	0.000**
Рад на фарми свиња / Pig farming	-0.080	0.064	1.262	0.208
Пушачки стаж (пак/год) / Smoking history (pack-yrs)	-0.004	0.002	2.489	0.013*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

B – коефицијент мултипле регресије, SE – стандардна грешка, t – емпиријска вредност t -теста;
 B – regression coefficient, SE – standard error, t – empirical value of t -test

Дефиниција варијабли:

изложеност на фарми свиња: 1 = да, 0 = не; пушење цигарета: 1 = да, 0 = не; мушки пол: 1 = да, 0 = не; остале предикторне варијабле имају континуалне вредности.

Variables definition:

pig farming: 1 = yes, 0 = no; smoking: 1 = yes, 0 = no; male sex: 1 = yes, 0 = no; other predictive variables are continuous.

На основу добијених резултата за зависну варијаблу FEV_1 и издвојених предикторних варијабли, једначина се може приказати као:
 $FEV_1 = 6.339 + 1.039 \times \text{пол} - 0.036 \times \text{старост} - 0.081 \times \text{група} - 0.004 \times \text{пак/год}$.

Equation is based on given results for the dependent variable FEV_1 and selected predictor variables:

$FEV_1 = 6.339 + 1.039 \times \text{sex} - 0.036 \times \text{age} - 0.081 \times \text{group} - 0.004 \times \text{pac/yr}$.

ничног бронхитиса (25-35% радника), синдрома сличног астми и саме астме [1], од које је, према студији данских аутора, боловало 10,9% испитаника [6]. Међутим, резултати тестова плућних функција у овој популацији радника у претходним студијама били су различити. У већини студија, као и у нашој студији, нису нађене значајне разлике у средњим вредностима FEV_1 и FVC између фармера и контролних група [3, 5, 7, 14, 26]. Ипак, Бонгерс (Bongers) и сарадници [8] код радника на фармама свиња налазе просечно за 70 ml ниже вредности FEV_1 и за 700 ml/s ниже вредности максималног средњег експирационог протока (*maximal mid-expiratory flow* – *MMEF*) у односу на референтне вредности Европског комитета за угаљ и челик. Досман (Dosman) и сарадници [27] након мерења FEV_1 и FVC закључују да код радника на фармама свиња постоји мешовити рестриктивно-опструктивни поремећај функције плућа. Други аутори у свеобухватнијој студији налазе повећање RV и бронхијалне реактивности удружених са симптомима астме и бронхитиса, што указује на опструктивне промене, и закључују да су оне код радника на фармама свиња последица раног оштећења дисајних путева без оштећења паренхима [2]. У више студија регистровано је смањење вредности FEV_1 за време непосредне изложености радника у току радне смене. Снижење је износило од 3,8% до 18% [5, 7, 9, 10, 28], а негде је изражено у просечном снижењу од 170 ml [9] или 400 ml [11]. Ово снижење је било у позитивној корелацији са дужином рада и бројем свиња на фармама [15], као и са концентрацијом ендотоксина [10], водоник-сулфида и угљен-диоксида [5], прашине и амонијака [12] у објектима, а највероватније се може довести у везу са бронхијалном хиперреактивношћу установљеном у више студија [2, 7, 13]. Ларсон (Larsson) и сарадници [26] нису нашли промене у вредностима вршног експираторског протока (*peak expiratory flow* – *PEF*) за време рада у смени, нити повишену бронхијалну реактивност.

Дужа изложености на фарми свиња у једној студији није узроковала теже промене у тестовима плућне функције [8], док је у другим примећена повезаност степена снижења FEV_1 и FVC са бројем радних сати у објектима [12, 14], као и убрзано смањивање FEV_1 са старењем [3, 4, 18, 28-30], које је износило и до 44 ml годишње више од очекиваног [12, 29]. У једној студији поменуто додатно смањење је износило 17 ml годишње, што одговара смањењу од 500 ml за 30 година [30]. Ово је веома значајно с обзиром на то да нормално смањење вредности FEV_1 између 30. и 60. године износи 1000 ml [11], па аутори претпостављају да ће радници на фармама свиња имати клиничке знаке опструкције знатно пре 60. године [30]. Убрзани, постепени пад вредности FEV_1 у току старења био је у корелацији са нивоом дневних, пролазних промена у вредностима FEV_1 [18] и изложености ендотоксину [12, 28].

Код радника на фармама свиња је, према наводи ма једне студије, нађен нормалан ћелијски састав у бронхоалвеоларном лавату (BAL) [2], за разлику од других студија, према којима налаз повећаног броја неутрофилних гранулоцита и лимфоцита и повише-

не концентрације интерлеукина 8 и албумина у BAL и назалном лавату указују на запаљење горњих и доњих респирационих путева [13, 26, 31]. Морфолошке студије код ових радника су веома ретке. Осим бронхоскопских промена које су одговарале запаљењу [2, 31], Шварц (Schwartz) и сарадници [2] су у биопсијским узорцима код мањег броја испитаника нашли задебљање базалне мембране лобарних бронха, што представља једну од основних и раних хистолошких одлика астме. Ми смо у цитолошкој студији спутума код 133 радника на фармама свиња, чији су резултати спирометријских мерења укључени и у ову студију, нашли значајно чешће присуство сидерофага, еозинофилних гранулоцита, абнормалних цилиндричних ћелија и слузних спирала него код испитаника из контролне групе, док чешћи налаз ћелија регуларне и атипичне сквамозне метаплазије није био статистички значајан [32]. Уз пушење цигарета, као најзначајнијег чиниоца оштећења епитела, логистичка регресиона анализа је у претходно поменутој студији показала да је рад на фарми свиња најзначајнији појединачни узрочни чинилац за појаву сидерофага и еозинофилних гранулоцита у спутуму, што указује на озбиљна оштећења ендотела и алергијску реакцију на компоненте овог професионалног аерозагађења.

Као једно од објашњења за изостанак тежих промена респирационог система код фармера наводи се тзв. ефекат здравих радника, према коме особе предиспониране за алергијске и друге поремећаје респирационог тракта рано напуштају ову врсту посла, а рад настављају најотпорнији [3, 6, 16]. Опште је познато да конституцијски чиниоци имају улогу при настанку симптома и обољења дисајног система код радника изложених различитим врстама индустријског аерозагађења, а код радника хронично изложених штетном аерозагађењу на фармама свиња сугерисано је и постојање одређених адаптационих механизма [33].

Изостанак значајних промена у основним параметрима функције плућа код наших испитаника, уз цитолошки доказане морфолошке промене дисајних путева код већине од њих [32], указује на могућност да се рана оштећења дисајних путева не одражавају на основне параметре функције плућа. Овакав закључак је у потпуној сагласности са закључком Шварца и сарадника [2], а такође са налазом запаљенске реакције и активације имунског система уз изостанак промена у функцијама плућа и бронхијалној реактивности код радника на фармама свиња [26, 31]. Вероватно се исти разлог може навести у покушају објашњавања зашто пушење цигарета није узроковало значајне промене у испитиваним параметрима функције плућа. Треба имати на уму да је при формирању стандардних вредности основних параметара функције плућа укључена значајна популација здравих пушача. Ипак, регресиони статистички тест је у овој нашој студији показао да сви испитивани чиниоци, укључујући и изложеност на фармама свиња и дужину ове изложености, имају утицаја на снижење вредности FEV_1 .

У нашој студији је обухваћен значајан број жена, како у групи фармера, тако и у контролној групи, за

разлику од претходних светских студија од којих је већина обухватала само мушкарце или највише до 10% жена од укупног броја испитаника [2]. Осим нормалних разлика у вредностима FEV_1 и FVC везаних за пол и старост испитаника, само у групи жена фармера нашли смо статистички значајно нижу средњу вредност FEV_1 код оних које су пушиле цигарете, у односу на оне које никада нису биле пушачи. Нису постојале друге разлике у вези са полом, тако да можемо закључити да, с обзиром на пол радника, нема разлике у деловању аерозагађења у затвореним објектима на фармама свиња на основне функције плућа.

ЗАКЉУЧАК

Овом студијом смо покушали да бројним светским студијама додамо запажања о променама респирационог система код радника на фармама свиња у условима рада у нашој земљи. Будуће напоре би требало усмерити на детаљна епидемиолошка истраживања, као и на мерења још осетљивијих параметара функције плућа и бронхијалне реактивности, посебно у вези са дневним варијацијама у изложености. Од великог значаја би било након неколико година поново проценити функционалне промене плућа код радника који су већ испитани у овој студији.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society. Respiratory health hazards in agriculture. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1-76.
2. Schwartz DA, Landas SK, Lassise DL, Burmeister LE, Hunninghake GW, Merchant JA. Airway injury in swine confinement workers. *Ann Intern Med* 1992; 116:630-5.
3. Iversen M, Pedersen B. Relation between respiratory symptoms, type of farming, and lung function disorders in farmers. *Thorax* 1990; 45:919-23.
4. Vogelzang PFJ, Van der Gulden JWJ, Folgering H, Kolk JJ, Heederik D, Preller L, Tielen MJM, Van Schayck CP. Endotoxin exposure as a major determinant of lung function decline in pig farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:15-8.
5. Donham KJ, Zavala DC, Merchant JA. Respiratory symptoms and lung function among workers in swine confinement buildings: a cross-sectional epidemiologic study. *Arch Environ Health* 1984; 39:96-101.
6. Iversen M, Dahl R, Korsgaard J, Hallas T, Jensen EJ. Respiratory symptoms in Danish farmers: an epidemiological study of risk factors. *Thorax* 1988; 43:872-7.
7. Choudat D, Goehen M, Korobaef M, Boulet A. Respiratory symptoms and bronchial reactivity among pig and dairy farmers. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20:48-54.
8. Bongers P, Houthuijs D, Remijn B, Brouwer A, Biersteker K. Lung functions and respiratory symptoms in pig farmers. *Br J Ind Med* 1987; 44:819-23.
9. Zuskin E, Zagar Z, Schachter EN, Mustajbegovic J, Kern J. Respiratory symptoms and ventilatory capacity in swine confinement workers. *Br J Ind Med* 1992; 49:435-40.
10. Donham K, Haglund P, Peterson Y, Rylander R, Belin L. Environmental health studies in farm workers in Swedish confinement buildings. *Br J Ind Med* 1989; 46:31-7.
11. Haglund P, Rylander R. Occupational exposure and lung function measurements among workers in swine confinement buildings. *J Occup Med* 1987; 29:904-7.
12. Zhou C, Muller R, Barber EM, Rhodes C, Hurst TS, McDuffie H. Shift changes in lung function in swine farmers (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1992; 1:A439.
13. Airways inflammation after exposure in a swine confinement building during cleaning procedure. *Am J Ind Med* 2002; 41:250-8.
14. Zejda J, Gomez S, Hurst TS, Barber EM, Rhodes C, McDuffie H. Respiratory health of swine producers working in livestock confinement buildings. In: McDuffie HH, Dosman JA, Semchuck KM, Olenchok SA, Senthilselvan A, (eds). *Supplement to Agricultural Health and Safety: Workplace, Environment, Sustainability*. Center for Agricultural Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon 1994; 7-16.
15. Radon K, Garz S, Schottky A, Koops F, Hartung J, Szadkowski D, Nowak D. Lung function and work-related exposure in pig farmers with respiratory symptoms. *J Occup Environ Med* 2000; 42:814-20.
16. Vogelzang PFJ, van der Gulden JWJ, Preller L, Heederik D, Tielen MJM, van Schayck CP. Respiratory morbidity in relationship to farm characteristics in swine confinement work: Possible preventive measures. *Am J Ind Med* 1996; 30:212-8.
17. Burrows B, Knudson RJ, Cline MA, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115:195-205.
18. Fletcher CM, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-8.
19. Gerrard JW, Cockcroft DW, Mink JT, Cotton DJ, Poonawala R, Dosman JA. Increased nonspecific bronchial reactivity in cigarette smokers with normal lung function. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:577-81.
20. Sparrow D, O'Connor GT, Rosner B, Segal MR, Weiss ST. The influence of age and level of pulmonary function on non-specific airway responsiveness: the normative aging study. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:978-82.
21. Mittman C, Edelman NH, Norris AH, Shock NW. Relationship between chest wall and pulmonary compliance and age. *J Appl Physiol* 1965; 20:1211-6.
22. Jacobs DR Jr, Nelson ET, Dontas AS, Keller J, Slattery ML, Higgins M. Are race and sex differences in lung function explained by frame size? *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:644-9.
23. Schwartz J, Katz SA, Fegley RW, Tockman MS. Sex and race differences in the development of lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:1415-21.
24. Federal Institute of Public Health. *Health Statistical Yearbook '97 FR Yugoslavia*. Federal Institute of Public Health, Belgrade, 1998.
25. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Resp J* 1993; 6(Suppl.16):5-40.
26. Larsson K, Eklund A, Malmberg P, Belin L. Alterations in bronchoalveolar lavage fluid but not in lung function and bronchial responsiveness in swine confinement workers. *Chest* 1992; 101:767-74.
27. Dosman JA, Graham BL, Hall D, Pahwa P, McDuffie HH, Luciewicz M, To T. Respiratory symptoms and alterations in pulmonary function tests in swine producers in Saskatchewan: results of a survey of farmers. *J Occup Med* 1988; 30:715-20.
28. Schwartz DA, Donham KJ, Olenchok SA, Popenndorf WJ, Van-Fossen DS, Burmeister LE, Merchant JA. Determinants of longitudinal changes in spirometric function among swine confinement operators and farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:47-53.
29. Vogelzang PFJ, van der Gulden JWJ, Folgering H, van Schayck CP. Longitudinal changes in lung function associated with aspects of swine-confinement exposure. *J Occup Environ Med* 1998; 40:1-5.
30. Iversen M, Dahl R. Working in swine-confinement buildings causes an accelerated decline in FEV: a 7-yr follow-up of Danish farmers. *Eur Respir J* 2000; 16:404-8.
31. Pedersen B, Iversen M, Bundgaard Larsen B, Dahl R. Pig farmers have signs of bronchial inflammation and increased numbers of lymphocytes and neutrophils in BAL fluid. *Eur Respir J* 1996; 9:524-30.
32. Đuričić S, Zlatković M, Babić DD, Gligorićević D, Plamenac P. Sputum cytopathological findings in pig farmers. *Pathol Res Pract* 2001; 197:145-55.
33. Palmberg L, Larsson BM, Malmberg P, Larsson K. Airway responses of health farmers and nonfarmers to exposure in a swine confinement building. *Scand J Work Environ Health* 2002; 42:814-20.

BASIC PULMONARY FUNCTION TESTS IN PIG FARMERS

Slavisa DJURICIC¹, Predrag MINIC¹, Sanja RADOVANOVIC², Dragan D. BABIC³, Mihail GAVRILOV¹

1. Mother and Child Health Institute of Serbia „Dr Vukan Cupic“, Belgrade; 2. Institute of Pulmonary Disease and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 3. Institute of Medical Statistics and Informatics, University School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION

Many epidemiological and clinical studies have demonstrated an increased risk for the symptoms of respiratory disorders consistent with chronic bronchitis and asthma and alterations of pulmonary function tests in pig farmers.

AIM

The aim of this study was to determine basic pulmonary function values in workers in swine confinement buildings and to compare them with the same values in the control group of unexposed persons. The next aim was to examine the association between these values with duration of professional exposure, cigarette smoking, age, and sex of the examined persons.

METHODS

We randomly selected for examination 145 workers of both sex who had worked for at least 2 previous years in pig farms and spent at least 3 hours per day, 6 days per week in a swine confinement building. The farmers worked at 6 different farms with 12,383 pigs on average on each farms. The subject was eligible for the study if he had had no history of atopic disease nor any serious chronic disease, and no acute respiratory infection within 3 previous months. As control group we examined 156 subjects who had lived and/or worked in the same areas and had had no history of exposure to farming environment or any other known occupational air pollutants. In both groups the study comprised cigarette smokers and persons who had never smoked. Pulmonary function data were collected according to the standard protocol with a Micro Spirometer, (Micro Medical Ltd., England, UK). The registered parameters were FEV₁ and FVC. At least three satisfactory forced maximal expirations were performed by each subject and the best value was accepted for analyses. The results were also expressed as a percentage of predicted values and FEV₁/FVC×100 was calculated.

RESULTS

There were no differences in the main demographic characteristics between two examined groups (Table 1). Mean duration of work in pig farming was 11.6 years (SD=8.5; range 2-40). The average values of examined pulmonary function tests are shown in table 2. The values of FEV₁ and FVC in each groups were between 92% and 97% of predicted values, and FEV₁/FVC×100 was not lower than 82%. There were no differences in the average values of FEV₁ (p=0.574) and FEV₁ % predicted (p=0.653) between pig farmers and control subjects. Pearson coefficient of correlation and Spearman nonparametric correlation test revealed a high level of correlation of FEV₁ values with sex and age and no correlation of pig farming exposure with cigarette smoking as pre-

dictor variables (Table 3). The analysis by linear regression method showed that all examined predictor variables had the effect on the value of FEV₁ (Table 4). After the elimination of the two least significant predictor variables it was possible to make the equation for prediction of FEV₁ values.

DISCUSSION

In the present study there are no significant alterations in the values of the basic pulmonary function tests in pig farmers. In the majority of previous similar studies the differences in the average values of FEV₁ and FVC between pig farmers and control subjects were also not found. However, in some studies the alterations in several more specific lung function parameters were registered. The decreased values of FEV₁ during workshift were also found and they are probably connected to the bronchial hyperreactivity registered in many studies in pig farmers. Longer exposure to swine confinement environment caused more decline in FEV₁ and FVC and accelerated mean age-related annual decline in FEV₁ was observed reaching to 44 ml/yr more than expected. The correlations between values of FEV₁ with pig farming exposure and cigarette smoking in this study were not found. However, the analysis by linear regression method showed that all examined predictor variables had the effect on the value of FEV₁. In a few previous bronchoscopic, BAL, and sputum studies some signs of inflammation and morphological changes of the respiratory tract were observed. The absence of important alterations in the basic spirometric measures in this and the majority of the previous studies suggests that early airway injuries may not be readily apparent using spirometric measures of lung function.

CONCLUSION

In contrast to other world studies, our study comprised an important number of women farmers, but alterations associated to sex were not found. To assess the lung function in these pig farmers after several years may be of great importance.

Key words: professional air pollution, pig farmers, spirometry, lung function.

Slaviša ĐURIČIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“
Radoja Dakića 8, 11070 Novi Beograd
Tel: 011 310 8231
E-mail: djurisla@eunet.yu

СПОЉНА ФИКСАЦИЈА РАТНИХ ПОВРЕДА ПРОКСИМАЛНОГ ОКРАЈКА ХУМЕРУСА

Драган МИРИЋ¹, Кенан СЕНОХРАДСКИ¹, Бранислав СТАРЧЕВИЋ¹, Зоран ЂОРЂЕВИЋ²

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

2. Институт за радиологију, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су приказани резултати операционог лечења ратних повреда проксималног крајка хумеруса спољним фиксатором код девет болесника. Сви испитаници су имали трећи степен отвореног прелома са масивним мекоткивним разарањем и присуством металних страних тела. Повреда радијалног нерва била је присутна код пет болесника, код два болесника присутне су биле и удружене повреде грудног коша и абдоминалних органа. Није било повреда магистралних крвних судова. Код једног болесника развио се остеомијелитис са секвестрима и фистулом. По срastaњу прелома није било рефрактура или псеудоартроза. Мање ограничење покретљивости рамена и лакта било је присутно код свих болесника. Отворени преломи проксималног крајка хумеруса проузроковани ватреним оружјем представљају велики проблем у лечењу оваквих повреда. Лечење ратних повреда проксималног крајка хумеруса спољним фиксатором допушта директан увид у стање ране, виталност ткива и коже, омогућава често превијање, трансплантацију коже, као и удружене поступке на костима и меким ткивима. Спољни фиксатор обезбеђује стабилну фиксацију коштаног фрагмента, што омогућава рану рехабилитацију проксималног и дисталног зглоба.

Кључне речи: прелом, проксимални хумерус, ратне повреде, спољна фиксација.

УВОД

Отворени преломи проксималног крајка хумеруса проузроковани ватреним оружјем представљају велики проблем у лечењу оваквих повреда. Додатне потешкоће представљају место прелома, близина гленохумералног зглоба и присуство коштане коминиције великог степена. Сложеност ових прелома се огледа у присуству великог разарања меког ткива, присуству страних металних тела, отворених прелома а неретко могу да буду удружени и са повредама нерава, као и магистралног крвног суда. Сем тога, присутан је и висок степен контаминације ране. Намена лечења ових повреда јесу обезбеђивање превенције од инфекције и адекватна редукција и стабилна фиксација прелома.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада био је да прикажемо наша искуства у примени спољнег фиксатора код лечења отворених прелома проксималног крајка хумеруса проузрокованих ватреним оружјем.

МЕТОД РАДА

У временском периоду од 1991. до 1995. године лечено је девет болесника са отвореним преломом проксималног крајка хумеруса проузрокованим ватреним оружјем техником спољне фиксације. Сви болесници су оперисани на Институту за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије у Београду.

Седам болесника било је мушког, а два женског пола. Повреде су биле проузроковане рањавањем зрнима велике кинетичке енергије или експлозив-

ним направама са масивном контаминацијом страних тела у ранама, уз присуство обимних оштећења меког ткива и оштећења кости III степена [1].

Након прихватања и обраде у најближим болницама, болесници су транспортовани у нашу институцију, где су оперисани у временском интервалу од два до пет дана од рањавања (просечно 3,5 дана). За фиксацију прелома примењиван је спољни фиксатор који је конструисао Митковић [2].

Повреде радијалног нерва биле су присутне код пет болесника, а удружене повреде грудног коша и абдоминалних органа код два болесника. Ниједан болесник није имао повређен магистрални крвни суд.

Операциона техника

Болесник се у општој анестезији постави у лежећи или полулежећи положај са телом до саме ивице операционог стола, тако да повређени екстремитет и раме прелазе ивицу стола. Уобичајена припрема операционог поља. Кроз инцизије на кожи уведе се штитник за мека ткива а потом се пласирају три Шанцова клина промера од 5 mm ручном бургијом, и то латерално и постеролатерално у предео главе хумеруса. Такође, три Шанцова клина истог промера пласирају се дистално од ране под правим углом у предео дијафизе хумеруса са латералне стране. Поставе се спојнице фиксатора на клинове, а затим се два сета клинова повежу правом шипком да би се формирао апрат. Након редукције прелома и постижања адекватне и прихватљиве осовине кости, спојнице фиксатора се затегну. Након тога предузима се хируршка обрада ране, најпре иригација ране са 10 l физиолошког раствора, а затим опсежни хируршки дебридемент. Рана се не шије, већ се прекрије повидонском газом [3]. Секундарни шав коже примењен је код седам болесника, док је код два болесника ра-

на затворена слободним кожным трансплантом по Тиршу. Затварање ране постигнуто је у временском интервалу од једне до три недеље (просечно 1,8 недеља). Код свих болесника спроведена је антитетанусна профилакса. Такође, сви наши болесници су после операције примали цефалоспорине четврте генерације и аминокгликозиде у наредна три дана интравенозним путем.

Са физикалним третманом започињали смо што је пре било могуће, у зависности од присуства осталих удружених повреда.

РЕЗУЛТАТИ

Просечно време срастања прелома код свих болесника било је 4,6 месеци (од 3,2 месеца до шест месеци). Просечно време праћења било је осам година (од пет до девет година) (Слика 1а, б, с).

Због циркумскриптног остеита око клинова, били смо принуђени да код једног болесника након два месеца од операције извадимо проксималне клинове. Адекватну позицију прелома одржали смо у наредна четири месеца торако-брахијалном гипсаном имобилизацијом. Такође, код једног болесника се развио остеоитис са фистулом и секвестрима на месту прелома, али спољни фиксатор је задржан и био је стабилан све до срастања прелома. Болесник је у више наврата оперисан (секвестректомија и фистулектوميја), а прелом је срастао пет месеци након операције. Код два болесника, због успореног срастања, урађена је спонгиопластика након четири месеца од иницијалне операције. Код три болесника је као последица иницијалног дефекта кости или лоше сраслог прелома настало скраћење руке до 3 *cm*. Умањење покретљивости рамена било је присутно код свих болесника. Просечна абдукција износила је 160 степени (од

110 до 170 степени), док је просечна флексија раменог зглоба била 130 степени (од 90 до 165 степени). Сви болесници су имали потпуну флексију лакта, док је пуна екстензија лакта била ограничена, али без функционалних сметњи. Код наших испитаника није било несраслих прелома и рефрактура.

ДИСКУСИЈА

Отворени преломи проксималне трећине хумеруса проузроковани ватреним оружјем представљају јединствен тип отворених прелома. Оваква врста прелома је обично висококоминутивна, те је стога веома тешко постићи ригидну фиксацију плочом или интрамедуларним клином. Иако метода фиксације спољним фиксатором обезбеђује флексибилну форму фиксације, наши резултати показују да је екстрафокални апарат у могућности да обезбеди критичну стабилност прелома [4]. Такође, ова метода омогућује и започињање ране рехабилитације суседних зглобова.

Коришћење интерне фиксације код отворених прелома и даље је контроверзно [5], али многи аутори у својим студијама указују на то да коришћење средстава интерне фиксације код отворених прелома даје добре резултате са прихватљивим бројем компликација [6-8]. Сматрамо да се рутинском употребом обимне иригације ране уз понављане агресивне хируршке дебридмане током 72 часа од фиксације, као и интравенозном употребом два антибиотика широког спектра уз избегавање иницијалне интерне фиксације ратних повреда проксималног хумеруса значајно смањује учесталост инфекције кости.

Од укупно пет болесника који су иницијално показивали знаке парализе радијалног нерва, код двојице се функција повратила спонтано током шест месеци



СЛИКА 1а. Сложени прелом проксималног хумеруса проузрокован експлозивном повредом.
FIGURE 1a. Compound proximal humerus fracture resulting from an explosive injury.



СЛИКА 1б. Постоперациона радиографија након фиксације прелома спољним фиксатором.
FIGURE 1b. Postoperative radiograph after reduction and fixation with external fixator.



СЛИКА 1с. Срасли прелом четири године након фиксације.
FIGURE 1c. Four years after fixation.

од повреде. Степен оштећења радијалног нерва испитиван је клинички и електромиографски.

Просечно време срастања отворених прелома проксималног окрајка хумеруса, према ретким подацима из литературе, износи од девет до 13 недеља [8, 12]. Наша искуства се, у том смислу, разликују. Просечно време срастања прелома код наших болесника износило је 18 недеља. Према нашем мишљењу, различитост у дужини времена срастања код ових испитаника произилази из природе проузрокујућег фактора повреде код наших болесника, а то је дејство силе високе енергије.

У неким студијама употреба спољне фиксације препоручује се као привремено решење [12, 13]. Резултати ових аутора говоре да је спољна фиксација узрок успореног срастања или настанка псеудоартроза. Оптимално време за скидање екстрафокалног апарата је период затварања ране. Код наших болесника није било несрастања прелома, а спонгиопластика код успореног зрастања предузета је код два болесника. Сматрамо да пролонгирано ношење спољњег фиксатора може бити значајан фактор за појаву продуженог срастања кости, али тај ризик може бити смањен спонгиопластиком места прелома.

Код три болесника настало је постоперационо скраћење горњег екстремитета до 3 *cm*. Сви су имали мал-саната позицију сраслог прелома. Разлози за неадекватну редукцију прелома налазе се у времену које смо имали на располагању приликом операције двојице болесника, будући да им је живот био угрожен због удружених повреда трбушних органа и грудног коша, док је код трећег болесника постојао дефект кости услед примарне повреде.

Наша искуства са одржавањем тоалете кожног омотача око клинова указују на то да је превијање једном недељно сасвим довољно и без опасности за настанак инфекције. Теже је спровести негу коже око клинова код гојазнијих пацијената. Код једног нашег екстремно гојазног болесника били смо принуђени да одстранимо апрат због настанка остеоита око клинова, а лечење наставимо торако-брахијалном гипсаном имобилизацијом. Остеомијелитис се развио код једног болесника, а разлог видимо у протеклом времену од момента повређивања до спроведене операције у нашој установи.

Умањена покретљивост рамена и лакта повређене руке произилази из продуженог времена имобилизације. И поред тога, наши болесници су били задовољни постигнутим резултатима лечења, а смањење покретљивости зглоба рамена и лакта није утицало на

рестрикцију њихових дневних и општеживотних активности. Умањена покретљивост рамена и лакта може бити прихватљива цена у односу на тешкоће у лечењу оваквих повреда.

ЗАКЉУЧАК

Лечење ратних повреда проксималног окрајка хумеруса спољним фиксатором допушта директан увид у стање ране, виталност ткива и коже, омогућава често превијање, трансплантацију коже, као и удружене поступке на костима и меким ткивима. Спољни фиксатор обезбеђује стабилну фиксацију коштаних фрагмената, што омогућује рану рехабилитацију проксималног и дисталног зглоба. Овакав вид хируршког лечења представља оптималан метод у случајевима мултифрагментарних прелома проксималног окрајка хумеруса удружених са екстензивним повредама меког ткива које су проузроковане ватреним оружјем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gustilo RB, Mendoza RM, Williams DN. Problems in the management of type III (severe) open fractures. A new classification of type III open fractures. *J Trauma* 1984; 24:742-6.
2. Mitkovic M. New concepts in external fixation. *Prosveta, Yugoslavia*, 1993; 42-4.
3. Gustilo RB, Merkow RL, Templeman D. The management of open fractures. *J Bone Joint Surg* 1990; 72(A):299-304.
4. Miric D, Bumbasirevic M, Senohradski K, Djordjevic Z. Pelvifemoral external fixation for the treatment of open fractures of the proximal femur caused by firearms. *Acta Orthop Belgica* 2002; 68:37-41.
5. Chapman MW. Immediate internal fixation in open fractures. *Orthop Clin N Am* 1980; 11:579-83.
6. La Duca JN, Bone LL, Seibel RW, Border JR. Primary open reduction and internal fixation of open fractures. *J Trauma* 1980; 20:580-5.
7. Russotti GM, Sim FH. Missile wounds of the extremities: A current concepts review. *Orthopedics* 1985; 8:1106-16.
8. Foster RJ, Dixon GL, Back AW. Internal fixation of fractures and nonunions of the humeral shaft. Indications and result in a multicenter study. *J Bone Joint Surg* 1985; 67A:857.
9. Patzakis MJ, Harvey JP, Ivler D. The role of antibiotics in the management of open fractures. *J Bone Joint Surg* 1974; 86A:532-541.
10. Burkhalter WE. Early tendon transfer in upper extremity peripheral nerve injury. *Clin Orthop* 1974; 104:68.
11. Boyes JH. Tendon transfer for radial palsy. *Bull Hosp Joint Dis* 1960; 21:97-105.
12. Hinsenkamp M, Burny F, Andrianne Y. External fixation of the fracture of the humerus. A review of 164 cases. *Orthopaedics* 1984; 7:1309.
13. Naiman PT, Shein AJ, Siffert RS. Use of ASIF compression plates in skeletal shaft fractures of the upper extremity. *Clin Orthop* 1970; 71:208.

EXTERNAL FIXATION FOR THE TREATMENT OF OPEN FRACTURES OF THE PROXIMAL HUMERUS CAUSED BY FIREARMS

Dragan MIRIC¹, Kenan SENOHRADSKI¹, Branislav STARCEVIC¹, Zoran DJORDJEVIC²

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

2. Institute of Radiology, Military Medical Academy, Belgrade

ABSTRACT

Nine patients with open fractures of the proximal humerus were treated using an external fixation device. All of them had grade III open fractures resulting from high-velocity missile and explosive injuries with massive foreign body contamination. Radial nerve injury was present in five and two multiply injured patients with thoracic wall and abdominal viscera were present. There were no major arterial injuries. Chronic osteitis with fistula and sequestra developed in one. There were no nonunions and no refractures. Minor painless limitation of shoulder and elbow motion presented in all patient. Upper-third humeral open fractures due to firearms are a unique type of open fractures. They are usually highly comminuted therefore, stable fixation is difficult or impossible to achieve. On the other hand, the risk of infection is high following plate fixation. External fixation allows adequate management of the soft tissue

wounds, provides stable bone fixation and allows early mobilization of the shoulder and elbow.

Key words: fracture, proximal humerus, firearm, external fixation.

Dragan MIRIĆ
Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Tel: 011 361 7777 / lokal 3517
E-mail: midra@eunet.yu

СТЕПЕН ТЕЖИНЕ УКУПНЕ ТРАУМЕ КАО МОГУЋИ ПАРАМЕТАР ЗА ПРОЦЕНУ ВИСИНЕ СА КОЈЕ ЈЕ ОСТВАРЕН СМРТНОСНИ ПАД

Татјана АТАНАСИЈЕВИЋ, Слободан НИКОЛИЋ, Весна ЂОКИЋ

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Урађена је анализа узорка од 660 самоубилачких и задесних смртоносних падова са висине током двадесетогодишњег периода у односу на укупну тежину трауме изражену кроз *Injury Severity Score (ISS)* и време надживљавања повреда, као и висину са које је остварен пад. Резултати показују да, практично, не постоји корелација између вредности *ISS* и времена надживљавања, с једне стране, и висине са које је остварен смртоносни пад, с друге. *ISS* и *AIS (Abbreviated Injury Scale)* делимично су добри за процену висине пада до око 30 метара, и то само када су у питању падови на подлоге са малим степеном деформације. Утврђивање висине са које је остварен пад углавном је могуће анализом врсте и комбинације појединачних повреда које су, било самосталне или у групи са другим повредама, карактеристичне за одређене начине удара тела о подлогу, што најпре зависи од висине са које је остварен пад. Одређивање висине са које је остварен пад треба урадити свеобухватном анализом и комбинацијом како повреда установљених обдукцијом, тако и чињеница установљених криминалистичком истрагом.

Кључне речи: пад са висине, *ISS*, обдукција, корелација.

УВОД

Оцена укупне тежине повреда насталих услед пада са висине, као и у другим случајевима повређивања тупином механичког оруђа, јесте један од начина процењивања могућности преживљавања повреде уопште и дужине евентуалног надживљавања повреде. Данас се сматра да су повреде задобијене услед пада са висине преко седмог спрата на чврсту подлогу практично смртносне [1-3]. Преживљавање пада на подлогу високог степена деформације (нпр. снег или вода) са висине веће од 30 метара је могуће. На тежину укупне трауме услед пада са висине утичу сама висина са које тело пада, особине тела (његова тежина, године старости особе, слојевитост гардеробе и др.) и подлоге (степен деформације који делимично амортизује ударац, изглед површине), али и механизам остваривања примарног контакта тела и подлоге, односно начин удара тела о подлогу. Све ово важи под условом да тело при паду није ударило о неку препреку, што смањује брзину пада и мења механизам удара о подлогу. Већа висина са које се остварује пад не подразумева увек и настанак тежих повреда. Данас се у форензичкој патологији за процену укупне тежине трауме користе патоанатомски бодовни системи, и то најчешће *Abbreviated Injury Scale – AIS* и из њега изведени *Injury Severity Score – ISS* [4, 5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да се одреде могућности процене висине са које је остварен смртоносни пад на основу степена укупне тежине трауме који је изражен помоћу *ISS*.

МЕТОД РАДА

Урађена је ретроспективна аутопсијска студија материјала на Институту за судску медицину у Београду. Анализирани су обдукциони протоколи и до-

ступна медицинска документација (историје болести, операционе листе, отпусне листе и др.) особа смртно страдалих услед повреда задобијених падом са висине на чврсту подлогу. У сваком појединачном случају одређивана је вредност *ISS* комбинацијом података из медицинске документације и обдукционог протокола. За испитанике који нису имали отворене историје болести сматрали смо да нису надживљавали трауму (умрли на лицу места, нађени мртви, умрли на путу до болнице). Висина са које је остварен пад одређивана је на основу полицијских извештаја, анализом лица места (узимамо је да је висина спрата три метра). Узорак је обухватао обдуковане за двадесетогодишњи период, и то од 1981. до 2000. године. Резултати су обрађени статистички (коэффициент прости линеарне корелације).

РЕЗУЛТАТИ

Узорак је обухватао 660 испитаника, и то 469 мушкараца (71%) и 191 жену (29%). Просечна старост испитаника у узорку била је 44,66 година ($SD=6,62$). У 290 случајева (44%) у питању је била задесна смрт, а у 370 самоубилачка смрт (56%). Порекло смрти одређивано је на основу целокупне анализе сваког случаја понаособ (обдукција, околности, лице места итд.).

Дистрибуција испитаника (изражена у проценти-ма) према вредности *ISS* у односу на висину са које је остварен пад приказана је у табели 1. Само код малог броја повређених услед пада са висине до 7 m установљена вредност *ISS* била је нижа од 26. Смрт је у овим случајевима наступила услед компликација задобијених повреда, а најчешће су у питању биле пост-трауматске пурулентне бронхопнеумоније. С порастом висине са које је остварен пад расте и вредност *ISS* повређеног: код падова са висина преко седам метара *ISS* је у свим случајевима већи од 25. У свим случајевима забележене су тешке, критичне повреде, и то углавном једног органског система (најчешће тешка повреда главе). Клиничка истраживања пока-

ТАБЕЛА 1. Процентуална заступљеност вредности ISS по групама висина пада.

TABLE 1. ISS value according to height of fatal falls (in %).

ISS	Висина (m) / Height (m)										
	1-3	4-7	8-11	12-15	16-19	20-23	24-29	30-35	36-40	41-50	50
<25	8	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26-50	47	23	14	12	3	7	-	-	-	-	-
50-66	23	20	20	16	15	13	8	-	-	-	-
≥75	22	50	66	72	82	80	92	100	100	100	100

ISS = Injury Severity Score

зују да је смртност повређених чији је ISS већи од 25 око 50% [6, 7].

ДИСКУСИЈА

Иако постоји тренд, у нашем узорку раст вредности ISS ипак није у јасној линеарној корелацији са висином са које је остварен пад (коефицијент прости линеарне корелације $r=0,17$). Ово се, с једне стране, може објаснити тиме да су вредности ISS дисконтинуиране. С друге стране, овај систем бодовања повреда тако је осмишљен да истиче најповређеније регионе тела, те на тај начин не препознаје лакше повреде једних органа од тежих повреда других органа који су у истом анатомском региону тела. ISS као бодовни систем не разликује и не оцењује понаособ вишеструке повреде у истом анатомском региону. Међутим, и једна тешка смртоносна повреда изражена кроз максималну вредност ISS – која је 75 – маскира друге, мање тешке повреде у другим регионима тела. На овај начин ISS практично истиче само један – додуше, врло тешко – повређени регион тела [8-10]. Ове системске недостатке бодовног система ISS наводе и други аутори [1, 11].

Лау (Lau) и сарадници [11] саставили су математички модел за израчунавање висине пада на основу вредности AIS и ISS. Према овом моделу, висина са које је остварен фатални пад израчунава се применом следеће формуле: висина пада је једнака $K - KaA + KiI - KbB + KcC + KIL + KpP + KrR + KsS + KtT + KvV$, где је A – старост повређеног, I – вредност ISS, а B, C, L, P, R, S, T и V – одређене тзв. бодовне вредности тежине повреда појединих органа (мозга, срца, јетре, карличног прстена, бубрега, слезине, торакалне аорте и кичменог стуба) респективно. Одређивање тзв. бодовне

вредности тежине повреда наведених органа врши се по AIS, где је за AIS који је већи или једнак 3 бодовна вредност тежине повреде 1, а за AIS мањи од 3 бодовна вредност је 0. У наведеној формули $Ka, Ki, Kb, Kc, Kl, Kp, Kr, Ks, Kt$ и Kv су фактори корекције. Они су одређени статистички за сваки орган посебно, а вредности су им од 0,01 до 1,88. Овим моделом добија се висина са које је остварен пад у групама висина од по 10 метара (до 10 m, 10-20 m, 20-30 m итд). Примећује се да у формули као фактор не фигурира квалитет подлоге; формула је практично неупотребљива када су у питању меке подлоге са високим степеном деформације (вода, снег).

Како смо у сваком конкретном случају из наше серије израчунали ISS, те знали висину са које је остварен пад, били смо у ситуацији да проверимо практичну примену ове формуле. Показало се да је формула релативно употребљива за израчунавање висине пада до 30 метара. Када су у питању падови остварени са већих висина, формула практично постаје неупотребљива, а стварне и израчунате очекиване висине пада показују велике међусобне разлике.

Дужина надживљавања задобијених повреда услед пада са висине условљена је тежином укупног повређивања, што зависи од висине са које је остварен пад. У нашем анализираном узорку само особе које су оствариле пад са висине до 30 метара краће или дуже време надживљавају задобијене повреде. Код падова са већих висина особа умире углавном на лицу места. Дистрибуција наших испитаника по дужини времена надживљавања у данима, у односу на групе висина са којих је остварен пад, приказана је у табели 2. Анализирајући вредности ISS и време надживљавања повреде, показало се да ни овде не постоји јасна линеарна корелација, већ само општи тренд, који није стати-

ТАБЕЛА 2. Време надживљавања по групама висина пада.

TABLE 2. Outliving period according to height of fatal falls.

	Висина (m) / Height (m)											
	0	1-3	4-7	8-11	12-15	16-19	20-23	24-29	30-35	36-40	41-50	>50
Без надживљавања / Without outliving	14	30	33	47	76	28	24	24	45	16	12	17
Време надживљавања / Outliving period												
<3 сата / <3 hours	1	3	-	5	3	-	2	-	1	1	-	-
3-12 сати / 3-12 hours	16	25	8	7	14	4	2	2	-	-	-	-
12-24 сата / 12-24 hours	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<2 дана / <2 days	20	12	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-
3-7 дана / 3-7 days	18	33	7	4	6	-	-	1	-	-	-	-
8-15 дана / 8-15 days	19	20	12	4	5	1	1	-	-	-	-	-
16-30 дана / 16-30 days	6	8	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-
>30 дана / >30 days	4	3	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-

стички значајан (коэффициент просте линеарне корелације $r=-0,10$): што је ISS мањи, то је време надживљавања дуже. Међутим, треба имати у виду да време надживљавања не зависи само и искључиво од тежине укупне повреде, већ и од благовремене дијагнозе и примењене одговарајуће терапије, неге повређеног, претходног здравственог стања повређеног итд. Неки аутори истичу да брзо дијагностиковање повреда и промтно примењена одговарајућа терапија чак за 50% повећавају могућност преживљавања задобијених повреда и знатно продужују време надживљавања повређеног [12, 13].

ЗАКЉУЧАК

Анализом података добијених из нашег узорка закључили смо да није могуће само на основу процењене укупне тежине трауме помоћу ISS одредити висину са које је остварен смртоносни пад. Ово је могуће само код падова на чврсте подлоге када су у питању висине до око 30 метара, али и то само апроксимативно. То није могуће ни анализом времена надживљавања. ISS бодовни систем има своје системске карактеристике које га чине практично неупотребљивим за ову сврху. Очигледно је да је утврђивање висине са које је остварен пад могуће првенствено преко врсте и комбинације појединачних повреда, које су, било самосталне или у групи са другим повредама, карактеристичне за појединачне механизме примарних контаката тела са чврстом подлогом, што зависи од висине са које је остварен пад.

ЛИТЕРАТУРА

1. Isbister ES, Roberts JA. Autokabalesis: a study of intentional vertical deceleration injuries. *Injury* 1992; 23(2):119-22.
2. Li L, Smialek J. The investigation of fatal falls and jumps from heights in Maryland (1987-1992). *Am J Forensic Med Pathol* 1994; 15:295-9.
3. Marzuk PM, Leon AC, Tardiff K, Morgan EB, Stajic M, Mann JJ. The effect of access to lethal methods of injury on suicide rates. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(6):451-8.
4. Baker S, O Nil B. The injury severity score: an update. *J Trauma* 1976; 16(11):882-5.
5. Baker S, ONil B, Haddon W, Long W. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14(3):187-96.
6. Goonetilleke A. Injuries caused by falls from heights. *Med Sci Law* 1980; 20:262-75.
7. Kingma J, Ten Duis HJ. Severity of injuries due to accidental fall across the Spain: a retrospective hospital-based study. *Percept Mot Skills* 2000; 90(1):62-72.
8. Poole GV, Tinsley M, Tsao AK, Thomae KR, Martin RW, Hauser CJ. Abbreviated Injury Scale does not reflect the added morbidity of multiple lower extremity fractures. *J Trauma* 1996; 40(6):951-4.
9. Steedman DJ. Severity of free-fall injury. *Injury* 1989; 20(5):259-61.
10. Sterling DA, Judith A, O Connor Rn, Bonadies J. Geriatric falls: Injury severity is high and disproportionate to mechanism. *J Trauma* 2001; 50(2):116-9.
11. Lau G, Ooi PL, Phoon B. Fatal falls from a height: The use mathematical models to estimate the height of fall from the injuries sustained. *Forensic Sci Int* 1998; 93(1):33-44.
12. Scalea T, Goldstein A, Phillips T, Sclafani SJA, Panetta T, McAuley J et al. An analysis of 161 falls from a height: „the jumper syndrome”. *J Trauma* 1986; 26(8):706-12.
13. Risser D, Bonsch A, Schneider B, Bauer G. Risk of dying after a free fall from height. *Forensic Sci Int* 1996; 78(3):187-21.

INJURY SEVERITY SCORE AS POSSIBLE PARAMETER FOR EVALUATION OF HEIGHT OF FALL IN DEADLY INJURED

Tatjana ATANASIJEVIC, Slobodan NIKOLIC, Vesna DJOKIC

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

The injuries caused by high falls from over the seventh floor are considered mostly fatal. It is possible to survive the high fall from over 30 metres at landing on the surface of high deformity (snow or water). The Injury Severity Score (ISS) due to a high fall is influenced by the height from which the body has fallen, then, the body and surface features, and finally, the manner of body impact on to the surface. The aim of the study was determining the possibility of the height estimation that caused the fatality of the impact, considering the severity of injury expressed by ISS.

A retrospective autopsy study was done on the materials of Institute of Forensic Medicine in Belgrade, during a twenty-year period: 1981-2000. The autopsy records were analyzed together with clinical medical data, of the deadly injured due to high falls on to a solid surface. ISS value was determined in each case. The height of fall was determined on the basis of police reports, i.e. death scene analysis. The results were done statistically (linear correlation).

The sample included 660 cases: 469 males (71%) and 191 females (29%). The average age of the examined sample was 44.66 (SD=6.62). The number of 290 cases (44%) were accidental deaths, while 370 were suicidal ones (56%). Only few injured due to high falls up to 7 metres had ISS value below 26. Deaths in these cases were caused by complications of the

injuries. The ISS value in the injured rose with the height from which the victim had fallen: ISS was 25 in all falls over 7 metres of height. In all cases were severe, critical injuries of one organic system (mostly severe head injuries).

According to the analysis of our sample, we concluded that it was not possible to determine the precise height of fatal falls only on the basis of the injury severity score estimation by ISS. This determination, approximate one, was possible only in falls on to a solid surface up to 30 metres. The same determination was not possible by the analysis of the time of survival. It is obvious that determining the height of fall is more possible by types and combinations of single injuries which are, single or combined with other injuries, characteristic for single mechanisms of primary body contact with the solid surface depending on the height of fall.

Key words: fall from height, ISS, autopsy, correlation.

Tatjana ATANASIJEVIĆ
Institut za sudsku medicinu
Deligradska 31a, 11000 Beograd
Tel: 011 682 522

ПАРОКСИЗМАЛНА ХЕМИКРАНИЈА

Јасна ЗИДВЕРЦ-ТРАЈКОВИЋ, Александра М. ПАВЛОВИЋ, Милија МИЈАЈЛОВИЋ,
Загорка ЈОВАНОВИЋ, Нада ШТЕРНИЋ

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Пароксизмална хемикранија (ПХ) је једна од тригемино-аутономних цефалалгија (ТАЦ), групе примарних главобоља која се карактерише стриктно унилатералном тригеминалном дистрибуцијом бола, која се одиграва удружена са израженим истостраним кранијалним аутономним феноменима. Због ниске учесталости, ове главобоље се ретко препознају на нивоу примарне здравствене заштите. За неуролога, међутим, ТАЦ пружа изванредну дијагностичку и терапијску могућност. ПХ има брз и потпун терапијски одговор на индометацин. Значај препознавања ових синдрома је у њиховом изванредном и високоселективном терапијском одговору. У раду приказујемо случај болесника са ПХ и најновија сазнања у вези са патофизиологијом ТАЦ и диференцијалном дијагнозом појединих ентитета главобоља из ове групе.

Кључне речи: пароксизмална хемикранија, тригемино-аутономне цефалалгије, индометацин.

УВОД

Пароксизмална хемикранија (ПХ) је редак ентитет из групе примарних главобоља, а први пут је саопштен 1974. године [1]. Сјестад (*Sjaastad*) [2] даје назив овој примарној главобољи на основу описа две болеснице које су патиле од свакодневних (хронична), интензивних и издвојених напада (пароксизмална) унилатералне главобоље која није мењала страну (хемикранија). Ова врста главобоље се на почетку сматрала варијантом кластер главобоље [3] због периокуларне локализације бола са истостраним аутономним феноменима: конјунктивалном хиперемијом, лакримацијом, назалном конгестијом, ринорејом, птозом и едемом капка. Разлика у учесталости и трајању напада бола у односу на кластер главобољу, као и специфична ефикасност индометацина код ПХ издвајају у новим класификацијама ову примарну главобољу као посебан ентитет [4, 5]. Сматра се да су 1-3% болесника код којих је дијагностикована кластер главобоља у ствари болесници са ПХ [6]. Преваленција ПХ се процењује на 0,07% [7]. Упркос карактеристичној клиничкој презентацији, ПХ се често не препознаје [8] и погрешно се класификује као хронична, терапијски резистентна главобоља.

У овом раду су кроз приказ болесника са ПХ дате основне особине ове главобоље, као и диференцијална дијагноза у односу на друге типове тригемино-аутономних главобоља.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац, стар 50 година, са уредном личном анамнезом, уз податак о честим главобољама мајке, упућен је на Институт за неурологију Клиничког центра Србије у Београду са дијагнозом свакодневне, терапијски резистентне главобоље. Према анамнестичким подацима, главобоља је почела у 44. години атацима интензивног прободног бола локализованог у дубини левог ока, који је био удружен са

истостраним падом горњег капка, лучењем суза, уз осећај запушености истостране ноздрве и сужавање леве зенице. Описани атаци су трајали десетак минута, могли су се провоцирати конзумирањем алкохола, а у току првих шест месеци јављали су се од два до три пута месечно. Након тога атаци су постали чешћи, а непосредни разлог за пријем у Институт за неурологију била је епизода свакодневних учесталих напада у току пет узастопних дана. Прегледом је утврђено постојање семиптозе, миозе и хиперемije конјунктиве левог ока, што је уз податак о унилатералној периокуларној локализацији бола упућивало на симптоматску главобољу.

У току хоспитализације урађена су следећа испитивања: лабораторијске анализе крви и урина, вредности тиреоидних хормона, преглед очног дна, оштрине вида, интраокуларног притиска, краниограм у anteriorno-постериорној пројекцији, као и база лобања по Тауну (*Town*), радиографски прегледи параназалних шупљина, срца и плућа, ултразвучни преглед абдомена, оториноларинголошки преглед сва три модалитета евоцираних потенцијала, преглед ликвора (цитобиохемијски и изоелектрично фокусирање), преглед мозга магнетном резонанцијом, као и магнет-резонантна ангиографија. Резултати наведених испитивања нису одступали од граница нормалног. Магнетна резонанција вратне кичме је на нивоу између V и VI пршљена приказала средње изражену дорзомедијалну хернију дискуса. Током хоспитализације главобоља је била резистентна на примену стандардних аналгетика – препарата ацетилсалицилне киселине, нестероидних антиинфламационих лекова, комбинованих аналгетика, антихистаминика, морфинских аналгетика и кортикостероида. Болесник је упућен неуроортопеду, примењен је физикални третман вратне кичме уз ношење Шанцове крагне, такође без терапијске ефикасности.

У наредном периоду учесталост напада главобоље се постепено повећава, док трајање самог напада постаје краће. У току последње две године по левој страни одржава се свакодневни и стални тупи бол, што болесник описује као притисак и тиштање флукутирају-

ћег интензитета (4-8 на вербалној скали од 0 до 10, где 0 означава да бола нема, а 10 најјачи могући бол). На основну главобољу десетак пута дневно се надовезују атаки неиздрживог, оштрог, прободног бола у дубини левог ока, који су праћени аутономним феноменима који трају по два минута. Распоред атака је такав да се углавном јављају током дана, са једним ноћним атаком који болесника буди из сна. Постоји тачка у левом окципитално-цервикалном пределу из које болесник сматра да бол у атаку почиње и шири се ка левој очној јабучици. Притиском на ту тачку бол се може изазвати.

Садашњи неуролошки налаз указује на Хорнеров синдром са леве стране, уз изражену конјунктивалну хиперимију, што је у атацима допуњено лакримацијом левог ока, ринорејом леве ноздрве, црвенилом лица и горњег дела грудног коша уз презнојеност чела, посебно у левој половини. Остали налаз, како у атаку, тако и ван њега, не одступа од нормалног. На очном дну обострано, израженије лево, вене су дилатирани. Прегледом под спалт-лампом уочавају се ужи очни угао лево и изражени крвни судови у унутрашњем углу левог ока. Оштрина вида, интраокуларни притисак и компјутеризовано видно поље показују нормалан налаз.

Терапијски покушај са пулсном терапијом метилпреднизолоном у дози од 1000 mg током пет дана довео је до погоршања главобоље. Верапамил у дози од 240 mg током две недеље остаје без ефекта. Индометацин у дневној дози од 75 mg током три дана смањује број атака на два-три дневно, а повећан на 150 mg доводи до потпуног нестанка главобоље.

ДИСКУСИЈА

У раду је приказан болесник са ретком формом примарне главобоље – пароксизмалном хемикранијом.

Гоудсби (Goadsby) и Липтон (Lipton) [9] су 1997. године увели термин тригемино-аутономна цефалалгија, да би обухватили скуп примарних главобоља са атацима бола тригеминалне дистрибуције који су удружени са истостраном активацијом аутономног нервног система. Поред ПХ, ТАЦ обухвата још: кластер главобољу, синдром краткотрајних унилатералних неуралгиформних атака главобоље са конјунктивалном хиперимијом и лучењем суза (*short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing* – SUNCT), као и болне егзарцербације *hemicrania continua*. Претпостављена анатомска основа ових поремећаја је тригемино-аутономни рефлекс. Према овом концепту, парасимпатички наддражај из *nucleus caudalis n. trigemini* путује сензитивним влакнима тригеминалног живца и преко горњег саливаторног нуклеуса и птеригопалатинског ганглиона се спаја са парасимпатичким еферентним влакнима фацијалног живца [10]. Током атака, у кранијалној циркулацији болесника са кластер главобољом и ПХ доказано је ослобађање калцитонин ген зависног пептида (CGRP) и супстанце P (SP), који су биолошки маркери тригеминалне активације, као и вазоактивног интестиналног пептида (VIP), маркера парасимпатичке ак-

тивације [11]. Студије позитронском емисионом томографијом код особа са кластер главобољом [12, 13], као и студије SUNCT синдрома са применом функционалне магнетне резонанције [14] показале су да у периоду атака бола постоји истострана активација пејсмејкер (*pace-maker*) неурона постериорног хипоталамуса. Кавернозни синус са дилатацијом *a. carotis interne* је само место клиничких испољавања бола и аутономних феномена током атака ТАЦ.

ТАЦ су релативно ретке, те се због тога ретко и препознају. Значај постављања прецизне дијагнозе је у изванредном, али високоселективном терапијском одговору сваког ентитета у оквиру ТАЦ.

Наш случај ПХ је утврђен код особе мушког пола, али је занимљиво да су први случајеви ПХ описивани код жена, те се ПХ дуго сматрала само женском болешћу. Нови извештаји [15], међутим, процењују да се ова болест јавља код 62% жена.

Код нашег болесника први атаки главобоље су почели у петој деценији, што је у складу са подацима из литературе, према којима се ПХ најчешће јавља средином четврте деценије [6], са широким распоним узраста: најмлађи описани болесник имао је шест година [16, 17], а најстарији 81 годину [6].

У приказаном случају ПХ, осим бола, саставни део клиничке слике су изражени аутономни феномени. Парасимпатичка стимулација је одговорна за појачано лучење суза, назалну секрецију и ринореју, смањена активност симпатичког система доводи до хиперимије конјунктиве, а симпатичка стимулација до пораста интраокуларног притиска [18], повећаног знојења и смањене саливације. Овако комбиновани аутономни феномени не одговарају ниједном класичном симпатичком или парасимпатичком синдрому. Аутономни феномени се јављају искључиво на болној страни. Описано је да болесници са честим атацима ПХ могу и ван атака имати сталну тупу главобољу или осећај притиска на симптоматској страни [6, 8], што је потврдио и наш болесник.

У табели 1 су изложени дијагностички критеријуми ПХ Комитета за класификацију главобоље (*Headache Classification Committee*) Међународног друштва за главобоље (*International Headache Society* – IHS) [4].

Прве две описане Сјестадове болеснице имале су свакодневне атакe, те оригинални назив за ову болест садржи придев хронични [1, 2]. Наш болесник је пре развоја хроничне прошао кроз ремитентну фазу главобоље, што је, према подацима из литературе [6], ток болести код 42% болесника. Око 20% болесника има периода са атацима који се смењују са периодима без главобоље током дужег времена, чак и до 34 године [19]. Према IHS класификацији [4], неремитентна (хронична) форма подразумева да се атаки свакодневно јављају током периода од шест месеци.

Описани су и болесници са ПХ удруженом са другим типовима главобоље (као што је тригеминална неуралгија) [20], мигреном [21] или кластер главобољом [22].

У нашем приказаном случају ПХ нема јасних доказа о херeditету, што се уклапа у савремена сазнања, према којима ПХ није удружена са фамилијарном предиспозицијом [6, 23].

ТАБЕЛА 1. Дијагностички критеријуми хроничне пароксизмалне хемикраније Комитета за класификацију главобоље (*Headache Classification Committee*) Међународног друштва за главобоље (*International Headache Society – IHS*) [4].**TABLE 1.** IHS (International Headache Society) diagnostic criteria for chronic paroxysmal hemicrania [4].

1. Најмање 50 атака који испуњавају критеријуме наведене у тачкама 2-5.	1. At least 50 attacks fulfilling 2-5.
2. Атаки жестоке, унилатералне, орбиталне, супраорбиталне и/или темпоралне главобоље увек на истој страни који трају 2-45 минута.	2. Attacks of severe unilateral orbital, supraorbital and/or temporal pain always on the same side lasting 2-45 minutes.
3. Више од пет атака дневно током периода дужег од половине периода болести (периоди са нижом фреквенцијом су могући).	3. Attack frequency above 5 a day for more than half the time (periods with lower frequency may occur)
4. Бол је удружен са најмање једним од наведених знакова/симптома на симптоматској страни: – конјунктивална хиперемија – лучење суза – назална конгестија – ринореја – птоза – едем очног капка	4. Pain is associated with at least one of the following signs/symptoms on the pain side: – conjunctival injection – lacrimation – nasal congestion – rhinorrhea – ptosis – eyelid edema
5. Апсолута терапијска ефикасност индометацина (150 mg дневно или мање).	5. Attacks are prevented completely by therapeutic doses of indomethacin (150 mg per day or less).
6. Најмање један од следећих услова: – анамнеза, физикални и неуролошки прегледи не сугеришу ниједан поремећај који подразумева органску главобољу, главобољу удружену са апстиненцијом од лекова, метаболичким поремећајима и осталим стањима; – анамнеза и/или физикални и/или неуролошки преглед сугеришу такав поремећај, међутим, таква дијагностичка претпоставка је одбачена применом одговарајућих испитивања; – такав поремећај је присутан, међутим, ХПХ се не јавља први пут у блиској временској повезаности са присутним поремећајем.	6. At least one of the following: – history and physical and neurological examinations do not suggest any of the secondary headaches, headaches associated with drug withdrawal, metabolic disorders and other conditions; – history and physical and neurological examinations do suggest such a disorder, but it is excluded by appropriate investigations; – such a disorder is present, but the first headache attacks do not occur in close temporal relation to the disorder.

Диференцијална дијагноза ове ретке врсте примарне главобоље се најчешће поставља према осталим типовима ТАЦ, што је изложено у табели 2.

Поред ТАЦ, унилатерална главобоља се јавља и код 16-21% болесника са мигреном, 4-12% болесника са тензионом главобољом, код цервикогених главобоља, а посебно је важно начинити диференцијалну дијагнозу у односу на симптоматске главобоље. Тако клиничку слику ПХ могу имитирати инфаркти мозга [24, 25], артериовенске малформације, тумори фронталног лобуса, патолошки процеси у региону кавернозног синуса [26] као што су менингеоми крова кавернозног синуса, ганглиоцитоми поред турског седла, параселарни питуитарни микроаденоми, затим максиларне цисте, васкулитиси, цервикалне ра-

дикулопатије, хернијације интервертебралног диска и каротидинија [27, 28]. Уколико су дозе индометацина, који је потребан за контролисање бола код ПХ, веће од 150 mg дневно, неопходно је размотрити секундарни узрок главобоље [29].

Детаљна анамнеза, неуролошки преглед и терапијски тест са индометацином су довољни за постављање дијагнозе ПХ [8]. Преглед мозга магнетном резонанцијом се, због релативно великог броја симптоматских случајева, предлаже код свих оболелих од ПХ, а код атипичних презентација бола допуна МР ангиографијом и анализом ликвора.

Индотест, индометацин у дози од 50 mg примењен интравенскуларно, омогућава разликовање ПХ од других ТАЦ и олакшава одлуку о примени доживотне те-

ТАБЕЛА 2. Диференцијална дијагноза тригемино-аутономних цефалалгија.**TABLE 2.** Differential diagnosis of trigemino-autonomic cephalalgias.

	Кластер главобоља Cluster headache	Пароксизмална хемикранија Paroxysmal hemicrania	SUNCT	Hemicrania continua
Учесталост (%) Prevalence	0.1-0.4	0.07	описано мање од 30 случајева described less than 30 cases	описано 18 случајева described 18 cases
М:Ж M:F	5:1	1:2.4	4:1	1:5
E:X E:C	8:2	4:6	E X E C	X, E C, E
Број атака на дан Attacks per day	1 сваки други дан до 8 (1-3) 1 every 2 nd day to 8 per day	5-40 (>4)	1-300	туп + прободни dull + stabbing
Трајање атака Attack duration	15-180 (30-45) min.	2-45 (13) min.	5-250 sec.	сталан continuous
Терапијски тестови Therapy tests	Sumatriptan sc. Sumatriptan sc.	Indometacin im. Indomethacin im.	?	Индометацин Indometacin

рапије која је удружена са могућим развојем потенцијално животно угрожавајућих компликација [30]. Терапијски тест оралним индометацином почиње са дозом од 25 *mg* три пута дневно, затим се, уколико нема одговора или је одговор на терапију делимичан, после 10 дана доза повећава на 50 *mg* три пута дневно током најмање 10 дана. Ако одговор ни даље није убедљив, а постоји чврста клиничка сумња да је у питању ПХ, лек се повећава на 75 *mg* три пута дневно наредних 10 дана [8].

Комплетна резолуција главобоље на одговарајућој дози индометацина је промћтна, обично током првих 48 сати од започињања терапије, онако како је реаговао приказани болесник. Типична доза одржавања је 25-100 *mg* дневно, међутим, понекад потребна доза достиже и 300 *mg*. Изостављање, па чак и одлагање дозе може довести до брзе поновне појаве главобоље. Код болесника са епизодичном формом ПХ индометацин се примењује нешто дуже од трајања типичног периода са главобољом, а затим постепено смањује. Код болесника са хроничном формом болести неопходан је дуготрајан третман. Међутим, описани су болесници са дуготрајном ремисијом која настаје по укидању лека, па се предлаже покушај укидања лека на сваких шест месеци [8].

Тачан механизам којим индометацин постиже своју специфичну ефикасност у овој врсти главобоље није познат. Постављена је хипотеза да индометацин утиче на активност азот-оксид синтетазе [31]. Најчешћи нежељени ефекти овог лека везани су за гастроинтестинални систем. Ацетилсалицилна киселина [32], верапамил и, вероватно, напроксен и диклофенак наводе се као лекови друге терапијске линије [33].

ЗАКЉУЧАК

У последње две деценије напредак у техникама биохемијског истраживања и увођење нове функционалне неуровизуелизационе дијагностике допринели су разумевању патофизиологије примарних главобоља из групе ТАЦ. На тај начин су омогућене прецизнија класификација и примена рационалних терапијских стратегија за значајан број болесника са овим врстама главобоље, посебно ПХ, која је раније сматрана терапијски резистентном. Приказ нашег болесника је покушај да скренемо пажњу на редак ентитет чије испољавање делује драматично и који, уколико се не препозна и не лечи на посебан начин, умногоме ремети квалитет живота оболеле особе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sjaastad O, Dale I. Evidence for a new (?), treatable headache entity. *Headache* 1974; 14:105-8.
2. Sjaastad O, Dale I. A new (?) Clinical headache entity „chronic paroxysmal hemicrania” 2. *Acta Neurol Scand* 1976; 54:140-59.
3. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and management in headache, 6th edn. Butterworth-Heinemann, London, 1988.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7):1-96.

5. International Association for the Study of Pain (IASP): Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Merskey H, Bogduk N. (eds), 2nd edition, IASP Press, Seattle; 68-71.
6. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): A review of the clinical manifestations. *Headache* 1989; 29:648-56.
7. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, et al. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986; 6:159-62.
8. Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 76:19-26.
9. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120:193-209.
10. Goadsby PJ, Duckworth JW. Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am J Physiol* 1987; 253:270-4.
11. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania-evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996; 16(6):448-50.
12. May A, Bahra A, Buchel C, et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 351:275-8.
13. May A, Bahra A, Buchel C, et al. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000; 55:1328-35.
14. May A, Bahra A, Buchel C, et al. Functional MRI in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999; 46:791-3.
15. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: a review of 74 patients. *Headache* 2002; 42(8):699-708.
16. Kudrow DB, Kudrow L. Successful aspirin prophylaxis in a child with chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1989; 29:280-1.
17. Gladstein J, Holden EW, Peralta L. Chronic paroxysmal hemicrania in a child. *Headache* 1994; 34:519-20.
18. Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania. U: Sjaastad O, izd. Cluster headache syndrome. London, WB Saunders, 1992: 291-392.
19. Blau JN, Engel H. Episodic paroxysmal hemicrania: further case and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:343-4.
20. Caminero AB, Pareja JA, Dobato JL. Chronic paroxysmal hemicrania-tic syndrome. *Cephalalgia* 1998; 18:159-161; discussion 124.
21. Pareja J, Pareja J. Chronic paroxysmal hemicrania coexisting with migraine. Differential response to pharmacological treatment. *Headache* 1992; 32:77-8.
22. Tehindrazanarivelo AD, Visy JM, Bousser MG. Ipsilateral cluster headache and chronic paroxysmal hemicrania: two case reports. *Cephalalgia* 1992; 12:318-20.
23. Joubert J, Powell D, Djikowski J. Chronic paroxysmal hemicrania in a South African black. A case report. *Cephalalgia* 1987; 7:193-6.
24. Broeske D, Lenn NJ, Cantos E. Chronic paroxysmal hemicrania in a young child: possible relation to ipsilateral occipital infarction. *J Child Neurol* 1993; 8:235-6.
25. Newman LC, Herskovitz S, Lipton RB, et al. Chronic paroxysmal headache: two cases with cerebrovascular disease. *Headache* 1992; 32:75-6.
26. Foerderreuther S, von Maydel R, Straube A. A CPH-like picture in two patients with an orbitocavernous sinus syndrome. *Cephalalgia* 1997; 17:608-11.
27. Medina JL. Organic headaches mimicking chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1992; 32:73-4.
28. Vijayan N. Symptomatic chronic paroxysmal hemicrania. *Cephalalgia* 1992; 12:111-3.
29. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt-Nielsen A. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages – an ominous sign? *Headache* 1995; 35:363-7.
30. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotest'. *Headache* 1998; 38:122-8.
31. Wennmalm A, Carlsson I, Edlund A, et al. Central and peripheral haemodynamic effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Arch Toxicol Suppl* 1984; 7:350-9.
32. Evers S, Husstedt JW. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. *Headache* 1996; 36:429-32.
33. Shabbir N, Mc Abee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. *Headache* 1994; 34(4): 209-10.

PAROXYSMAL HEMICRANIA – A CASE REPORT

Jasna ZIDVERC-TRAJKOVIC, Aleksandra M. PAVLOVIC, Milija MIJAJLOVIC, Zagorka JOVANOVIC, Nada STERNIC

Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Paroxysmal hemicrania (PH) is one of the trigeminal autonomic cephalgias (TACs), a group of primary headache disorders characterized by unilateral trigeminal distribution pain that occurs in association with prominent ipsilateral cranial autonomic features. The TACs are relatively rare, which is likely to be why they are poorly recognized in primary care. TACs will thus be referred to neurologists eventually, offering an excellent opportunity to diagnose and treat these patients. PH responds in a dramatic and absolute fashion to indomethacin. The importance of recognizing these syndromes is underscored by their excellent but highly selective response to treatment. This is the case report of our patient with PH and the review of current

knowledge about pathophysiology of TACs, as well as differential diagnosis of other entities from this headache group.

Key words: paroxysmal hemicrania, trigeminal autonomic cephalgias, indomethacin.

Jasna ZIDVERC-TRAJKOVIĆ
Institut za neurologiju, Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 41 22
E-mail: jzidverc@sezampro.yu

РАЈТЕРОВ СИНДРОМ У ТОКУ САЛМОНЕЛОЗНЕ ИНФЕКЦИЈЕ

Предраг ЧАНОВИЋ, Олгица ГАЈОВИЋ, Жељко МИЈАИЛОВИЋ

Клиничко-болнички центар, Инфективно одељење, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

У раду су приказана два болесника са Рајтеровим (*Reiter*) синдромом након салмонелозне инфекције који су лечени на Инфективном одељењу Клиничко-болничког центра у Крагујевцу. Код првог болесника су се десетак дана после почетка салмонелозне инфекције најпре појавили оток и бол десног скочног зглоба уз изражену конјунктивалну инјекцију, да би се у наредна два месеца сукцесивно појављивали и отоци на левом коленском, левом лакатном и првом метатарзофалангном зглобу десног стопала. Код другог болесника се две недеље након почетка салмонелозе појављује оток левог ручног зглоба, а недељу дана касније и оток десног ручног и десног скочног зглоба. Код оба болесника био је изражен инфламацијски синдром (високе вредности седиментације, фибриногена и С-реактивног протеина) уз негативне реуматoidне факторе и позитиван антиген *HLA-B27*. Ток болести је у оба случаја био повољан. На примењену терапију нестероидним антиинфламацијским лековима знаци артритиса су се повукли после три месеца. Нису регистровани рецидиви артритиса у наредне четири године код првог, односно две године код другог болесника.

Кључне речи: Рајтеров синдром, артритис, салмонелоза.

УВОД

Рајтеров (*Reiter*) синдром се јавља након акутне, неспецифичне урогениталне или цревне инфекције. Карактеришу га серонегативни артритис, промене на очима (конјунктивитис или увеитис) и промене на кожи (кератодермија) и слuzницама (баланитис, стоматитис). Клиничка слика није увек потпуна, често изостају кожне и очне промене, тако да се болест манифестује само артритисом [1-3]. Према подацима из литературе [4], нема значајнијих клиничких, радиографских и имуногенетских разлика између болесника са потпуним и непотпуним обликом болести.

Етиологија и патогенеза овог синдрома нису у потпуности разјашњени. Сматра се да у настанку обољења најважнију улогу имају инфективни агенси и генетска предиспозиција организма [1, 2, 5, 6]. Од инфективних агенаса најчешће се помињу хламидије и микоплазма (узрочници урогениталних инфекција) [7], шигеле, салмонеле и јерсиније (узрочници цревних инфекција) [5, 6, 8-10]. Сматра се да инфективни агенси делују као преципитирајући фактор у испољавању болести, а да генетска предиспозиција има значаја у настанку болести, о чему сведочи чињеница да се код око 90% оболелих налази антиген *HLA-B27* [1, 2, 11].

Болест се најчешће јавља код мушкараца током треће деценије живота, али се постколитисни облик јавља и у децем добу и код старијих особа, и то подједнако често код оба пола [1, 2, 4].

Од једне до три недеље након уретритиса или колитиса јављају се промене на зглобовима, најчешће асиметрични олигоартритис (захваћено мање од четири зглоба) на доњим екстремитетима уз опште симптоме инфекције, као што су повишена температура, малаксалост и слаб апетит. У питању је реактивни артритис асептичног карактера [1, 2, 4]. Најчешће су захваћени коленски, скочни и метатарзофалангни зглобови [2, 4, 12, 13]. Понекад су на истом прсту истовремено захваћени метатарзофалангни,

проксимални и дистални интерфалангни зглоб, што прсту даје изглед кобасице (дактилитис) [4].

Артритис је субакутног тока и најчешће након трајања од неколико месеци (2-12) пролази без секвела. Код 50-60% болесника јављају се рецидиви артритиса од две до пет година након првог напада [1, 4]. Код 10% оболелих артритис поприма хроничан ток, захватајући више од четири зглоба [1, 14]. У почетку или у току болести могу се јавити ентезитис, сакроилиитис, а ређе и спондилитис.

Очне лезије у виду обостраног конјунктивитиса најчешће претходе артритису и обично трају неколико дана. Ређе се могу јавити еписклеритис или акутни увеитис [1, 2, 4].

Промене на кожи у виду кератодермије јављају се код око 25% болесника, и то у тежим случајевима [1, 4], најчешће на табанима и длановима. Једна од најкарактеристичнијих мукокутаних манифестација у Рајтеровом синдрому је цирцинатни баланитис, а манифестује се појавом безболних, површних улцерација на глансу пениса или на препуцијуму [15]. Сличне улцерације могу се видети и у усној дупљи.

Од кардијалних манифестација могући су аортитис, аортна инсуфицијенција и миокардитис [16, 17].

Дијагноза се поставља на основу карактеристичне клиничке слике, тока болести и одговарајућих лабораторијских анализа. У активној фази болести налазимо изражен запаљенски синдром: убрзана седиментација еритроцита, повишене вредности фибриногена, диспротеинемија, позитиван С-реактивни протеин, а често је присутна и леукоцитоза [1, 4]. Понекад се може наћи и повишен антистрептолизински О титар. Код 90% болесника налазимо антиген *HLA-B27*, док је реуматoidни фактор одсутан [4, 6, 11]. Радиолошки су остеопороза и узуре слабије изражене него у реуматoidном артритису, а појављују се касно у хроничним облицима болести. Карактеристична је појава ентезитиса у подручју петне кости [15], као и на осталим костима стопала. Сакроилиитис и спондилитис карактеришу се честом асиметри-

јом и стварањем атипичних синдесмофита и параспиналних осификација [3, 4].

У диференцијалној дијагнози треба разликовати гонококни артритис, псоријазни артритис, затим Бехцетов (*Behçet*) синдром, ентеропатски артритис, као и атипични реуматоидни артритис.

С терапијског аспекта посматрано, веома је значајно да у акутној фази болести оболели зглоб мирује. Примењују се нестероидни антиинфламацијски лекови, као што су индометацин, ибупрофен, диклофенак и друго [18]. Гликокортикоидни препарати се дају локално у оболели зглоб или у запаљени припој тиве. Хронични артритис се лечи по истим принципима као и реуматоидни артритис, али посебан значај има метотрексат, који повољно делује и на промене на кожи [18, 19]. Физикална терапија такође има своје место у лечењу ове болести, као и код других артритиса. Очне лезије се лече локалном применом кортикостероида, а неспецифични уретритис тетрациклинама у трајању од 10 дана [20].

Обољење углавном не угрожава живот, али је склоно рецидивима, чија се појава и трајање не могу предвидети.

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 18 година, примљена на Инфективно одељење Клиничко-болничког центра у Крагујевцу са знацима акутне цревне инфекције. Након седам дана хоспитализације, током које је из столице изолована *Salmonella enteritidis*, отпуштена је клинички здрава. Три дана по изласку из болнице код болеснице се јавља нагли пораст температуре уз оток и бол левог скочног зглоба, као и обострани конјунктивитис, те је поново хоспитализована.

Лабораторијске анализе су једино указивале на запаљенски синдром (*SE* 48 *mm*/први сат, фибриноген 4,6 *g/l*, *CRP* 80 *mg/l*), биохемијске анализе (уреа, креатинин, гликемија, хепатограм, алкална фосфатаза) и имунолошке анализе (*Latex-RF*, *Waalser-Rose*, *AST-O*, *Wydal*, *ANA*, имунокомплекси) биле су у оквиру референтних вредности.

У договору са реуматологом, у терапију је уз антибиотике уведен диклофенак два пута по 100 *mg* дневно. Међутим, и поред примењене терапије, петнаестог дана се појављује болни оток бледе боје у пределу левог коленског зглоба. Након двонедељне примене индометацина 50 *mg* три пута на дан, зглобне промене су се повукле, па је болесница отпуштена кући афебрилна, у добром општем стању и уз нормализацију лабораторијских анализа (*SE* 8 *mm/h*, фибриноген 3,5 *g/l*, *CRP* негативан). Радиолошки налаз на левом скочном зглобу био је нормалан.

Двадесетог дана по отпусту, код болеснице се појављују бол и оток у левом лакатном зглобу и првом метатарзофалангном зглобу десног стопала. При прегледу, уз субфебрилност, утврђена је ограниченост покрета у поменутим зглобовима који је праћен болом, а кожа је била непромењена боје. Лабораторијске анализе поново указују на запаљенски синдром (*SE* 41 *mm/h*, фибриноген 4,4 *g/l*, *CRP* 60 *mg/l*) уз нормалне биохемијске и серолошке анали-

зе. После почетка поновне примене индометацина није дошло до значајније регресије промена у зглобовима, па је болесници дат мелоксикам од 15 *mg* једанпут дневно. Након три недеље потпуно су ишчезле промене на зглобовима уз нормализацију лабораторијских налаза. У међувремену је типизацијом *HLA* утврђено да код болеснице постоји антиген *HLA-B27*.

Касније контроле које су спровођене указивале су на нормалан физиолошки налаз и лабораторијске анализе. Током следеће четири године нису регистровани рецидиви артритиса.

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 42 године, примљена је на Инфективно одељење Клиничко-болничког центра у Крагујевцу другог дана болести због повишене температуре до 39°C и учесталих воденастих столица, без примеса слузи и крви. Лабораторијске анализе при пријему, осим умерено убрзане седиментације еритроцита (26 *mm/h*), биле су нормалне. Копрокултуром је у два наврата изолована *Salmonella enteritidis*.

Све време хоспитализације болесница је била субфебрилна; осмог дана јављају се бол и оток у пределу левог ручја и шаке, као и бол у раменима, праћен укоченошћу, нарочито током ноћи и ујутру. Лабораторијске анализе у том периоду показују израженији запаљенски синдром (*SE* 78 *mm/h*, фибриноген 5,1 *g/l*, *CRP* 148 *mg/l*). Биохемијске и имунолошке анализе, укључујући и реуматоидне факторе, биле су у оквиру референтних вредности. Радиолошки налаз левог ручног зглоба био је нормалан. Болесница је најпре лечена таблетама, а затим и ампулама диклофенака. Двадесет петог дана хоспитализације болесница је отпуштена без тегоба у зглобовима, афебрилна, са лабораторијским налазима: *CE* 40 *mm/h*, фибриноген 4,0 *g/l*, *CRP* 15 *mg/l*.

Десетак дана по отпусту, уз поновно повећање температуре на 38,5°C, јављају се бол и оток у десном ручном и десном скочном зглобу. При прегледу уочљив је оток десног ручног зглоба и дорзума десне шаке, где су покрети ограничени и изразито болни, а кожа лако хиперемична. Покрети у раменима су болни, али пуни, присутан је и оток десног скочног зглоба, уз такође болне и ограничене покрете. Лабораторијске анализе: *SE* 90 *mm/h*, фибриноген 6,0 *g/l*, *CRP* 238 *mg/l*, остали налази су били у границама референтних вредности, укључујући и налаз у урину. Препоручена је дневна терапија индометацином три пута по 50 *mg*.

На контролном прегледу након месец дана субјективне тегобе су биле знатно мање изражене. При физикалном прегледу уочени су палпаторна осетљивост и задебљање тетива флексора другог и трећег прста десне шаке. Десни ручни зглоб је лако отечен, пуних покрета. Присутан је оток око латералног малеолуса десног скочног зглоба, без локалне осетљивости. Лабораторијске анализе: *SE* 28 *mm/h*, *CRP* 5 *mg/l*, *Er* $3,9 \times 10^{12}/l$, *Le* $6,8 \times 10^9/l$, *Tr* $282 \times 10^9/l$, *Hgb* 120 *g/l*, налаз у урину нормалан. *HLA* типизацијом и код ове болеснице је доказан антиген *HLA-B27*.

Касније контроле указивале су на нормалан физикални налаз и лабораторијске анализе. Током следеће две године нису регистровани рецидиви артритиса.

ДИСКУСИЈА

Сматра се да је Рајтеров синдром најчешћи облик субакутног артритиса код младих мушкараца [1, 2]. Ми смо, међутим, регистровали постколитисни облик код две особе женског пола, што није реткост ако се зна да се постколитисни облик болести јавља подједнако код оба пола [2, 4]. У оба случаја салмонела је изазвала појаву овог синдрома код особа које су биле *HLA-B27* позитивне. Познато је да се реактивни артритис јавља код око 1-2% свих, односно код око 20% *HLA-B27* позитивних особа после акутног уретритиса или ентероколитиса [1, 2].

Код наших болесника Рајтеров синдром се клинички манифестовао десетак дана након почетка цревне инфекције олигоартритисом, при чему су најчешће били захваћени скочни и ручни зглоб. Зглобне промене су биле праћене општим симптомима инфекције. Од осталих клиничких манифестација Рајтеровог синдрома само смо код прве болеснице констатовали обострани конјунктивитис, који се повукао након три дана. Друге клиничке манифестације болести, као што су ентезитис, сакроилиитис, спондилитис и мукутане промене, нисмо регистровали код наших болесника. Познато је да клиничка слика болести није увек потпуна. Често изостану промене на очима и кожи, а понекад се болест манифестује искључиво променама на локомоторном систему [1-3].

Дијагнозу смо у оба случаја поставили на основу карактеристичне клиничке слике болести (акутна појава олигоартритиса након цревне инфекције) и на основу даљег клиничког тока болести (субакутни ток). Налаз антигена *HLA-B27* уз одсуство реуматидних фактора такође говори у прилог реактивном артритису. У фази артритиса лабораторијске анализе су указивале на запаљенски синдром (убрзана седиментација, повишене вредности фибриногена и *C*-реактивног протеина). Остали налази су били нормални, укључујући и радиолошки налаз.

Салмонелозна инфекција код наших болесника лечена је антибиотикима (гентамицин), док су у лечењу зглобних промена коришћени искључиво нестероидни антиинфламацијски лекови (диклофенак, индометацин, мелоксикам). Антизапаљенски ефекат ових лекова објашњава се инхибицијом циклооксигеназе, ензима који катализује стварање простагландина из арахидонске киселине [19]. Гликокортикоидни препарати код наших болесника нису примењивани. Коришћена је физикална терапија у циљу побољшања функције зглобова и спречавања деформација.

Код 90% оболелих артритис траје до годину дана и пролази без секвела [1-3]. Код наших болесника артритис је трајао око три месеца. Каснијим посматрањем болесника нисмо регистровали рецидив боле-

сти, с тим што је у првом случају прошло четири године од првог напада артритиса, а у другом две године.

ЗАКЉУЧАК

Свака појава артритиса након прележане урогениталне или цревне инфекције треба да побуди сумњу на реактивни артритис, како би се на време предузеле одговарајуће терапијске мере у циљу санирања болести која, на срећу, много ређе поприма неповољан, хроничан ток, са трајним последицама на функцију захваћених зглобова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mladenović V. Rajterov sindrom – naša iskustva i zapažanja. *Acta Rheum Belgrad* 1990; 20:31-45.
2. Pilipović N. Seronegativni artritis. U: Manojlović D. (ur), *Interna medicina. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva*, Beograd 1998; 1546-50.
3. Mićić R, Stanković M, Čurčić M. Rajterova bolest. *Vojnosanit Pregl* 1969; 26:499-504.
4. Mladenović V, Kerimović-Morina Đ. Kliničke, radiološke i imunogenetske odlike 762 bolesnika s Reiter-ovim sindromom. *Acta Rheum Belgrad* 1994; 24:7-26.
5. Thomson GT, DeRubeis DA, Hodge MA, Rajanayagam C, Inman RD. Post-Salmonella reactive arthritis: late clinical sequelae in a point source cohort. *Am J Med* 1995; 98:13-21.
6. Taurog JD. The role of bacteria in HLA-B27-associated reactive arthritis. *Clinique Rheum* 1995; 5:1-8.
7. Keat A. Sexually transmitted arthritis syndromes. *Med Clin North Am* 1990; 74:1617-31.
8. Finger DR, Neubauer JV. Reactive arthritis following *Clostridium difficile* colitis in a 3-year-old patient. *J Clin Rheum* 1997; 3:102-4.
9. Mladenović V, Tomić S, Orlović L. Postsalmonelozni artritis. *Reumatizam* 1984; 31:5-9.
10. Dworkin MS, Shoemaker PC, Goldoft MJ. Reactive arthritis and Reiter's syndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella enteritidis*. *Clin Infect Dis* 2001; 33(7):1010-14.
11. Nasution AR, Mardjuali A, Kunmartini S, Suryadhana NG, Setyohadi B, Sudarsono D, et al. HLA-B27 subtypes positively and negatively associated with spondyloarthropathy. *J Rheumatol* 1997; 24:1111-14.
12. Amor B. Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24(4):677-95.
13. Cuttica RJ, Scheines EJ, Garay SM, et al. Juvenile onset Reiter's syndrome. A retrospective study of 26 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(3):285-88.
14. Fox R, Calin A, Gerber RC, Gibson D. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome. An analysis of 131 consecutive patients. *Ann Intern Med* 1979; 91:190-3.
15. Mladenović V. Rajterov sindrom u 420 bolesnika. *Naša zapažanja. Srp Arch* 1983; 111:1045-60.
16. Ruppert GB, Lindsay J, Barth WF. Cardiac conduction abnormalities in Reiter's syndrome. *Am J Med* 1982; 73:335-40.
17. Hoogland YT, Alexander EP, Patterson RH, Nashel DJ. Coronary artery stenosis in Reiter's syndrome: a complication of aortitis. *J Rheumatol* 1994; 21(4):757-9.
18. Creemers MC, Van Riel PL, Franssen MJ, Van de Putte LB, Gribnau FW. Second-line treatment in seronegative spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:71-81.
19. Petrović R. Reumatoidni artritis. U: Manojlović D. (ur), *Interna medicina. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva*, Beograd 1998; 1522-33.
20. Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, Ward R, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992; 35:190-4.

REITER'S SYNDROME AFTER SALMONELLA INFECTION

Predrag CANOVIC, Olgica GAJOVIC, Zeljko MIJAILOVIC

Department of Infectious Diseases, Clinical Hospital Centre, Kragujevac

ABSTRACT

Two patients with Reiter's syndrome, after Salmonella infection were treated on the Infections disease ward at Clinical hospital center in Kragujevac. In the first patient, ten days after the onset of Salmonella infection, signs of edema and pain in the right ankle occurred, accompanied by expressed conjunctivitis. Within next two months consecutive metatarsophalanges changes joint of the right foot have appeared. In the second patient, two weeks after the onset of Salmonella infection, edema of the left hand joints and a week later edema of the right hand and right ankle joints appeared. In both patients inflammatory syndrome was expressed (high erythrocyte sedimentation rates, fibrinogen, C-reactive protein) along with negative rheumatoid factors and positive anti-

gen HLA - B27. Outcome of the disease in both cases was favourable upon receiving nonsteroid antirheumatic therapy. Signs of arthritis disappeared after three months. No signs of recurrent arthritis have been seen during the next four years in the first and next two years in the second patient.

Key words: Reiter's syndrome, arthritis, salmonellosis.

Predrag ČANOVIĆ
Trifuna Petrovića 21, 34000 Kragujevac
Tel: 034 370 245

ПСЕУДОАНЕУРИЗМА ГАСТРОДУОДЕНАЛНЕ АРТЕРИЈЕ УЛКУСНЕ ЕТИОЛОГИЈЕ КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО ИКТЕРУСА И ИНТЕРСТИЦИЈАЛНОГ ПАНКРЕАТИТИСА, АЛИ НЕ И ДО КРВАВЉЕЊА

Миодраг ЈОВАНОВИЋ, Радоје ЧОЛОВИЋ, Никица ГРУБОР, Мирјана ПЕРИШИЋ, Владимир РАДАК

Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Анеуризме и псеудоанеуризме гастроудоденалне артерије су ретке, са нешто мање од 50 описаних случајева. Већином су последица панкреатитиса, знатно ређе улкуса или операције улкуса дуоденума и холедохолитијазе. Аутори приказују мушкарца старог 47 година, хроничног етиличара, код кога је постбулбарни калозни улкус разорио задњи зид дуоденума и еродирао гастроудоденалну артерију, што је довело до формирања псеудоанеуризме, која је довела до иктеруса и интерстицијалног панкреатитиса, а да при томе није дошло до озбиљнијег гастроинтестиналног крвављења. Болесник је успешно оперисан и у даљем току је био без тегоба. Добио је око 15 kg на тежини, али је две године после операције, током тешке вишедневне алкохолисаност, дошло до оштећења централног нервног система услед чега је убрзо умро. Случај је редак и необичан бар по томе што упркос комуникацији псеудоанеуризме с дуоденумом није дошло до озбиљнијег дигестивног крвављења и што је псеудоанеуризма дијагностикована Доплер ултрасонографијом, док, због тромбозе гастроудоденалне артерије, ангиографија није приказала псеудоанеуризму.

Кључне речи: улкус, гастроудоденална артерија, псеудоанеуризма.

УВОД

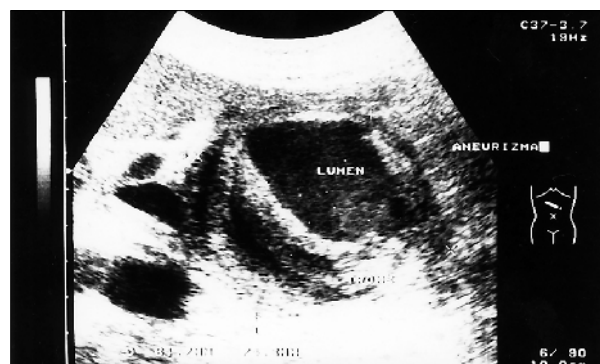
Дуоденални улкус може довести до низа озбиљних, па и леталних компликација. Ерозија гастроудоденалне артерије обично доводи до јаког, понекад фаталног, гастроинтестиналног крвављења. Није нам познато да је описан случај формирања веће псеудоанеуризме ове артерије а да при том није дошло до клинички приметног дигестивног крвављења, упркос томе што је дуоденум с њом био у широкој комуникацији.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Мушкарац, стар 47 година, хронични етиличар, разболео се два месеца пре пријема у нашу установу. Примљен је с боловима у епигастријуму који су ирадирали у леђа и били праћени мучнином, повраћањем и жутицом, да би се све спонтано смирило током десетак дана. Двадесет дана пре пријема у нашу установу имао је напад сличних тегоба. Након неколико дана лечења у регионалној болници упућен је у нашу установу под сумњом на панкреатитис.

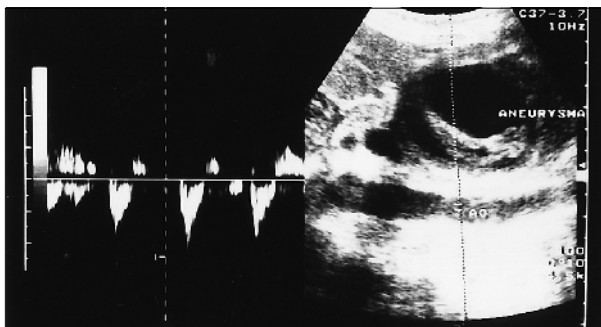
У време пријема, осим лакше осетљивости у епигастријуму и израженог иктеруса, клинички налаз био је без особености. Лабораторијски налази су указивали на опструктивну жутицу и панкреатитис: укупни билирубин 260,9 $\mu\text{mol/l}$ (нормалан <20,5 $\mu\text{mol/l}$), директни билирубин 165,6 $\mu\text{mol/l}$ (нормалан <7 $\mu\text{mol/l}$), алкална фосфатаза 463 U/l (нормална вредност 30-90 U/l), гама GT 1394 U/l (нормална вредност <48 U/l), алфа амилaza 248 U/l (нормална вредност 20-90 U/l). Седиментација еритроцита 88 mm/први сат, Hgb 101 gr/l, Er 3,50 $\times 10^9/l$, Hct 0,322 L/l, Le 9,9 $\times 10^9/l$. Током наредних дана дошло је до благог раста билирубина и изразитог раста амилaza у крви (7980 U/l). Остали лабораторијски налази били су у границама нормалних вредности. Ултрасонографским прегледом нађен је лако дилатирани холедохус и нешто увећана жучна кеса. Није било

дилатације жучних путева у јетри. На ултрасонографији и колор Доплер (Colour Doppler) ултрасонографији у нивоу десне реналне артерије, поред атероматозне абдоминалне аорте, виђена је велика анеуризма сакуларног типа промера 88 $\times$ 69 mm с раслојеним тромбом задњег зида и турбулентним протоком крви у лумену брзине од 10 cm/s (Слика 1 и 2), за разлику од протока у аорти, у којој је била 24 cm/s. Компјутеризованом томографијом (КТ), осим калцификација у зиду недилатираних аорте а у пројекцији главе панкреаса, нађена је хетерогена маса која је одговарала описаној анеуризми (Слика 3). На аортографији није виђена анеуризма на артеријама, али се праћењем гастроудоденалне артерије види да се она у пројекцији главе панкреаса сужава и губи (Слика 4). На рендгенском снимку виђен је калозни улкус дуоденума који пенетрира у панкреас (Слика 5). У току хоспитализације дошло је до даљег пораста вредности билирубина на 310 $\mu\text{mol/l}$. Ендоскопију је болесник одбио. Под сумњом на постпанкреатитичну псеудоцисту, а због опасности од могућег крвављења, болесник је хитно опе-



СЛИКА 1. На ултрасонографији видљива је претежно солидна формација у облику саћа, промера 45 $\times$ 38 mm, која се налази у регији главе панкреаса.

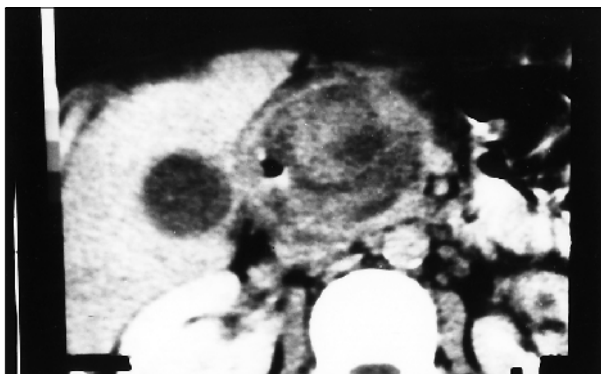
FIGURE 1. Partly liquid partly solid formation 45 $\times$ 38 mm in diameter, localised in the area of the head of the pancreas.



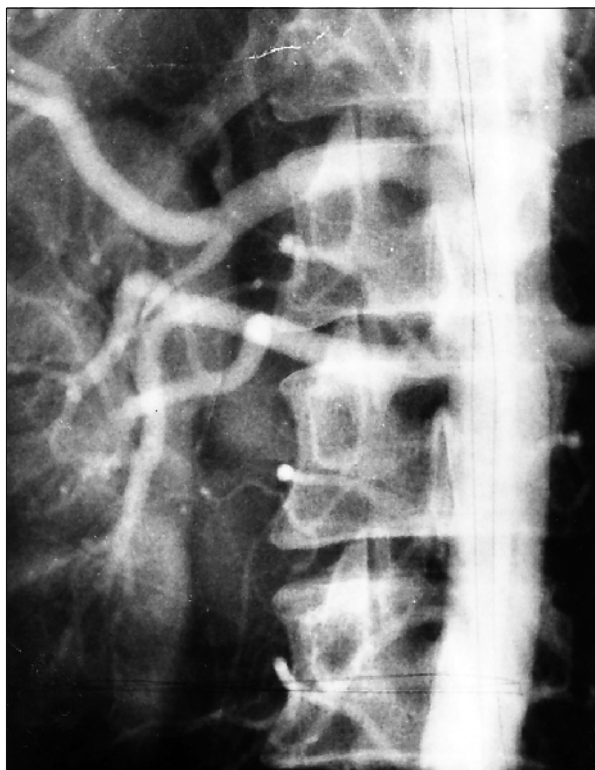
СЛИКА 2. Велика сакуларна анеуризма промера око 88x69 mm, са раслојеним тромбом задњег зида и турбулентним током крви у лумену брзине 10 cm/s (Доплер ултрасонографија).

FIGURE 2. Sacular pseudoaneurysm 88x69 mm in diameter with a thrombus on the back wall of it and turbulent flow of blood 10 cm/s (Doppler ultrasonography).

рисан. Панкреас, посебно глава, био је благо едематозан, али није било знакова ни тежег акутног, ни хроничног панкреатитиса. У региону главе панкреаса нађен је већи „тумор“. Кроз мезоколон извршена је пункција „тумора“ и добијено је мало старе крви, а затим је место пункције отворено. Наишло се на хематом који је био делом у виду старе течне крви, детритуса, а једним делом хематом се већ формирао. Након евакуације хематома дигиталном експлорацијом кавитета утврђена је комуникација са дуоденумом промера око 1,5 cm. Гастродуоденална артерија је била у задњем зиду описане псеудоанеуризме, те је прешивена, иако није било активног крвављења јер је артерија била тромбозирана. Из кавитета псеудоанеуризме није било истицања панкреасног сока. Урађени су холецистектомија, мобилизација дуоденума и мала супрадуоденална холедохотомија, кроз коју је стављен чврст танки катетер до дуоденума ради идентификације холедохуса и папиле, како би се избегла њихова повреда током предстојеће дисекције дуоденума. Затим је урађена ресекција желуца по методи Билрота II (*Billroth II*). Дуоденум је затворен с тешкоћама због задњег зида дуоденума који је био разорен улкусом. У холедохус је стављен Т-дрен и начињена је периоперациона холангиографија, која је показала недилатирани холедохус без дефеката у пуњењу или друге препреке. Постооперациони ток је био отежан и продужен, праћен фебрилношћу и сметњама у пасажи. Четири недеље после прве операције болесник је морао бити поново оперисан због иле-

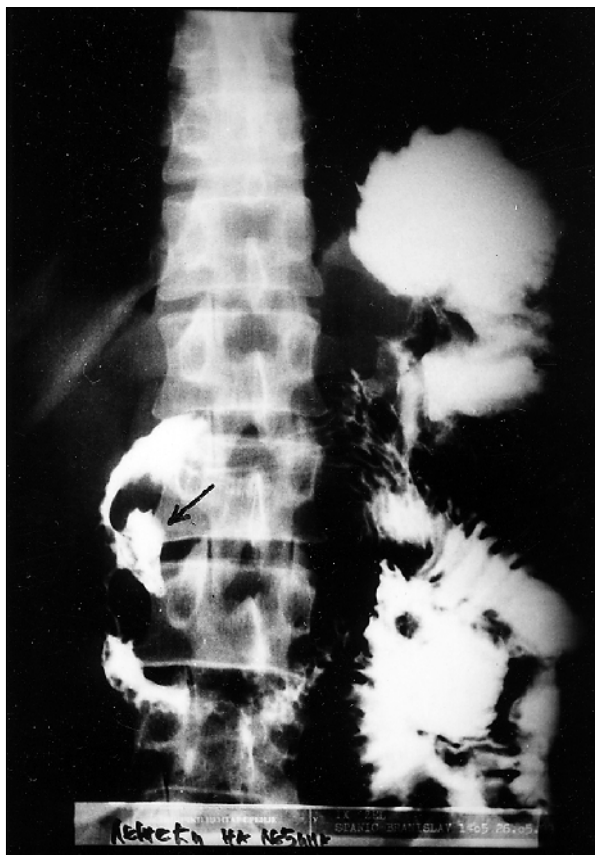


СЛИКА 3. Изглед псеудоанеуризме на КТ.
FIGURE 3. Showing pseudoaneurysm on CT.



СЛИКА 4. На аортографији анеуризме се не приказује. Гастродуоденална артерија је благо лучно повијена десно и навише, постепено се сужава и у нивоу анеуризме потпуно се губи.

FIGURE 4. Aorthography showing only the first part of the gastroduodenal artery due to its thrombosis.



СЛИКА 5. Велики калозни улкус на задњем медијалном зиду дуоденума.
FIGURE 5. Barium meal showing an ulcer of the back wall of the duodenum.

уса условљеног препрекама на два нивоа које су изазване интеринтестиналним апсцесима. Осим инфекције оперативне ране, која је делом санирала *per secundam*, даљи постоперациони ток је био задовољавајући.

Током наредне две године болесник је био без већих тегоба, добио је око 15 килограма у тежини. Тада је наставио да конзумира велике количине алкохола, што је довело до тешких лезија мозга, од којих је убрзо умро на институту за неурологију.

ДИСКУСИЈА

Анеуризме гастродуоденалне артерије су најређе спланхничке анеуризме. Први случај описао је Старлингер (*Starlinger*) [1] 1930. године, а до 1968. публикована су још само четири описа случаја [2-5]. Већина је публикована после увођења селективне ангиографије [6-46]. Прегледом литературе и претраживањем базе Медлајн (*Medline*), нашли смо да је до 2001. године описано 46 случајева.

Анеуризме и псеудоанеуризме гастродуоденалне артерије и панкреасних артерија дешавају се најчешће код болесника са хроничним панкреатитисом и псеудодистама [25, 26, 30, 33, 38, 44, 45]. Улкусна етиологија псеудоанеуризми је веома ретка [19], а ретко анеуризме могу бити последица операције улкуса дуоденума, тј. ресекције желуца због улкуса [23, 37]. Узрок ових анеуризми може бити и операциона траума током холедохотомије [16, 17].

Анеуризма и псеудоанеуризма гастродуоденалне артерије најчешће се манифестују кривављењем, које може бити акутно дигестивно [30, 38, 39, 44], понављано (епизодно) [19, 41], хронично окултно [28], кривављење у холедохус (хемобилија) [23] или интраперитонеално због руптуре у слободну трбушну дупљу [22]. Описан је случај руптуре у портомезентеричну вену, што је довело до портне хипертензије [46]. У више приказаних случајева постојали су опструкциона жутица [13, 33, 34, 39, 42] – било због спољне компресије, или руптуре у холедохус [23] – и бол [39]. Описан је и случај ове псеудоанеуризме без икаквих тегоба [27]. Наш болесник је имао болове, жутицу опструкционог типа и хиперамилазимију. На холангиографији јасне препреке у жучном воду није било, па се иктерус може објаснити само едемом главе панкреаса и серозним панкреатитисом, до кога су довели калозни улкус, који пенетрира у панкреас, и псеудоанеуризма. Највећу загонетку код нашег болесника представљало је одсуство озбиљнијег дигестивног кривављења упркос комуникацији псеудоанеуризме и дуоденума од око 1,5 *cm* у промеру. О разлогу се може само нагађати. Могуће је да је у почетку комуникација била мања и да се у току формирања псеудоанеуризме сразмерно рано формирао хематом у делу зида према кратеру дуоденалног улкуса, који се почео стварати а не коликвирати. Пошто крв није могла да се испразни, дошло је до комплетне тромбозе псеудоанеуризме, а затим и до саме гастродуоденалне артерије.

Тачна преоперациона дијагноза анеуризме гастродуоденалне артерије раније је ретко постављана [39]. Први случај тачне преоперационе дијагнозе ове анеуризме поставили су Ван де Вејер (*Van de Weyer*) и са-

радници [5] 1968. године помоћу ангиографије, а 1969. Абрамс (*Abrams*) и сарадници [7] и Сантос (*Santos*) [9]. Ендоскопијом се узрок ових дигестивних кривављења ретко дијагностикује [38]. Од велике важности је ултрасонографија, посебно колор доплер ултрасонографија, која индикује потребу за ангиографијом [29, 38]. Компјутеризована томографија и ангиографија – било као аортографија [22, 30] или селективна ангиографија [19, 30, 25] – јесу одлучујући за постављање дијагнозе. Описани случај је необичан по томе што је колор доплер ултрасонографијом постављена дијагноза псеудоанеуризме, док се она, због тромбозе гастродуоденалне артерије, до које је у међувремену дошло, на ангиографском снимку није приказала.

У неким публикованим случајевима са успехом је извршена транскатетерална емболизација [10, 38, 40]. Ипак, у већини случајева примењено је хируршко лечење или као лигатура улазеће артерије [30], или као лигатура улазеће и излазеће артерије, уз парцијалну ресекцију анеуризме [27]. У неким случајевима примењена је и цефалична дуоденопанкреатектомија [33].

Прогноза ових псеудоанеуризми је врло озбиљна. Смртност може бити врло висока, посебно ако се анеуризма не може решити без велике операције, као и у случајевима кад се операција мора извести хитно, што је због кривављења релативно чест случај [44].

ЛИТЕРАТУРА

1. Starlinger F. False aneurysm of gastroduodenal artery. *Zbl Chir* 1930; 57:1034-6.
2. Milone S. Exceptional pathogenesis of massive gastrorrhagia in previously resected stomach. *Minerva Chir* 1952; 7:359-61.
3. Zollinger RW, Crendon PJ. Aneurysm of the gastroduodenal artery. *Am J Surg* 1966; 112:900-2.
4. West JE, Bernhardt H, Bowers RF. Aneurysm of the pancreaticoduodenal artery. *Am J Surg* 1968; 115:835-9.
5. Van de Weyer KH, Mappes G. Preoperative angiographic demonstration of an aneurysm of the gastroduodenal artery. *Fortschr Geb Rontgenstr Nuclearmed* 1968; 108:740-5.
6. Dvorak A, Gazzaniga A. Dissecting aneurysm of the gastroduodenal artery: anatomic basis for the clinical syndrome of abdominal apoplexy. *Ann Surg* 1969; 169:425-8.
7. Abrams RM, Kulkarni AV, Beranbaum ER. Aneurysm of the gastroduodenal artery. *Br J Radiol* 1969; 42:384-5.
8. Van Kemmel M. Massive digestive hemorrhage due to erosion of the gastroduodenal artery into pseudocyst of the pancreas. *Sem Hop* 1969; 45:2564-6.
9. Santos JS. Aneurysm of gastroduodenal artery. *Br J Radiol* 1969; 42:384-5.
10. Stanley JC, Thompson NW, Fry WJ. Splanchnic artery aneurysms. *Arch Surg* 1970; 101:689-97.
11. Deterling RA Jr, U: „Discussion” uz referencu [10].
12. Goffin M, Fuhrman M. Aneurysm of the gastroduodenal artery as a cause of obstructive jaundice. *Am J Gastroenterol* 1972; 58:493-6.
13. Bassaly I, Schwartz IR, Pinchuck A, Lerner R. Aneurysm of the gastroduodenal artery presenting as a common bile duct obstruction with jaundice. Review of literature. *Am J Gastroenterol* 1973; 59:435-40.
14. Schwartz R, Pinchuk A, Lerner R. Aneurysm of the gastroduodenal artery presenting as common duct obstruction with jaundice. *Am J Gastroenterology* 1973; 59:435-40.
15. Spanos PK, Kloppedal EA, Murray CA. Aneurysm of the gastroduodenal and pancreaticoduodenal arteries. *Am J Surg* 1974; 127:345-7.
16. Ekland A, Ofstad E, Stiris G. Hemobilia pseudoaneurysm in the gastroduodenal artery following choledochotomy. A case report. *Acta Chir Scand* 1974; 140:422-7.

17. Bjorneby S. Hemobilia as the cause of serious hematemesis. *Acta Chir Scand* 1974; 140:576-7.
18. Weese JL. Aneurysm of the gastroduodenal artery: a cause of gastrointestinal bleeding. *IMJ Ill Med J* 1974; 145:40-2.
19. Nemensky J. Aneurism of the gastroduodenal artery. *Radiol Clin (Basel)* 1975; 44:67-71.
20. Paillex J, Rennes P, Horiot A, Hivet M. Aneurysm the gastroduodenal artery and its branches. With 5 case reports. *Ann Surg (Paris)* 1975; 29:707-12.
21. Prasad JK, Chatterjee KS, Johnston DWB. Unusual case of massive gastrointestinal bleeding. Pseudoaneurysm of the head of the pancreas. *Can J Surg* 1975; 18:490-3.
22. Sethi GK, Nelson RM. Gastroduodenal arterial aneurysms: Report of a case and review of the literature. *Surgery* 1976; 79:233-5.
23. Janne PH, Bremen J, Bremer A. Aneurysm of the gastroduodenal artery as a cause of hemobilia. *Am J Surg* 1977; 133:633-5.
24. Scultetus R, Modiano C, Favi P, Massimo C, Magi Diligenti L. Aneurysm of the gastroduodenal artery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1977; 18:357-60.
25. Borlaza GS, Kuhns RL, Seigel R, Pozderac R, Eckhauser F. Computed tomographic and angiographic demonstration of gastroduodenal artery pseudoaneurysm in a pancreatic pseudocyst. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3:612-4.
26. Eckhauser FE, Stanley JC, Zelenock GB, Borlaza GS, Freire DT, Lindenauer SM. Gastroduodenal and pancreaticoduodenal artery aneurysms: a complication of pancreatitis causing spontaneous gastroduodenal hemorrhage. *Surgery* 1980; 88:335-44.
27. Abad C, Botey AC, Lopez-Pedret J, Mulet J. Aneurysm of the gastroduodenal artery. Surgical treatment in an asymptomatic case. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33:188-90.
28. Sams JS, Nostrant TT, Agha FP, Williams DM. Gastroduodenal artery aneurysm presenting as chronic gastrointestinal blood loss. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:29-32.
29. Dufresne MP, Dubuc G, Nicolet V, Prenovault J. Detection of an asymptomatic gastroduodenal artery aneurysm by real-time and pulsed Doppler sonography. *Can Assoc Radiol J* 1986; 37:40-1.
30. Fielding GA, Egerton WS. Two cases of pseudo-aneurysm of the gastroduodenal artery. *Aust N Z J Surg* 1988; 58:671-3.
31. Janssen L, Nevelsteen A, Penninckx P, Suy R. Ruptured aneurysm of the gastroduodenal artery: a case report. *Acta Chir Belg* 1991; 91:165-8.
32. Grisendi A, Lonardo A, Della Casa G, Ferrari AM, Pulvirenti M, Borioni D, Frazzoni M, Melini L. Hemoductal pancreatitis secondary to gastroduodenal artery-ruptured pseudoaneurysm: a rare cause of hematemesis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1654-7.
33. Bender JS, Levison MA. Pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery arising within a pancreatic pseudocyst. *Ann Vasc Surg* 1992; 6:171-2.
34. Hilborn MD, Bennett JD, Davies ET, Sweeney JP. Pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery: an unusual cause of painless jaundice. *Can Assoc Radiol J* 1996; 47:413-6.
35. Benoit L, Fraisse J, Cercueil JP, Cornet A, Cuisenier J. Gastroduodenal arterial aneurysm and chronic pancreatitis. A case and review of the literature. *Ann Chir* 1996; 50:918-20.
36. Matsuzaki Y, Inoue T, Kuwajima K, Ito Y, Okauchi Y, Kondo H, Horiuchi N, Nakao K, Hasegawa K, Iwata M, Yoden M. Aneurysm of the gastroduodenal artery. *Intern Med* 1998; 37:930-3.
37. Marakkabati N, Wilhelm K, Strunk H. Detection of an abdominal space-occupying lesion with CT after surgery of duodenal ulcer. Mycotic infected aneurysm of the gastroduodenal artery as a complication after surgery of duodenal ulcer. *Radiologe* 1998; 38:225-7.
38. Dirks K, Schuler A, Lutz H. An unusual cause of gastrointestinal hemorrhage: pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 1999; 37:489-93.
39. Konstantakos AK, Coogan SM, Husni EA, Raaf JH. Aneurysm of the gastroduodenal artery: an unusual cause of obstructive jaundice. *Am Surg* 2000; 66:695-8.
40. Serra SA, Roig PM, Martinez LC, Sanz MA, Benito MH, Esteban E, Espinoza GR, Bueno J, Ballester C, Roderio RD. An aneurysm of the gastroduodenal artery: its treatment via selective embolization. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92:46-7.
41. Zambrana Garcia JL, Ochoa Labarta L, Garcia Gutierrez JA, Narbona Calvo B, Diez Garcia F. Intermittent melena and pancreatic mass in a patient with chronic alcoholism. Pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery. Chronic pancreatitis of probable alcoholic origin. *Rev Clin Esp* 2001; 201:97-8.
42. Kossak J, Janik J, Debski J, Rytlewski R, Salacinski A. Pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery as a cause of obstructive jaundice. *Med Sci Monit* 2001; 7:759-61.
43. Pulcini G, Biasca FD, Adda F, Ottaviani GM, Pouche A. Gastroduodenal artery pseudoaneurysm ruptured at the pancreatic head. *G Chir* 2001; 22:71-6.
44. Maggiore D. Pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery. Clinical case. *G Chir* 2001; 22:281-3.
45. Weits T, Brenmelhof R. Pseudo-aneurysm of the gastroduodenal artery complicating pancreatitis. *JBR-BTR* 2002; 85:170-1.
46. Suzuki T, Ishida H, Komatsuda T, Oyake J, Miyanchi T, Heianna J, Miyashita M. Pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery ruptured into the superior mesenteric vein in a patient with chronic pancreatitis. *J Clin Ultrasound* 2003; 31:278-82.

PSEUDOANEURYSM OF GASTRODUODENAL ARTERY DUE TO DUODENAL ULCER CAUSING JAUNDICE AND INTERSTITIAL PANCREATITIS BUT NOT GASTROINTESTINAL BLEEDING

Miodrag JOVANOVIĆ, Radoje COLOVIC, Nikica GRUBOR, Mirjana PERISIC, Vladimir RADAK

Institute of Digestive Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Aneurysms and pseudoaneurysms of the gastroduodenal artery are rare with less than 50 cases reported. Most frequently they are one of the consequences of pancreatitis much rarer duodenal ulcer or operative trauma during gastrectomy for duodenal ulcer or choledochotomy. We report on a 47 year-old man, chronic heavy alcohol consumer in whom a chronic postbulbar duodenal ulcer destroyed much of the back wall of the duodenum, eroded gastroduodenal artery causing pseudoaneurysm but without noticeable gastrointestinal bleeding. The patient had jaundice of obstructive type and elevated amylase. After Billroth II gastrectomy, suture of the gastroduodenal artery, cholecystectomy and T tube drainage of the common bile duct the patient developed intestinal obstruction caused by two interintestinal abscesses so that he had to be reoperated. After that he had a successful recovery, his general health greatly improved, he gained 15 kg in weight but two years after surgery

he again started with heavy drinking and soon died due to serious brain damage. The case is rare and unusual at least for few reasons: First, the pseudoaneurysm was caused by duodenal ulcer. Second, a serious gastrointestinal bleeding did not take place. Third, the pseudoaneurysm was diagnosed by Doppler ultrasonography while angiography failed to opacify it due to thrombosis of the artery.

Key words: ulcer, gastroduodenal artery, pseudoaneurysm.

Miodrag JOVANOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Prva hirurška klinika
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 361 0715 / lokal 133

ПРАВЕ АНЕУРИЗМЕ АУТОВЕНСКОГ ГРАФТА: ПРИКАЗИ ДЕВЕТ БОЛЕСНИКА И ПОДАТАКА ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Лазар Б. ДАВИДОВИЋ¹, Живан Л. МАКСИМОВИЋ¹, Душан М. КОСТИЋ¹,
Марија М. ХАВЕЛКА², Ненад С. ЈАКОВЉЕВИЋ¹, Младен С. КОЧИЦА¹

1. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд;

2. Институт за патологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Циљ овог рада је приказ третмана правих, вананастомотичних анеуризми аутовенског графта које су настале након различитих васкуларних реконструкција. На Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду лечено је девет болесника са овим анеуризмама. Било је шест мушкараца и три жене, чија је просечна старост износила 62 године. Код два болесника анеуризме су настале након феморо-поплитеалне реконструкције због оклузивне болести, код једног болесника анеуризма је настала након операционог лечења анеуризме површне бутне артерије, код другог након операционог лечења анеуризме поткључне артерије, а код трећег након аорто-реналног байпаса; код четири болесника настала је након операционог лечења анеуризме поплитеалне артерије. Просечан временски интервал између примарне и секундарне операције износио је 6,1 годину. Код шест болесника анеуризма се манифестовала као асимптоматска пулзативна маса, код једног исхемијом екстремитета, а код два болесника руптуром и крвавлеем. Код седам болесника нов реконструктивни захват је извршен *PTFE* графтом, а код два дакрон графтом. Код шест болесника утврђено је атеросклеротично порекло анеуризме аутовенског графта, а код три неатеросклеротично. Такође су анализирани инциденција, етиологија, клиничке манифестације и третман 45 правих анеуризми венских графтова након феморо-поплитеалних реконструкција и 23 након других периферних реконструкционих васкуларних захвата. Прецизни механизам развоја праве анеуризме аутовенског графта није познат. Као могући узроци наводе се: механичка траума након вађења и током имплантације аутовенског графта, слабост венског зида у нивоу бочних грана, инфекција, артеритис, атеросклероза и деваскуларизација венског графта. Праве анеуризме аутовенског графта захтевају хируршки третман, како би се спречиле неминовне компликације.

Кључне речи: праве анеуризме, аутовенски графт.

УВОД

Праве анеуризме аутовенског графта су веома ретке. Прву овакву промену описао је француски хирург Пиле (*Pillet*) [1]. Она се развила на површној феморалној вени која је искоришћена за реконструкцију повређене површне феморалне артерије код 26-годишњег мушкарца.

У овом раду приказан је третман правих, вананастомотичних анеуризми аутовенског графта које су настале након различитих васкуларних реконструкција код девет болесника.

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Болесник 1.

Болесник стар 71 годину, са артеријском хипертензијом и повишеним нивоом липида у серуму, примљен је због асимптоматске пулзативне масе на средњој трећини медијалног дела натколенице. Пет година раније њему је учињена феморо-поплитеална реконструкција аутовенским графтом због оклузивне болести. Аортографија је показала проточан графт са правом фузиформном анеуризмом у средњем делу (Слика 1).

Анеуризма је ресецирана, а реконструкција протока извршена *PTFE* графтом. Постоперациона патохистолошка испитивања су показала атеросклеротично порекло ове анеуризме. Болесник је умро четири године после операције услед инфаркта миокарда са проходним графтом.



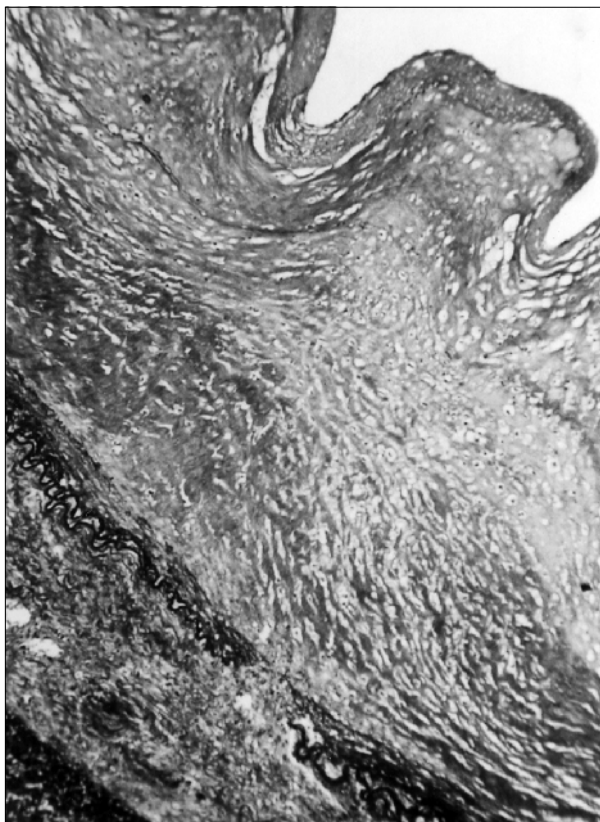
СЛИКА 1. Анеуризма аутовенског графта пет година након потколелог феморо-поплитеалног байпаса (Болесник 1).

FIGURE 1. Saphenous vein graft aneurysm five years after below knee femoro-popliteal bypass surgery (Case 1).

Болесник 2.

Код болеснице старе 57 година, са повишеним крвним притиском и повишеним нивоом липида у крви, елективно је оперисана анеуризма површне бутне артерије (ресекција и интерпозиција аутовенског графта). Вена сафена магна, која је коришћена за реконструкцију, била је измењеног зида (постфлебитичне промене). Након четири године болесница је примљена са асимптоматском, пулзативном масом на средњој трећини унутрашње стране натколенице. Контролна трансфеморална артериографија је показала проходан графт са фузиформном анеуризмом. Анеуризма је ресецирана и учињен је натколени феморо-поплитеални бајпас *PTFE* графтом од 8 *mm*. Постоперационо патохистолошко испитивање је показало парцијалну дегенерацију еластичне мембране са фрагментацијом и дисрупцијом, а без атеросклеротских промена (Слика 2).

Након годину дана код исте болесница је оперисана анеуризма леве поткључне артерије, а након шест година анеуризма абдоминалне аорте. Током тог периода сви графтови су били проходни.



СЛИКА 2. Хистолошки налаз ресециране анеуризме аутовенског графта код болесника 2 (Van Gieson-elastica HEx60).

Венски лумен је раслојен са парцијалном дегенерацијом еластичне мембране која је местимично фрагментисана и са знацима дисрупције. Присутна је парцијална тромбоза венског лумена са субендотелијалним задебљањем везивног ткива без атеросклеротских промена.

FIGURE 2. Histological examination of the resected saphenous vein graft true aneurysms in case 2 (Van Gieson-elastica HEx60).

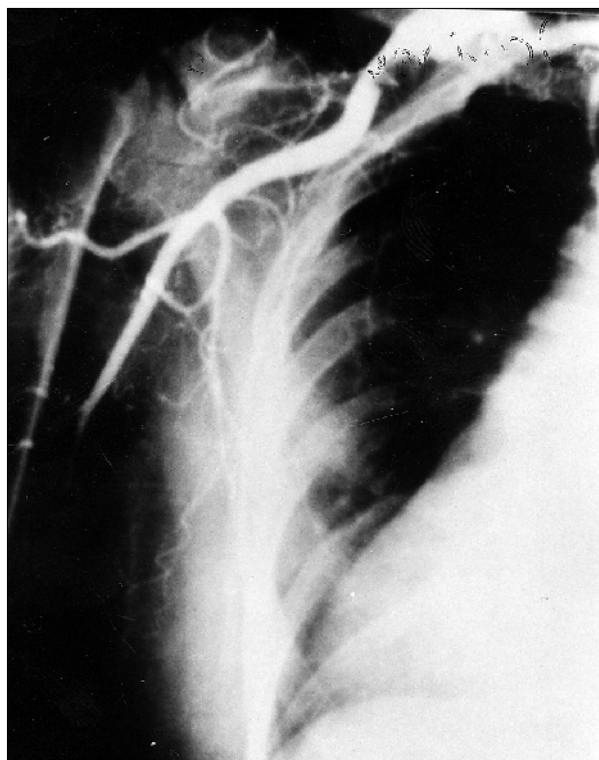
The veins lumen is delineated by the partially degenerated elastic membrane with fragmentation and disruption. Partially thrombosed vein with subendothelial thickening of connective tissue without atherosclerosis are present.

Болесник 3.

Код болеснице старе 40 година хируршки је лечена (ресекција и интерпозиција аутовенског графта) анеуризма леве поткључне артерије која је настала у синдрому горње торакалне апертуре. Ниво липида у крви, као и артеријска тензија били су нормални. Постоперационо патохистолошко испитивање је показало интималну фиброеластозу, као и пролиферацију везивног ткива у интиму и медију, без атеросклеротских промена. Након четири године болесница је примљена хитно због исхемије леве шаке и са одсутним брахијалним и радијалним пулсом. У супраклавикуларном региону се палпирала асимптоматска пулзативна маса. Дуплекс ултрасонографско и ангиографско испитивање показали су анеуризматску формацију аутовенског графта заједно са оклузијом (емболија) брахијалне артерије (Слика 3).

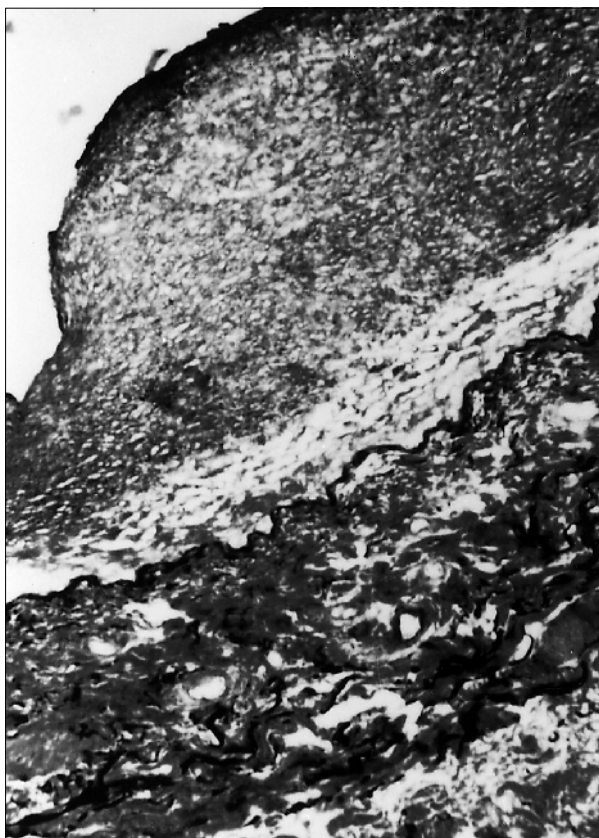
Ова анеуризма је комплетно ресецирана а проток је успостављен *PTFE* графтом од 6 *mm*. Истовремено је учињена и трансбрахијална тромбемболектомија. Постоперационо патохистолошко испитивање је показало неатеросклеротске промене на ресецираној анеуризми аутовенског графта (Слика 4).

Пет година након друге операције, *PTFE* графт је проточан. Постоперационо ехокардиографско испитивање исте пацијенткиње показало је пролапс митралне валвуле, вероватно узрокован урођеном слабошћу везивног ткива, које би могло бити и узрок анеуризме венског графта.



СЛИКА 3. Контролна артериографија показује анеуризматску дегенерацију венског графта након операције анеуризме поткључне артерије, као и емболију брахијалне артерије (Болесник 3).

FIGURE 3. The control angiography showed an aneurysmal degeneration of the vein graft after subclavian artery aneurysm replacement, and embolism of the brachial artery (Case 3).



СЛИКА 4. Неатеросклеротска, права, вананастомотична анеуризма венског графта три године након операције поткључне артерије (Болесник 3) (*Van Gieson-elastic x100*).

Делимично организован тромб у аутовенском графту са склерозом медије и задебљањем везивног ткива у венском зиду. Нема атеросклеротских промена.

FIGURE 4. Saphenous vein graft non-atherosclerotic aneurysm three years after subclavian artery aneurysm replacement (Case 3) (*Van Gieson-elastic x100*).

Thrombus with partial organization in the vein graft aneurysm with medial sclerosis and connective tissue thickening of the vein wall, were found. The atherosclerotic changes were absent.

Болесник 4.

Болесница стара 56 година примљена је у стању хеморагичног шока и са огромном пулзативном тумефакцијом у поплитеалној јами. Дуплекс ултрасонографска и ангиографска испитивања показала су руптурисану анеуризму поплитеалне артерије. Анеуризма је ресецирана а проток успостављен интерпозицијом аутовенског графта. Болесница је имала артеријску хипертензију и повишен ниво липида у крви. Десетог дана од операције она је оперисана поново због крвављења из ране. Интраоперационо је нађена дисрупција аутовенског графта са суспектном инфекцијом, која је и потврђена бактериолошким испитивањем током кога је изолован патогени стафилокок (*Staphylococcus aureus*). Графт је комплетно извађен, проксимални и дистални артеријски крајеви су лигирани, а нова реконструкција је учињена екстраанатомским, поткожним бајпасом са површне феморалне на предњу тибиијалну артерију аутовенским графтом са друге ноге.



СЛИКА 5. Контролна ангиографија у случају болесника 4. показује руптурирану, праву, вананастомотичну анеуризму венског графта три године после екстраанатомског бајпаса са површне феморалне на предњу тибиијалну артерију.

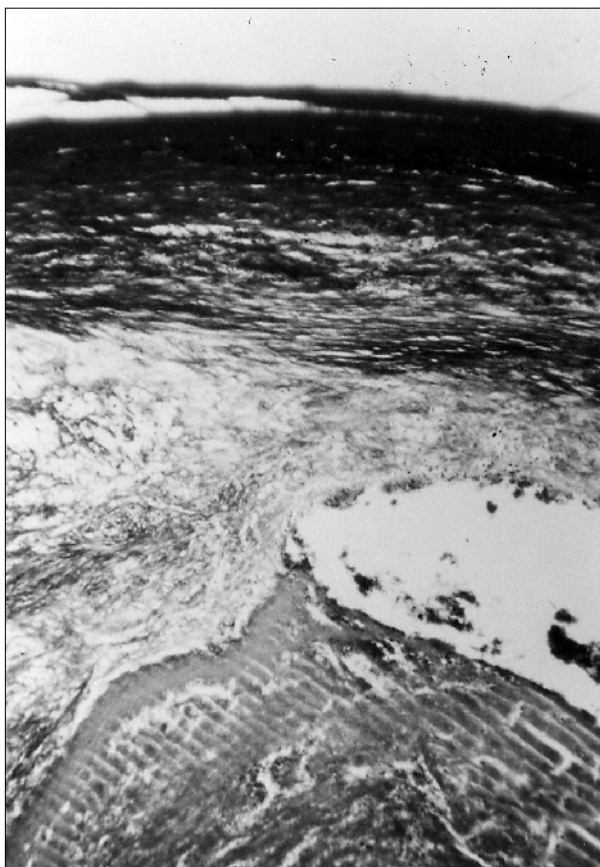
FIGURE 5. The control angiography in case 4 shows ruptured saphenous vein graft aneurysm three years after extranatomic bypass from superficial femoral to anterior tibial artery.

Након три године болесница је поново примљена хитно, са огромном болном пулзирајућом масом и некрозом коже у нивоу колена, такође у стању хеморагичног шока. Контролна ангиографија је показала руптурисану анеуризму аутовенског графта (Слике 5 и 6).

Анеуризма је ресецирана, а проток успостављен интерпозицијом *PTFE* графта од 6 *mm*. Постооперационо патохистолошко испитивање показало је атеросклеротско порекло анеуризме. Две године након операције нов графт је проточан.

Болесник 5.

Болесник стар 65 година, са артеријском хипертензијом и повишеним нивоом липида у крви, примљен је због пулзативног отока и некрозе коже у нивоу натколенице. Девет година пре тога њему је учињен феморо-поплитеални бајпас због оклузивне болести. Коришћена је цефалична вена, јер је због посттромбофлебичног синдрома вена сафена магна била неупотребљива. Трансфеморална ангиографија је показала проточан графт са руптурисаном, фузиформном анеуризмом у њеном средњем делу. Анеуризма је ресецирана, а проток успоста-



СЛИКА 6. Атеросклеротска, права, вананастомотична анеуризма аутовенског графта три године после операције (Болесник 4) (Van Gieson-elastic $\times 60$).

Присутно је задебљање интима са екстензивним липидним депозитима. Медија атрофична и фрагментисана и сепарирана са атероматозним плаковима и пролиферацијом фиброзног везивног ткива. У лумену анеуризме присутан је тромб који је делимично организован са ураслим гранулационим ткивом и мезентхималним ћелијама.

FIGURE 6. Atherosclerotic saphenous vein graft aneurysm three years after popliteal artery aneurysm replacement (Case 4) (Van Gieson-elastic $\times 60$).

Thickened intima is extensively altered by lipid deposits. Fragmented and atrophic medial layer is separated from atheromatous plaque by proliferating fibrous connective tissue. Thrombus in the vein graft aneurysm is partially organized with in-growth of the granulation tissue and mesenchymal cells into the red blood cells richer thrombus.

вљен интерпозицијом *PTFE* графта од 6 *mm*. Постоперационо патохистолошко испитивање је показало атеросклеротске промене у зиду ресециране анеуризме. Овај пацијент је надгледан четири године и у том периоду *PTFE* графт је био проточан.

Болесник 6.

Болесник стар 62 године примљен је хитно због огромне пулсирајуће масе у поплитеалној јами и у стању хеморагичног шока. Ултрасонографска и ангиографска испитивања показала су руптуру анеуризме поплитеалне артерије. Болесник је имао повишен крвни притисак и повишен ниво липида у крви. Анеуризма је ресецирана, а проток успостављен интерпозицијом аутовенског графта. Постоперационо патохистолошко испитивање показало је



СЛИКА 7. Лево: анеуризма венског графта пет година после екстраанатомског бајласа са површне феморалне на предњу тибијалну артерију. Десно: контролна артериографија након ресекције анеуризме аутовенског графта и имплантације *PTFE* графта од 6 *mm* (Болесник 6).

FIGURE 7. Left: saphenous vein graft aneurysm developed five years after popliteal artery aneurysm replacement. Extraanatomic bypass from the superficial femoral to the anterior tibial artery has been performed. Right: the control angiography after saphenous vein graft aneurysm resection and replacement with 6 mm PTFE graft (Case 6).

атеросклеротско порекло анеуризме. Седмог дана од операције болесник је поново хитно оперисан због масивног крвављења из ране. Интраоперационо је нађена инфекција и дисрупција графта у нивоу проксималне анастомозе, а постоперационо бактериолошко испитивање је показало присуство патогеног стафилокока (*Staphylococcus aureus*). Графт је комплетно екстирпирани, проксимални и дистални артеријски крај су лигирани, а реконструкција извршена новим екстраанатомским поткожним бајпасом са површне феморалне на предњу тибијалну артерију употребом контралатералне вене сафене магне. Након пет година болесник је поново хитно примљен са огромном, пулсирајућом, болном масом на натколеници. Ангиографија је показала анеуризму аутовенског графта. Анеуризма је ресецирана и проток успостављен интерпозицијом *PTFE* графта од 6 *mm*. Постоперационо патохистолошко испитивање је показало атеросклеротско порекло ресециране анеуризме (Слика 7).

Две године после операције имплантирани графт је проточан.

Болесник 7.

Болесник стар 78 година, хипертоничар, са повишеним нивоом липида у серуму, примљен је због асимптоматске пулсативне масе на медијалној страни натколенице. Седам година пре тога ексклудирана је анеуризма поплитеалне артерије и учињен потколени аутовенски феморо-поплитеални бајпас. Дуплекс ултрасонографија и ангиографија показали су проточан графт са фузиформном анеуризмом на његовом средњем делу, као и стенозу дисталног дела поплитеалне артерије. Анеуризма је ресецирана и учињен је феморо-крурални бајпас помоћу *PTFE* графта од 6 *mm*. Постоперационо патохистолошко испитивање је показало атеросклеротско порекло анеуризме. Болесник је умро пет дана после операције услед инфаркта миокарда са проточним графтом.

Болесник 8.

Болесник стар 64 године, са повишеним нивоом липида и хипертензијом, примљен је због исхемије потколенице. Две године пре тога код њега је ресецирана анеуризма поплитеалне артерије, а проток рестауриран интерпозицијом *PTFE* графта. Ангиографија је показала оклузију поменутог графта и лоше стање круралних артерија, па је нов реконструктивни захват урађен бајпас процедуром са површне феморалне на предњу тибиијалну артерију аутовенским графтом. Након девет година болесник је примљен са асимптоматском, пулсирајућом тумефакцијом на медијалној страни дисталног дела натколенице. Дуплекс ултрасонографско и ангиографско испитивање показали су руптурисану анеуризму аутовенског графта у његовом средњем делу. Извршене су ресекција и интерпозиција дакрон графта.

Постоперационо хистолошко испитивање показало је атеросклеротично порекло анеуризме аутовенског графта. Након две године болеснику је елективно оперисана анеуризма абдоминалне аорте. У поменутом периоду графтови су били проточни.

Болесник 9.

Болесник стар 65 година, са артеријском хипертензијом и повишеним нивоом липида у крви, примљен је због клаудикационих тегоба узрокованих аорто-илијачном оклузивном болешћу. Девет година пре тога учињен му је деснострани аорто-ренални бајпас аутологном венном сафеном магном због хемодинамски значајне промене на десној реналној артерији, која је узроковала хипертензију. Транслумбална аортографија је показала оклузију дисталног дела абдоминалне аорте и фузиформну анеуризму поменутог венског графта (Слике 8, 9 и 10).

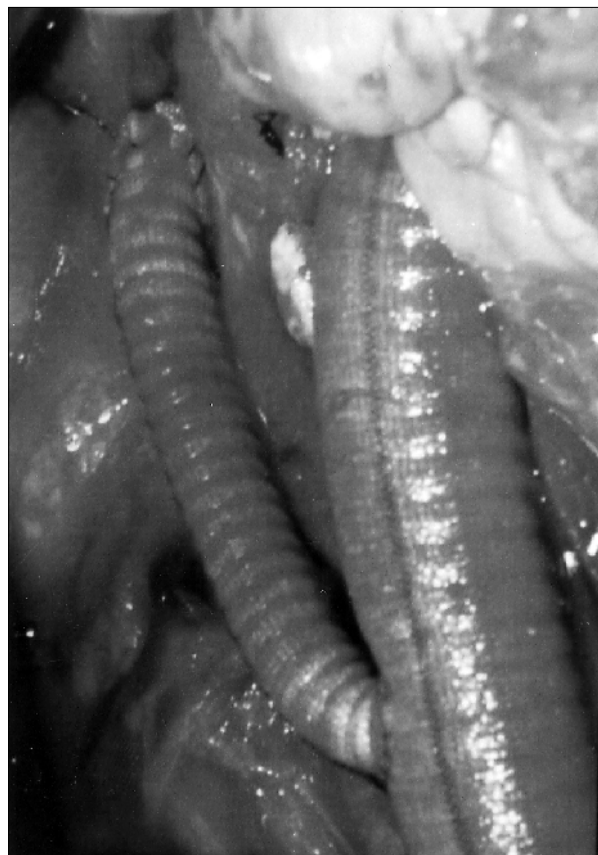
Истовремено је урађена аортобифеморална реконструкција бифуркационим дакронским графтом, ресекција поменуте анеуризме и реконструкција дакронским графтом од 8 *mm*.

Постоперационо патохистолошко испитивање је показало атеросклеротске промене ресециране анеуризме. Болесник је надгледан годину дана и у том периоду оба графта су била проточна.



СЛИКА 8. Оклузија рачве абдоминалне аорте и анеуризма венског графта девет година после десностраних аорто-реналног бајпаса (Болесник 9).

FIGURE 8. An occlusion of the aortic bifurcation associated with saphenous vein graft aneurysm nine years after right sided aorto-renal bypass surgery (Case 9).



СЛИКА 9. Интраоперациони снимак након комплетно завршене процедуре. Са бифуркационог графта којим је реконструисана анеуризма абдоминалне аорте полази тубуларни графт којим је реконструисана анеуризма венског графта након аорто-реналног бајпаса (Болесник 9).

FIGURE 9. The intraoperative finding after complete reconstruction (Case 9).



СЛИКА 10. Контролна ангиографија након аортобифеморалног байпаса, ресекције анеуризме аутоvensког графта и интерпозиције дакронског графта (Болесник 9).

FIGURE 10. The control angiography showed patent grafts after aorto-bifemoral reconstruction and repair of the ASVG aneurysm on the right sided aorto-renal bypass (Case 9).

ДИСКУСИЈА

У табели 1 приказано је 45 правих анеуризми аутоvensког графта након феморо-поплитеалног (Ф-П) байпаса због оклузивне болести [1-25].

У раду којим је анализирао удаљене промене на аутоvensким графтовима после Ф-П реконструкција код 260 болесника, Силађи (Szilagyi) [3] је праву вананастомотичну анеуризму нашао код 10 болесника (3,8%). У сличној студији Де Вис (De Weese) [5] је нашао четири анеуризме аутоvensког графта (1,2%) након анализе 350 Ф-П реконструкција, док је Вантинен (Vanttinen) [6] 1975. године анеуризму нашао код само једног болесника (0,9%).

Временски интервал од примарне операције до развоја праве, вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта после Ф-П реконструкције је од 11 месеци [5] до 22 године [16]. У нашој студији то је износило 5,8 година у случају свих анеуризми после периферних васкуларних реконструкција. У поменутих радовима већина болесника са анеуризмом аутоvensког графта после Ф-П реконструкције биле су особе мушког пола и са повишеним нивоом серумских липида [2-7, 10, 11, 15, 17, 19-21, 23, 24], док су у анеуризматском зиду нађене атеросклеротске промене [2-11, 15, 19, 20-25]. Једна од две анеуризме аутоvensког графта након Ф-П реконструкције у нашој студији имала је атеросклеротско порекло. У литератури су објављени случајеви анеуризми аутоvensког графта након Ф-П реконструкција којима је узрок био Елерс-Данлосов (Ehlers-Danlos) синдром [13], као и Бехцетова (Behçet) болест [18]. Последице праве, вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта после периферних васкуларних реконструкција су: компресија на околне структуре, тромбоза, емболизација и руптура. Сходно томе, клиничке манифестације укључују: асимптоматску пулсативну масу – код пет наших болесника [1, 2, 5-14, 17, 18, 21-23, 25], клаудикације [4, 19], бол у миру – један болесник [19, 20], болну масу – два болесника [5], некрозу коже – два болесника [24] и крвављење [5, 9, 16].

Такође је код једног болесника постојала анеуризма аутоvensког графта која се развила након операционог лечења анеуризме поткључне артерије. Први такав случај је 1987. године објавио Јанагија (Yanagiya) [26], а други Мартин (Martin) [27] 1989. године. Јанагијин пацијент је имао Бехцетову болест.

Гемперл (Gemperle) [12] је 1986. године описао праву, вананастомотичну анеуризму аутоvensког графта која се развила 18 година након операционог лечења површене брахијалне артерије.

Карасаквила (Carrasquilla) [28] је 1972. године описао случај праве, вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта после хируршког лечења анеуризме заједничке каротидне артерије. Текеучи (Tekeuchi) [29] је 1998. године описао исти случај вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта после супклавио-вертебралног байпаса којим је третирана стенозантно-оклузивна болест вертебралне артерије. Огромна анеуризма се развила четири године после примарне операције и успешно је излечена ресекцијом.

Пир (Peer) [30] је 1990. године описао два случаја праве, вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта које су настале седам, односно осам година после операционог лечења анеуризме поплитеалне артерије. Когел (Kogel) [31] је 1991. године описао један такав случај десет година после примарне операције. Највећи број од 10 правих, вананастомотичних анеуризми аутоvensког графта после операционог лечења анеуризме поплитеалне артерије објавио је Лофтус (Loftus) [32] 1997. године. Ми смо имали три таква болесника код којих су се оне појавиле три, пет и девет година после примарне операције.

Код пет наших болесника постоперационо је патохистолошким путем утврђено атеросклеротско порекло анеуризме, а код три неатеросклеротско. Тачан механизам развоја анеуризме аутоvensког графта није познат. Претпоставља се да је у питању комбинација следећих фактора:

- механичка траума током вађења и имплантације вене [2, 30];
- слабост венског зида у нивоу бочних грана [2, 9];
- одсуство циркуларног мишићног слоја медије венског зида у нивоу венских валвула [5];
- инфекција [16];
- траума узрокована коштаним структурама у близини којих се налази аутоvensки графт [18, 30];
- артеритис [13, 14, 26, 27, 30];
- атеросклероза [2, 3, 5-11, 18, 19, 21, 24, 25];
- нови хемодинамски услови у којима се налази аутоvensки графт [23];
- трансмурално исхемијско оштећење венског зида услед дисрупције *vasa vasorum* након вађења венског графта [28, 29, 33]; Броди (Brody) је овај феномен назвао „деваскуларизација венског графта” [34];
- урођена склоност болесника који већ имају неку анеуризму ка анеуризматској дегенерацији [20, 32] (ово важи у случају наших болесника 2, 3, 4, 6 и 8);
- употреба цефаличне [9] или површне феморалне вене [1] (ово важи у случају болесника 7);
- постојећа болест аутологне вене (приказ једног болесника).

Хистолошке студије венског графта који је извесно време био у артеријској позицији показале су промене еластичног ткива и задебљање венског зида [35, 36]. Главни разлог је задебљање медије услед мускуларне хипертрофије, али су од значаја и едем, инфламација и фиброеластична инфилтрација и фиброза [37-39]. Последица ових промена може бити атеросклероза аутоvensког графта. Бенцер (*Bentzer*) [40] је 1947. године први описао атеросклеротске промене на аутоvensком графту 20 година после његове имплантације у артеријску позицију. Међутим, у приказима наших болесника 1, 2, 4 и 8 такве атеросклеротске промене су се јавиле у много краћем вре-

менском интервалу. Конкретно, то је било после три, четири, пет, односно девет година. Када су у питању атеросклеротске, праве, вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта, важну улогу има хиперлипидемија. Скот (*Scott*) [41] је то експериментално доказао код паса на хиперхолестеролемичној дијети. Многи цитирани аутори, као и ми, нашли су позитивну корелацију између атеросклеротске анеуризме аутоvensког графта и повећаног нивоа липида серума [1, 2, 5, 9].

У адвентицији венског зида код младих особа постоји екстензивна мрежа *vasa vasorum* из које се у медију пробијају само једноставне васкуларне петље.

ТАБЕЛА 1. Литературни приказ правих, вананастомотичних анеуризми аутоvensког графта после феморо-поплитеалног байпаса.

TABLE 1. Venous graft aneurysms after femoro-popliteal bypass surgery.

Аутор Author	Година Year	Ж. доб Age	Пол Sex	Време Time	LL	Хистологија Histology	Кл. слика Cl. Man.	Tre.	Резултат Result
Pillet [1]	1969	26	M	3y	N	?	Mass	F-P Dac.	Добар, Good
Davidson [2]	1972	62	M	3y		ATH	Mass	Int Dac.	Добар, Good
Szilagyi [3]	1973	?	10c	6-80m		ATH	?	?	?
De Larocha [4]	1973	63	M	5y		ATH	Claudic.	F-P(s)	Добар, Good
De Weese [5]	1973	62	M	5y		ATH	P.mass	Int Dacron	Добар, Good
		44	M	11m		ATH	Rupture	Int Dacron	Добар, Good
		56	M	12y		ATH	P.mass	Int SVG	Добар, Good
Vantinen [6]	1975	57	M	3y		ATH	Mass	Int SVG	Добар, Good
Friedman [7]	1975	74	M	6y		ATH	Mass	Int SVG	Добар, Good
Settembrini [8]	1980	71	F	8y	N	ATH	Mass	F-P PTFE	Добар, Good
Denton [9]	1983	58	F+	5y, 8y	N	ATH	Mass	Non.oper.	Добар, Good
	1983	63	M	6y	N	ATH	Rupture	Operative	Добар, Good
							Mass	Int HUV	Добар, Good
Cloud [10]	1984	58	M	9y		ATH	Mass	Int PTFE	Добар, Good
Walton [11]	1985	56	M	2y 5m		ATH	Mass	Int SVG	Добар, Good
		62	M	9y 2m		ATH	Mass	Int SVG	Добар, Good
Gemperle [12]	1986	31	M	7y	N		Mass	Patch	Добар, Good
Cikrit [13]	1987	33	F	2y	N	Ehlers-Danlos	Mass		
Bevers [14]	1988	25	M+	2y, 4y	N	Non ATH	Mass	Operative	Добар, Good
Sassoust [15]	1988, 5c	?	?	>8m		ATH	?	Operative	Добар, Good
Kelly [16]	1990	81	M	22y	N	Non ATH	Rupture	F-P PTFE	Добар, Good
Almgreen [17]	1990	39	M	15y		Non ATH	Mass	F-P SVG	Добар, Good
Bedirhan [18]	1991	61	M	1y	N	Behcet	Mass	Int PTFE	Добар, Good
Straton [19]	1991	75	M	5y	N	Non ATH	Rest p.	Int.	Добар, Good
		78	M	32m		ATH	Claudic.	F-P SVG	Добар, Good
Bastounis [20]	1994	61	M	13y		ATH	Rest p.	F-P PTFE	Добар, Good
Alexander [21]	1994	61	M	3y		ATH	Mass	F-DP	Добар, Good
Casha [22]	1996	59	M	9y	N	ATH	Mass	Int PTFE	Добар, Good
		60	M	11y	N	ATH	Mass	Int SVG	Добар, Good
Barker [23]	1996	54	M	12y		ATH	Mass	Int PTFE	Добар, Good
		42	M	19y		ATH	Mass	Int PTFE	Добар, Good
Fukui [24]	1996	49	M	10y		ATH	Necrosis	Amputat.	Лош, Bad
Cassina [25]	1998	55	M+	4y, 7y	N	ATH	Mass	TT	Добар, Good
							Mass	Int SVG	Добар, Good

ЛЕГЕНДА: у – година; m – месец; d – дан; * – две одвојене анеуризме на два различита венска графта; ATH – атеросклероза; Non ATH – без атеросклерозе; M – мушкарац; F – жена; Кл. слика – клиничка слика; Mass – асимптоматска пулсативна маса; P. Mass – болна маса; – цефалична вена; – суперфицијална феморална вена; – није рађено; ? – нема података; c – случај; L – серумски липиди; Int – интерпозиција; N – неоперативни третман; Rupt. – руптура; Tre. – третман; Dac – дакрон; F-P – феморо-поплитеални байпас; HUV – хумана умбиликална вена; SVG – вена сафена магна; TT – ресекција и терминотерминална анастомоза; F-DP – femoro-dorsalis pedis; – in situ байпас

AGENDA: y – year; m – month; d – day; * – two separate aneurysms on a two different venous grafts; ATH – atherosclerotic origin; Non ATH – non atherosclerotic origin; M – male; F – female; Cl. Man. – clinical manifestation; Mass – asymptomatic pulsative mass; P. Mass – painful mass; – cefalic vein; – superficial femoral vein; Chest p. – chest pain; – not performed; ? – not available data; c – case; L – serum lipid level; Int – Interposition; N – nonoperative treatment; Rupt. – rupture; Tre. – treatment; Dac – Dacron; F-P – femoro-popliteal bypass; HUV – human umbilical vein; SVG – saphenous vein graft; TT – resection with end-to-end anastomosis; F-DP – femoro-dorsalis pedis; – in situ bypass

Процесом старења ова мрежа, која се пробија у медију, „сазрева”. Оштећења *vasa vasorum* могу довести до трансмуралне исхемије током трансплантације венских сегмената, нарочито код младих особа. Одсуство циркулације из *vasa vasorum* у периоду од 48 сати до 72 сата након трансплантације доказано је експерименталним путем. *In situ* бајпас техника би теоретски требало да минимизира ендотелну трауму коју узрокује операциона манипулација, да омогући презервацију ваза вазорум и да минимизира сва механичка оштећења вене сафене магне која су неминовна током њеног вађења ако се примењује у реверзној техници. Међутим, Сасо (Sassoust) [15] је 1986. године приказао пет болесника са правим анеуризмама аутоvensког графта након што је *in situ* техником реконструисан Ф-П сегмент. Постоперационо хистолошко испитивање је показало да се у ресецираном сегменту аутоvensког графта налазе исте промене као и код реверзног графта, а само је адвентицијална фиброза код болесника са *in situ* графтом била нешто мање изражена. Након тога, у литератури су објављени и прикази других случајева анеуризми аутоvensког графта након *in situ* бајпаса [22-24].

ЗАКЉУЧАК

Праве, вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта настале у првих шест месеци после операције углавном су последица обољења вене, односно њеног механичког оштећења током вађења и имплантације. Анеуризме настале пет и више година постоперационо најчешће су атеросклеротског порекла.

Праве, вананастомотичне анеуризме аутоvensког графта су много чешће код болесника са анеуризматском болешћу, те се може говорити о природној склоности болесника ка анеуризматској дегенерацији.

Такође, анеуризме аутоvensког графта захтевају хируршки третман и тада треба избегавати употребу аутологног венског материјала.

ЛИТЕРАТУРА

- Pillet MJ. Notre experience clinique du renforcement des greffes veineuses autogenes libre perprothesedans la reparation des pertes de substance arterielle. Application du procede au traitement de la dilatation aneurysmatique d'une greffe veineuse formee. *Memoires De L'Academie De Chirurgie* 1969; 1-2-3:54-7.
- Davidson ED, DePalma RG. Atherosclerotic aneurysms occurring in an autogenous vein graft. *Am J Surg* 1972; 124:112-4.
- Szilagy DE, Elliot JP, Hagmean JH et al. Biologic fate of autogenous vein implants as arterial substitutes. *Ann Surg* 1973; 178:232-43.
- De Larocha AG, Pieixoto RS, Bairg RJ. Atherosclerosis and aneurysm formation in a saphenous vein graft. *Br J Surg* 1973; 60(1):72-3.
- De Weese JA. Aneurysm of venous bypass grafts in the lower extremities. 11th World Congress of the International Cardiovascular Society. Spain, Barcelona September 27-9, 1973. *J Cardiovasc Surg* 1973, Spec Issue; 271-3.
- Vantinen E. Postoperative changes in bypass vein grafts and collateral arteries after femoro-popliteal arterial reconstructive surgery. *Acta Chir Scand* 1975; 141:731-8.
- Friedman SA, Cerruti MM, Gerstman KE, Washor H. Aneurysm formation: a late complication of venous bypass grafting. *Am Heart Journal* 1975; 89(3):366-8.
- Settembrini PG, Spreafico G, Occhipinti R, Celi D, Baccaglini U. True aneurysms late complications of revascularization operations in the femoro-popliteal tract. *Chir Ital* 1980; 32(4):776-82.
- Denton MJ, Mc Cowan MA, Scott DF. True aneurysm formation in femoro-popliteal autogenous vein bypass grafts: two cases. *Aust NZJ Surg* 1983; 53:317-20.
- Cloud W, Handte G, Kron IL. Atherosclerotic aneurysm formation in a femoro-popliteal saphenous vein graft. *South Med J* 1984; 77:652-7.
- Walton KW, Slane JG, Ashton F. Atherosclerosis in vascular grafts for peripheral vascular disease. Part 1. Autogenous vein grafts. *Atherosclerosis* 1985; 54(1):49-64.
- Gemperle A, Metz L. Aneurysms in autogenic vein transplantations. Report of 3 cases *Zentralbl Chir* 1986; 111(12):743-7.
- Cikrit DF, Miles JH, Silver D. The saphenous arterial perforation: The Ehlers-Danlos specter. *J Vasc Surg* 1987; 5:248.
- Beyers RFM, Rijkse JFWB. Femoral occlusion in a young racing cyclist and non atherosclerotic vein bypass grafts: two cases. *Vasc Surg* 1988; 269-74.
- Sassoust G, Moreau JL, Courchia G, Boissier P, Serise JM. Deterioration of in-situ vein bypasses: anatomic study of 11 cases. *Ann Vasc Surg* 1988; 2(4):345-8.
- Kelly PH, Julsrud JM, Dyrud PE, Blake DP. Aneurysmal rupture of a femoro-popliteal saphenous vein graft. *Surgery* 1990; 107:468-70.
- Almgren B, Karacagil S. Non-atherosclerotic true aneurysm formation in a femoro-popliteal saphenous vein grafts. *Eur J Vasc Surg* 1990; 4(6):31-40.
- Bedirhan MA, Onursal E, Barlas C, Yilmazbaban D. Unusual complication of femoro-popliteal saphenous vein bypass-aneurysmal formation. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:583-6.
- Straton CS. Aneurysm formation in distal saphenous vein bypass grafts as a cause of graft failure. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1991; 14(3):167-9.
- Bastounis E, Balas P, Hadjinikolaou L, Papalambros E. Multianeurysmatic degeneration of an autogenous venous graft inserted as femoro-popliteal bypass. *Int Angiol* 1994; 13:164-7.
- Alexander JJ, Yao-Chang L. Atherosclerotic aneurysms formation in an in situ saphenous vein graft. *J Vasc Surg* 1994; 20:660-4.
- Casha A, Holdsworth RJ, Stonebridge PA, Mc Collum PT. Infrainguinal saphenous vein graft aneurysm and aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:380-2.
- Barker SGE, Hancock JH, Beskerville PA. True aneurysms of infrainguinal vein bypass grafts: The need for active, not passive management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12:378-9.
- Fukui S, Goan-Brissoniere O, Coggia M, Franc B, Patel JC. Rupture to the skin of atheromatous aneurysm on a femoropopliteal venous bypass using an in situ vein. *Presse Med* 1996; 25(34):1631-2.
- Cassina PC, Hailemariam S, Schmid RA, Hauser M. Infrainguinal aneurysm formation in arterialized autologous saphenous vein grafts. *J Vasc Surg* 1998; 28(5):944-8.
- Yanagiya A, Kazui T, Nakanishi K, Yamoda O, Sasaki T, Komatsu S. A case of aneurysmal dilatation of a saphenous vein graft for subclavian aneurysm in a patient with Behcet disease. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1987; 88(7):903-6.
- Martin RS III. Resection of the aneurysm of a subclavian-subclavian vein bypass. 197th World Congress of the International Society for Cardiovascular Surgery. Canada, Toronto 1989. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30(5) suppl. p113.
- Carrasquilla C, Weaver AV. Aneurysm of a saphenous vein graft to the common carotid artery. *Vasc Surg* 1972; 6(2):66-8.
- Tekeuchi J, Abe H, Tanak R, Hayashi J. Aneurysm of a subclavian-to-vertebral artery saphenous vein bypass graft: Case report. *Neurosurgery* 1998; 43(5):1212-4.
- Peer RM, Upson JF. Aneurysmal dilatation in saphenous vein bypass graft. *J Cardiovasc Surg* 1990; 31:668-71.
- Kogel H, Vollmar JF, Amselgruber W, Friese M. Neoangiogenesis in aneurysmatic autologous venous transplants. *Langenbecks Arch Chir* 1991; 376(1):23-6.
- Loftus IM, Crowther M, Goodall S, Naylor AR, Bell PRF, Thompson MM. Vein graft aneurysms-conclusive or systemic process. 31st Annual Conference of the Great Britain and Ireland Vascular Surgery Society. London 1997, Abstracts p.14.
- Wyatt AP, Conzans I. Atheromatous lesions in arterialized vein grafts. *Br J Surg* 1969; 56:193-6.
- Brody WR, Angell WW, Kosek JC. Histological fate of venous coronary artery bypass in dog. *Am J Pathol* 1972; 66:111.

35. Wyatt AP, Rothnie NG, Taylor GW. The vascularization of vein grafts. *Br J Surg* 1964; 51:378.
36. Short RHD. The vasa vasorum of the femoral vein. *J Pathol Bact* 1940; 50:419.
37. McCabe M, Cunningham GJ, Wyatt AP, Rothnie NG, Taylor GW. A histological and histochemical examination of autogenous vein grafts. *Br J Surg* 1967; 54:147.
38. Moskowitz E. The pathogenesis of phlebosclerosis: its relation to arteriosclerosis. III Phlebosclerosis of inferior vena cava. *Ann Intern Med* 1960; 52:1236.
39. Jones M, Conkle DM, Ferrans VJ et al. Lesions observed in arterial autogenous vein grafts: light and electron microscopic evaluation. *Circulation* 1973; 48(suppl):198-210.
40. Bantzer K. Zur Frage der Frei Venen Transplantation. *Zentral Bl Chir* 1947; 72:721-7.
41. Scott HW Jr, Morgan CV, Bolasny BL, Lanier VC, Younger RK, Butts W. Experimental atherosclerosis in autogenous venous grafts. *Surgery* 1979; 101:677.
42. Lie JT, Lawrie GM, Morrism GC. Aorta-coronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis. Anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 months post-operatively. *Am J Cardiol* 1977; 40: 906.

SAPHENOUS VEIN GRAFT TRUE ANEURYSMS: REPORT OF NINE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Lazar B. DAVIDOVIC¹, Zivan L. MAKSIMOVIC¹, Dusan M. KOSTIC¹, Marija M. HAVELKA², Nenad S. JAKOVljeVIC¹, Mladen S. KOCICA¹

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Pathology, University Medical School, Belgrade

INTRODUCTION

The true aneurysm formation of the autogenous saphenous vein graft (ASVG) is a very rare complication after bypass surgery [1-5]. In 1969 Pillet [1] first described a true fusiform aneurysm formation of the ASVG which had been used as a replacement of the injured superficial femoral artery in 26-year-old male patient.

We present nine cases.

CASE 1.

A 71-year-old man with previous history of arterial hypertension and higher serum lipid level, was admitted with an asymptomatic pulsating swelling of the medial portion on the thigh. Five years ago the below knee F-P bypass with ASVG due to occlusive disease has been performed. The transfemoral angiography (Figure 1) showed patent graft with fusiform true aneurysm formation at its mid portion. This aneurysm has been replaced with PTFE graft. The pathohistological examination showed an atherosclerotic origin of the aneurysm. This patient died four years after operation due to myocardial infarction with patent graft.

CASE 2.

A 57-year-old female with previous history of arterial hypertension and higher serum lipid level, had an elective resection and replacement of the superficial femoral artery aneurysm. For the reconstruction an ASVG was used. The saphenous vein showed postflebitic changes. Four years later she was admitted with asymptomatic pulsating mass of the mid portion of the thigh. The control transfemoral angiography showed patent graft with fusiform aneurysm formation of its mid portion. After aneurysmal resection, an above knee F-P bypass with 8 mm PTFE graft was performed. A pathohistological examination showed a partially degenerated elastic membrane with fragmentation and disruption, without atherosclerosis (Figure 2). During the follow up period an elective resection of the subclavian artery aneurysm as well as abdominal aortic aneurysm, were performed.

CASE 3.

A subclavian artery aneurysm caused by TOS has been repaired with saphenous vein graft at 40-year-old female patient with regular arterial tension and normal serum lipid level. The pathohistological examination showed an intimal fibroelastosis associated with intimal and medial connective tissue proliferation of the aneurysm. The atherosclerotic changes were absent. Four years later this patient has been admitted urgently with ischemia of the left hand, absent distal arterial pulses and with asymptomatic pulsating mass over the supraclavicular area. The Duplex ultrasonography and angiography, showed aneurysm of the ASVG, associated with occlusion (embolism) of the brachial artery (Figure 3). This aneurysm has been replaced with 6 mm PTFE graft. Transbrachial thrombectomy has been performed too. The pathohistological examination showed a non atherosclerotic origin of the ASVG aneurysm (Figure 4). Three years after secondary operation the PTFE graft is patent. Echocardiography of the same patient showed mitral valve prolapse, probably caused by connective tissue disorder.

CASE 4.

A 56-year-old female patient was admitted urgently, due to hemorrhagic shock and giant pulsating swelling over the popliteal space. The Duplex ultrasonography and transfemoral angiography showed ruptured popliteal artery aneurysm. This patient had arterial hypertension and higher lipid level. During the urgent operation using dorsal approach, an aneurysm has been replaced with ASVG. A pathohistological examination showed an atherosclerotic origin of the aneurysm. Ten days postoperatively due to bleeding from the wound, a new urgent surgical procedure was performed. Intraoperatively 1 cm long graft laceration was found, while postoperative bacteriological examination showed an infection caused by *Staphylococcus Aureus*. The graft has been removed, and new extraanatomic, subcutaneous bypass from the superficial femoral to anterior tibial artery using ASVG was performed. Three years later this patient was admitted urgently with giant pulsating mass and skin necrosis at the knee region, associated with hemorrhagic shock. The control angiography showed a ruptured aneurysm of the ASVG (Figures 5 and 6). The aneurysm was replaced with 6mm PTFE graft. The pathohistological examination showed an atherosclerotic origin of the aneurysm. Two years postoperatively, the new graft is patent.

CASE 5.

A 65-year-old man with previous history of arterial hypertension and high serum lipid level, was admitted with pulsating swelling and skin necrosis at the portion on the thigh. Nine years ago the below knee F-P bypass with cephalic vein due to occlusive disease has been performed. Transfemoral angiography showed patent graft associated with ruptured fusiform aneurysm at its mid portion. This aneurysm has been replaced with 6mm tubular PTFE graft. The postoperative pathohistological examination showed an atherosclerotic changes at the resected aneurysm. This patient was followed two years, and graft is patent.

CASE 6.

A 62-year-old male patient was admitted urgently, with giant pulsating swelling over the popliteal space and hemorrhagic shock. The Duplex ultrasonography and angiography showed ruptured popliteal artery aneurysm. The patients had previous history of arterial hypertension and higher serum lipid level. The aneurysm has been replaced with ASVG. Pathohistological examination showed an atherosclerotic origin of the aneurysmal sac. Seven days postoperatively, a massive bleeding from the wound due to graft infection, occurred. New urgent operation showed complete graft abruption at the site of proximal anastomosis, while postoperative bacteriological examination showed a presence of *Staphylococcus Aureus*. The graft was removed and new extraanatomic, subcutaneous bypass from the superficial femoral to the anterior tibial artery with contralateral ASVG, was performed. The patient recovered very well. Five years later this patient was admitted urgently with large painful pulsating mass in the thigh. The angiography showed ASVG fusiform aneurysm. The aneurysm has been replaced with 6 mm PTFE graft. The pathohistological examination showed an atherosclerotic origin of the resected aneurysm (Figure 7). Two years after the operation, a new graft is patent.

CASE 7.

A 78-year-old man with previous history of arterial hypertension and higher serum lipid level, has been admitted with an asymptomatic pulsating swelling of the medial portion on the thigh. Seven years ago the bellow knee F-P bypass with ASVG and exclusion of the popliteal artery aneurysm was performed. The Duplex ultrasonography and angiography showed a fusiform true aneurysm formation at the mid portion of the patent graft. The aneurysm has been replaced with femoro-anterior tibial artery bypass procedure using 6 mm PTFE graft. The pathohistological examination showed an atherosclerotic origin of the aneurysm. This patient died five days after the operation due to myocardial infarction with patent graft.

CASE 8.

A 65-year-old male with previous history of arterial hypertension and higher serum lipid level, had an elective replacement of the popliteal artery aneurysm. For the reconstruction a PTFE graft was used. Two years postoperatively this graft occluded due to changes on the crural arteries. From these reasons a new bypass from the superficial femoral to anterior tibial artery with saphenous vein graft, was performed.

Nine years later she was admitted with painful pulsating mass of the mid portion of the thigh. The Duplex ultrasonography and transfemoral angiography showed patent graft with fusiform aneurysm formation of its mid portion. The ASVG aneurysm was replaced with 8 mm Dacron graft. A pathohistological examination showed atherosclerotic origin of the ASVG aneurysm. One year latter this graft is patent.

CASE 9.

A 65-year-old male with previous history of arterial hypertension and higher serum lipid level, has been admitted due to disabling claudications discomfort caused by aorto-iliac occlusive disease. Nine years earlier a right sided aorto-renal bypass with ASVG was performed due to occlusive disease and renovascular hypertension. An translumbar aortography showed occlusion of the aortic bifurcation associated with fusiform aneurysm formation of ASVG (Figures 8, 9 and 10). During the same operation an aorto-bifemoral bypass and repairing of ASVG aneurysm with Dacron grafts, were performed. A pathohistological examination showed atherosclerotic origin of the ASVG aneurysm. One year latter both grafts are patent.

DISCUSSION

The table 1 shows 45 true aneurysmal formation at ASVG after F-P bypass surgery in cases with occlusive diseases [1-25].

In his famous paper Szilagyi [3] reported a study of the biologic fate of ASVG in 260 patients with F-P bypass procedures, and he found 10 (3.8%) aneurysms. In 1973 De Weese [5] found 4 (1.2%) ASVG aneurysms after 350 F-P reconstructions, while in 1975 Vanttinen [6] found 1 (0.9%) such case after these procedures.

In 1987 Yuanagyia [26], and in 1989 Martin [27] described cases of ASVG aneurysmal formation after subclavian artery aneurysm replacement. Yanagyia's patient had a Behcet disease. We also had one case of ASVG aneurysm after subclavian artery aneurysm repair, manifested with hand ischemia due to distal embolization.

Gemperle [12] in 1986 described ASVG aneurysm which developed 18 years after replacement of the injured brachial artery.

Carrasaquilla [28] has in 1972 described a case of ASVG aneurysm formation after replacement of the common carotid artery, while in 1998 Tekeuchi et al [29] described a case of an ASVG aneurysm after subclavian to vertebral artery bypass due to stenotic lesions of the both vertebral

arteries. Four years later a giant ASVG aneurysm was found, and successfully resected.

In 1990 Peer et al [30] reported two ASVG aneurysms seven and eight years after popliteal artery aneurysm replacement. In 1991 Kogel et al [31] described one such case 10 years after primary operation. In 1997 Loftus [32] described 10 new cases of the ASVG aneurysms after popliteal artery aneurysm repair. We had two such cases developed three and five years after primary operation.

In three of our cases ASVG aneurysm showed an atherosclerotic origin, while in 3 non atherosclerotic.

The exact mechanism of aneurysm degeneration of the ASVG in arterial position is unknown. There is likely a combination of factors including:

- mechanical trauma during vein harvesting and operation [9, 30];
- weakness at branching sites in the vein [2, 9];
- potential weakness in the vicinity of the venous valves due to absence of the circular muscle cuff in the media of the vessel wall [5];
- infection [16];
- trauma caused by bony structures near the graft [18, 30];
- arteritis [13, 14, 26, 27, 30];
- atherosclerosis [2, 3, 5-11, 18, 19, 21, 24, 25];
- hemodynamic factors from the arterial pressure [23];
- transmural ischemic injury of the vein wall due to disrupting of the vasa vasorum after removing of the vein segments [28, 29, 33]; Brody cold this fenomen „devascularization of the venous graft” [34];
- diffuse nature of this process in patients with multiple aneurysmal changes [20, 32] (our cases 2, 3, 4, 6 and 8);
- using of the cephalic [9], or superficial femoral vein [1] (case 7);
- changed veins (one of our cases).

The use of in situ bypass technique for arterial reconstruction would theoretically, minimize endothelial trauma by reducing operative manipulation, preserving vasa vasorum, and eliminating the pressure induced endothelial desquamation that has been associated with mechanical destination of reversed vein graft during their harvest. However, Sassoust [15] in 1986 reported 5 cases of true aneurysms of the ASVG after in situ F-P bypass. After Sassoust's new cases of ASVG aneurysm following F-P in situ bypass surgery were reported [22-24].

CONCLUSION

Early ASVG aneurysm formation occurring six months after surgery has been found to be the result of preexisting unrecognized vein wall weakness or injury at the time of harvest, while aneurysm discovered 5 or more years postoperatively, were atherosclerotic in nature.

The aneurysms of the ASVG are frequent, at patients with multiple aneurysms of natural arteries.

The ASVG aneurysms require active surgical treatment.

Then autologous vein grafts are not „material of choice” for replacement of aneurysmally changed ASVG after peripheral vascular reconstructions.

Key words: true aneurysmus, saphenous vein graft.

Lazar DAVIDOVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 361 57 94
E-mail: lazard@eunet.yu

МОГУЋИ ЗНАЧАЈ ПРИМЕНЕ КЕТОГЕНЕ ДИЈЕТЕ У ЛЕЧЕЊУ РЕЗИСТЕНТНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ

Биљана СУЗИЋ¹, Нађа ВАСИЉЕВИЋ², Љиљана САВИЋ-АБРАМОВИЋ³, Катарина ПАУНОВИЋ²

1. Клиника за деце болести, Клинички центар Бања Лука, Бања Лука;
2. Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Београд;
3. Институт за здравствену заштиту мајке и детета „Др Вукан Чупић”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Кетогена дијета је дијета са прецизно одређеним односом садржаја масти у високом проценту према садржају угљених хидрата и протеина која се примењује код деце са епилепсијом рефрактерном на конвенционалне антиепилептике. Увођењем кетогене дијете индукује се стварање кетонских тела за које се претпоставља да имају терапијски ефекат у смањивању епилептичних напада код неке деце са епилепсијом. Последњих деценија запажа се резистенција епилептичних напада и на новије антиепилептичне лекове. Уводи се појам рефрактерне или интрактабилне епилепсије, који је дефинисан као неадекватна контрола епилептичних напада упркос оптималном лечењу конвенционалном терапијом, што подразумева да се покушало са лечењем са најмање два антиепилептика. С обзиром на то да је лоша контрола епилептичних напада удружена са већом стопом морталитета и оштећењем психомоторних функција, као и због запажања бројних штетних нусефеката новијих антиепилептика, поново расте интересовање за испитивање ефикасности кетогене дијете, објашњење механизма њеног дејства, као и могућности њене шире примене.

Кључне речи: кетогена дијета, рефрактерна епилепсија, механизам дејства, индикације.

УВОД

Покушаји лечења епилепсије дијетом нађени су у записима из Старог века. Хипократ описује случај пацијента који је боловао од епилепсије код кога су епилептични напади престали након увођења рестрикције хране и течности. Гален наводи да у етиологији епилепсије велику улогу има дијета, претпостављајући да су све епилепсије које се први пут јављају у адолесценцији последица грешака у исхрани. И у Библији се могу наћи наводи да уз молитву, уздржавање од хране може помоћи деци са епилепсијом. У Средњем веку се такође могу наћи записи да гладовање може да утиче на смањење епилептичних напада, па тако Авицена (8. век) препоручује апстиненцију од хране код епилептичара [1].

Почетком 20. века примена дијететских мера у лечењу епилепсије поново постаје актуелна, почињу опсежнија клиничка испитивања утицаја гладовања и дехидрације на конвулзивне нападе и механизам њиховог дејства. Гејлин (Geyelin) [2] извештава о ефикасности гладовања код 26 деце оболеле од епилепсије (код два детета напади су престали, код 18 се показало знатно побољшање, а код шесторо деце није било ефекта). Веровало се да епилепсија настаје као последица интоксикације мозга материјом коју продукују Пајерове плоче у интестинуму. Гејлин саветује да дужина терапије буде 20 дана. Овакав терапијски приступ био је лимитиран немогућношћу дуготрајног потпуног гладовања. Вајлдер (Wilder) [3] 1921. године указује на то да храна богата мастима са смањеним садржајем угљених хидрата и беланчевина може да подржава ефекте гладовања у продукцији кетозе.

Питерман (Peterman) [4] је на основу те претпоставке 1924. године сачинио прецизну калкулацију нутритивног уноса са којом се могла постићи кетоза (1 g/kg ТМ протеина, 10-15 g угљених хидрата, а пре-

остали калоријски унос израчунат према енергетским потребама за базални метаболизам увећаним за 50% задовољава се путем масти) и објавио задовољајуће резултате лечења кетогеном дијетом код 10 од 17 лечене деце.

Хутенлохер (Huttenlocher) [5] 1971. године уводи нови тип кетогене дијете, у коју су укључене масне киселине са средње дугим ланцима – тзв. МСТ (*medium chain triglycerides*) дијета. У почетку се кетогена дијета примењивала код свих болесника са епилепсијом. Развојем фармакотерапије синтетисани су нови антиепилептични лекови који су добро контролисали одређене типове епилептичних напада, те су се индикације за увођење кетогене дијете знатно сузиле, а смањен је и интерес за њену примену. Ипак, неки медицински центри су наставили њену примену и повремено извештавали о добијеним резултатима. Међу њима се истиче болница „Дон Хопкинс” (*John Hopkins Hospital*) из Балтимора, чији су протоколи лечења кетогеном дијетом прихваћени у већини медицинских центара у свету.

Последњих деценија запажа се резистенција епилептичних напада и на новије антиепилептичне лекове, тако да поново, а нарочито од 1994. године, расте интересовање за њену примену и изучавање механизма њеног дејства, а у току су бројна експериментална истраживања на животињама.

Механизам дејства кетогене дијете на смањење епилептичних напада

Покушаји да се објасни механизам дејства ове дијете су ограничени и са непотпуним сазнањима о базичним механизмима који доводе до настанка епилепсије.

Истражен је и објашњен след догађаја у току гладовања и исхране богате мастима, односно познат је

механизам настанка кетонских тела и неких њихових функција.

Кетонска тела настају током гладовања или исхране богате мастима, а сиромашне угљеним хидратима и протеинима, тј. током кетогене дијете. Због сниженог нивоа глукозе, долази до разградње масти као алтернативног извора енергије (у току гладовања разлажу се масти депоноване у сопственом масном ткиву, а у току кетогене дијете егзогено унете масти).

Масне киселине настале током разградње масти разлажу се оксидацијом до ацетил-*CoA*, који може да настане и декарбоксилацијом пирогрођане киселине. Из пирогрођане киселине у току гликолизе у ћелијама настаје оксал-сирћетна киселина, која је терминални метаболит Кребсовог циклуса. Сједињењем ацетил-*CoA* и оксал-сирћетне киселине настаје лимунска киселина, која је део Кребсовог циклуса.

Као што је већ речено, у ћелијама нема глукозе, тако да се ствара мање оксал-сирћетне киселине, а разградња масти и масних киселина је повишена, па настају веће количине ацетил-*CoA*, за чију разградњу у Кребсовом циклусу сада нема довољно оксал-сирћетне киселине. Спајањем два молекула ацетил-*CoA* настаје прво кетонско једињење – ацето-сирћетна киселина, која редукцијом прелази у бета-оксидибутерну киселину или декарбоксилацијом у ацетон.

Овен (*Owen*) је са сарадницима [6] 1967. године први пут објаснио метаболички значај кетонских тела и могућност да ова хемијска једињења могу да послуже као извор енергије за ћелије мозга.

Кахил (*Cahill*) је у репрезентативној студији 1982. године описао фазе током гладовања:

1. гастроинтестинална апсорпција супстрата	1-8. сата
2. гликогенолиза (јетра и мишићи)	1-2. дана
3. глуконеогенеза (јетра)	1. недеља
4. кетоза	3. или 4. дан од почетка
5. смањивање глуконеогенезе и повећање церебралне утилизације кетона	2. недеље од почетка

На почетку долази до снижавања глукозе и инсулина у крви, мишићи и периферна ткива смањују утилизацију глукозе (након 8-10 сати од почетка гладовања) и више од половине мишића почиње да се снабдева енергијом добијеном оксидацијом масних киселина. Након два-три дана тај се процес прогресивно повећава, те мишићи престају да користе глукозу. Јетра користи присутну оксал-сирћетну киселину за глуконеогенезу, тако да је њена расположива количина за Кребсов циклус све мања. Кетоза се развија већ у трећем-четвртном дану и постепено се повећава до краја друге недеље, серумски бикарбонати се редукују, настаје блага компензована метаболичка ацидоза, која обезбеђује позитиван градијент на хематоенцефалној баријери. Ћелије мозга почињу да користе кетонска тела као извор енергије, зависно од концентрације ових хемијских једињења у плазми. Није познато како би ова метаболичка адаптација могла да утиче на смањење конвулзија [7].

Само мала количина енергије се добија разградњом протеина захваљујући разградњи масти, која штеди азот.

Кетонска тела су добар извор енергије: 100 g глукозе генерише стварање око 10,7 kg *ATP*, 100 g бета-хидроксидибутерне киселине може произвести 12,7 kg *ATP*, а 100 g ацетоацетона продукује 11,4 kg *ATP* [8]. Одојчад и деца имају већи капацитет за продукцију и коришћење кетонских тела као извора енергије у поређењу са одраслима. Експерименти на пацовима који сисају показали су да је повећани проценат утилизације кетонских тела настао због повећане активности ензима који учествују у утилизацији кетонских тела [8]. Према неким студијама, тај капацитет је четири-пет пута већи у односу на одрасле [8]. Па ипак, неопходан је минимум оксидације глукозе за оптималну утилизацију кетонских тела у мозгу.

Друга значајна функција разградње масти је у томе што се обезбеђује супстрат за синтезу холестерола, масних киселина и комплексних липида неопходних за раст мозга и мијелинизацију. Настала кетоза преко хипоталамуса доводи до смањења апетита и осећаја жеђи. Са насталом кетозом и ацидозом долази до појачане екскреције калцијума и фосфора, те последичне деминерализације костију. Бубрези задржавају уричну киселину, а њен ниво у серуму може бити повећан, али гихт се ретко јавља [8, 9].

Предложене су бројне теорије о механизму дејства дијете на смањивање конвулзивних напада. Већина аутора се слаже да су најистакнутији механизми дејства: 1) ацидоза, 2) дисбаланс воде и електролита, 3) липиди, и 4) кетоза и метаболизам ЦНС.

Ацидозу стварају кетонска тела која су киселине, а пораст њихове концентрације доводи до метаболичке ацидозе (бикарбонати серума су снижени). Лено (*Lenoh*) је први претпоставио да је ацидоза могући критични фактор дејства кетогене дијете, и то на основу запажања да хипервентилација којом се компензује ацидоза и настаје алкалоза може да буде провокативни фактор за јављање епилептичних напада. Међутим, давање бикарбоната може да доведе до повећања напада без приметне алкалозе, а покушаји да се давањем неорганских киселина контролишу конвулзије били су неуспешни [8, 10]. Прасад (*Prasad*) [10] наводи да постоји разлика између метаболичке ацидозе продуктоване кетогеном дијетом и метаболичке ацидозе настале из других разлога, јер је код ње обично скоро комплетна респираторна компензација и *pH* плазме се нормализује упркос присутној максималној елевацији кетонских тела. Витроу (*Withrow*) је приликом истраживања са експерименталним мишевима који су били на кетогеној дијети показао да након почетка дијете долази до иницијалног пада *pH* крви, који се након неколико дана на дијети комплетно компензује хипервентилацијом; након тога *pH* крви остаје константан. Наведена је и претпоставка да у стању хроничне кетозе компензаторни механизми доводе до испумпавања водоникових јона из ћелија мозга и да се на тај начин стабилизује интрацелуларни *pH* можданих ћелија. Ал Мудалал (*Al Mudallal*), као и пре њега Де Виво (*De Vivo*) објавили су да код пацова који су храњени кетогеном дијетом није нађено интрацелуларно снижење *pH* вредности у мозгу [7, 8].

Миликеп (*Millichap*) и сарадници [11] су као могући механизам дејства истакли дисбаланс воде и елек-

тролита. На основу поређења биохемијских промена код деце са епилепсијом лечене кетогеном дијетом и ацетазоламидом, закључили су да је механизам дејства кетогене дијете независан од ацидозе и кетозе и да много ближе корелира са негативним балансом натријума и калијума. Ово мишљење демантовали су други истраживачи који нису нашли значајну разлику у електролитном саставу ЦНС код пацова храњених кетогеном дијетом и уобичајеном исхраном [7].

Неки истраживачи су дали значај порасту липида (холестерола, триглицерида и фосфолипиди) око друге-треће недеље од почетка кетогене дијете, што је корелирано са кетогеним потенцијалном, али није утврђена веза између њиховог пораста и контроле конвулзивних напада [10, 12]. Међутим, друге студије су утврдиле да тенденција пораста липида постоји у дужем периоду и да постоје непредвидљиве флукуације [10]. Јехуда наводи да полинезасићене масне киселине имају значајан антиконвулзивни ефекат и у одсуству кетозе, објашњавајући га њиховим утицајем на стабилизацију неуроналне мембране. Други аутори претпостављају да ова хемијска једињења регулишу ексцитабилност нервног ткива, модулирајући трансмембранску дифузију натријума и калцијума у подручју хипоталамуса пацова [12].

Почетком седамдесетих година 20. века урађено је неколико студија на експерименталним животињама које су показале да постоји корелација у постојању повишених вредности кетонских тела и протекције конвулзија. Де Виво је са сарадницима нашао да је код пацова храњених кетогеном дијетом средња волтажа која је била потребна за провокацију конвулзивне активности електрошоком морала бити повећана након увођења кетогене дијете и да се стабилизовала око 20. дана од почетка дијете. Разлика у волтажи је тада, у односу на период пре почетка дијете, била високо статистички значајна. Када се дијета заменила већим уносом угљених хидрата, електроконвулзивни праг се вратио на базалне вредности за дан-два. Концентрација кетонских тела у крви пацова који су храњени кетогеном дијетом била је значајно виша у односу на концентрацију при исхрани угљеним хидратима. Он је навео да је концентрација АТФ код животиња на кетогеној дијети била значајно већа и претпоставио да ове веће церебралне енергетске резерве могу да повећају неуронску стабилност код хроничне кетозе [8]. Прасад и сарадници [10] наводе да кетоза сама по себи не може у потпуности да објасни антиконвулзивни ефекат кетогене дијете, јер се кетоза јавља врло брзо, у првих неколико дана по увођењу дијете, а антиконвулзивни ефекат касније, тек након 1-2 недеље.

Ликоди (*Likhodii*) и сарадници [12] су објавили резултате студије којом су показали да различит ниво кетонемije резултира сличним степеном напада, сугеришући да побољшање кетогене дијете не би требало да буде у покушају постизања високог нивоа кетонемije, већ конструкције дијете која ће обезбедити постојано стање кетозе користећи масти које имају и повољан ефекат у развоју мозга, што је од посебног значаја за децу. И новије студије упућују на то да свака калоријски рестриктивна дијета има

антиконвулзивни ефекат, а да кетогена дијета, осим тога, може имати и антиепилептогени ефекат, односно не само да повећава праг за настанак конвулзија, већ и скраћује трајање напада [13].

Ал Мудалал и сарадници [14] су потврдили ранија запажања Де Вива да кетогена дијета не доводи до повећања нивоа GABA у ЦНС, али су допустили могућност агонистичког дејства кетонских тела са GABA. Тио (*Thio*) и сарадници [15] су тестирали хипотезу о утицају кетонских тела на промену ексцитаторне или инхибиторне синаптичке трансмисије на основу структуралне сличности ових хемијских једињења са GABA, инхибиторним неуротрансмитером ЦНС, која је за сада дала негативне резултате испитивањем у регији хипокампуса. Други аутори наводе да постоји могућност да би резултати и у другим деловима ЦНС били другачији и указују на потребу испитивања утицаја на друге неуротрансмитере, као, на пример, на ацетилхолин [7]. Постоји претпоставка да је утилизација кетонских тела у мозгу рационално специфична и варира у различитим регијама мозга, а можда је ова регионална варијабилност зависна и од узраста [16].

Јудкоф (*Yudkoff*) [17] сматра да је механизам дејства дијете пре свега базиран на промени у метаболизму неуротрансмитера глутаминске киселине у мозгу. Експериментима на животињама је показано да су промене у метаболизму неуротрансмитера последица фосфорилације протеина, што утиче на процес преношења сигнала у неуронима и на тај начин повећава праг за настанак конвулзија [17, 18].

Индикације за примену кетогене дијете

У дугом временском раздобљу у којем се примењује кетогена дијета индикације за њену примену су се мењале. У почетку је примењивана код свих болесника са епилепсијом. Хутенлохер у студији из 1971. године као индикацију наводи четири конвулзивна напада недељно у последња три месеца. Касније је примењено да су њени ефекти слабији код болесника са органским неуролошким оштећењем тзв. симптоматске епилепсије, па се код таквих болесника у једном периоду није примењивала – на пример, на клиници Мејо (*Mayo Clinic*). Развојем фармакотерапије синтетисани су медикаменти чијим коришћењем су се успешно могли контролисати неки епилептични напади, па су индикације сужене на епилепсију рефрактерну на антиепилептике.

Данас се сматра да су индикације за увођење кетогене дијете [16]:

- сви типови епилепсије (укључујући и симптоматске) рефрактерне на конвенционалну медикаментну терапију, што подразумева да се покушало са лечењем са најмање два антиепилептика, а према препорукама неуролога из болнице „Џон Хопкинс“, болесник би требало да има бар два конвулзивна напада недељно;
- алергија на антиепилептике или јављање њиховог токсичног дејства;
- глукоза протеин транспортер синдром (у овом синдрому конвулзије су резултат хипогликорахи-

- је и неурогликопеније, а кетогеном дијетом је ћелијама ЦНС омогућено коришћење енергије из других извора – кетона);
- дефицит пируват-дехидрогеназе.

Типови кетогене дијете

Постоји више форми кетогене дијете које се користе у свету. Највише се користе класична кетогена дијета и *МСТ* кетогена дијета, чије су две значајније модификације: 1) дијета Џона Редклифа (*John Radcliff*) и 2) дијета Грејт Ормонд стрит (*Great Ormond Street*).

Класична кетогена дијета

Ова дијета је најчешће употребљавана. Рестриктивна је јер укупан енергетски унос представља 75% од препорученог уноса за узраст. Темељи се на основу масти/угљени хидрати+протеини од 4:1, што значи да се 90% од укупног енергетског уноса обезбеђује из масти, а 10% из угљених хидрата и протеина комбиновано. Могућ је и однос 5:1.

Код деце млађе од 18 месеци или код гојазне деце препоручује се однос 3:1, што значи да се од укупног енергетског уноса 87% обезбеђује из масти, а 13 % из угљених хидрата и протеина заједно. Број оброка зависи од узраста детета [1].

МСТ дијета

Овај тип дијете дизајнирао је др Хутенлохер 1971. године, користећи масне киселине са средње дугим ланцима (*medium chain triglycerides* – *МСТ*) са циљем да направи укуснију дијету, а самим тим и лакшу за спровођење. Укупан енергетски унос представља 100% од препорученог за узраст. Дневно је предвиђено пет оброка, пружена је могућност да се уведу разноврсније намирнице јер је допуштена већа количина угљених хидрата (банане, јагоде, боровница и неко поврће), а оброци су уједно обилнији и осећај глади мањи. Масне киселине средње дугих ланаца имају већи капацитет за индукцију кетозе.

Схема енергетског уноса према учешћу основних енергетских компоненти [19]:

- 60% енергетског уноса из масних киселина средњих ланаца;
 - 12% из масних киселина дугих ланаца;
 - 10% из протеина;
 - 18% из угљених хидрата.
- Модификације *МСТ* дијете:
1. Дијета Џона Редклифа
 - 30% из *МСТ* уља
 - 30% из павлаке или маслаца
 - 11% из масти из хране
 - 19% из угљених хидрата
 - 10% протеини
 2. Дијета Грејт Ормонд стрит
 - 30% из *МСТ* уља
 - 30% чиста маст
 - 40% угљени хидрати + протеини + масти из хране

Начин увођења *МСТ* дијете је једнак као и код класичне кетогене дијете, као и дужина третмана. Неки аутори саветују спорије увођење *МСТ* дијете [19].

Шварц (*Schwartz*) [9] је 1989. године објавио студију у којој је поредио ефикасност класичне кетогене дијете, *МСТ* дијете и модификације дијете Џона Редклифа, и при томе није нађена статистичка значајност разлике у ефикасности између та три типа.

Међутим, Фреман (*Fremant*) и сарадници [1] наводе да су код деце која су лечена *МСТ* дијетом чешће забележени мучнина, повраћање, болови у трбуху и дијареја. Они такође наводе да су нека деца, која су и поред доброг подношења *МСТ* дијете имала неадекватну контролу напада, након замене *МСТ* дијете класичном кетогеном дијетом постигли добру контролу напада. Такође, аутори саветују додавање мање количине *МСТ* уља класичној кетогеној дијети ради постизања боље кетозе, нарочито код деце са опстипацијом, која често настаје услед кетогене дијете (почети са 5 g *МСТ* уља по obroку, односно 15 g укупно дневно, и постепено повећати количину уколико дете добро подноси додатни унос).

Ликоди [12] сугерише да је за избор масти која ће се користити у кетогеној дијети од велике важности да тај тип масних киселина, сем доброг кетогеног потенцијала, има и битнији утицај на развој мозга, што је нарочито важно код млађе деце, нарочито због тога што је епилепсија код деце удружена са ретардацијом развоја мозга и неуролошких функција.

Могуће компликације кетогене дијете

Краткотрајне компликације се обично јављају након увођења кетогене дијете и обично се повлаче након неколико дана. Британски аутори наводе да се јављају код 10% деце и да могу бити присутне током првог месеца од почетка дијете, а касније при интеркурентним инфекцијама. Најчешће компликације су: дехидрација, хипогликемија, повраћање, дијареја и одбијање хране.

Компликације које се јављају касније могу настати од друге недеље до две године. То су:

- уролитијаза,
- хипопротеинемија са едемима,
- хиперхолестеролемија и хипертриглицеридемија,
- рекурентне инфекције,
- поремећена функција тромбоцита, неутрофила, хемолитичка анемија,
- метаболичка ацидоза и летаргија,
- констипација,
- малнутриција,
- хиперурикемија,
- поремећене функције јетре,
- кардиолошке компликације.

ЗАКЉУЧАК

При разматрању примене кетогене дијете у лечењу епилепсије важно је истаћи мишљење Стафстрема (*Stafstrom*) и Спенсера (*Spencer*) [7], који кажу: „Нажалост, није могуће предвидети код којих ће болесника

кетогена дијета имати ефекта, а код којих неће. Не зна се поуздано ни које је време од почетка болести оптимално за увођење дијете, узраст детета у којем је дијета најефикаснија, ни тип или епилептични синдром који има најбољи одговор на њу, нити оптимална дужина трајања. Вероватно ће одговоре на ове недоумице дати објашњење механизма њеног дејства на ћелијском, биохемијском и молекуларном нивоу, што би могло да унапреди њену примену”.

Међутим, како се разликују индикације за примену кетогене дијете, тако се разликује и њена ефикасност. До сада је 11 студија испитивало ефикасност кетогене дијете и на основу њихових резултата може се закључити да код одређеног броја болесника долази до побољшања, односно смањења напада [20, 21], али је код неких других лечење непријатно. Иако би се ефекат кетогене дијете могао описати као плацебо ефекат или резултат спонтаног побољшања симптома, треба размотрити њену валидност као облик лечења за контролу напада рефрактерних облика епилепсије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Freeman JM, Freeman JB, Kelly MT. The ketogenic diet: a treatment for epilepsy. Third Edition Demos, New York, 2000.
2. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921; 99:1037-9.
3. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921; 2:307-8.
4. Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 1925; 84: 1979-83.
5. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain tryglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21:1097-103.
6. Owen OE, Morgan AP, Kemp HG. Brain metabolism during fasting. *J Clin Investigation* 1967; 46:1589-95.
7. Stafstrom CE, Spencer S. The ketogenic diet. A therapy in search of an explanation. *Neurology* 2000; 54:282-3.
8. Swink TD, Vining EPG, Freeman J. The ketogenic diet. In: Barnes LA, Kaback MM, Morow G editors. *Advances in Pediatrics* London. Mosby Year Book 1997; 44:297-329.
9. Schwartz RM, Boyes S, Aynsly Green A. Metabolic effects of three ketogenic diets in the treatment of severe epilepsy. *Develop Med Child Neurology* 1989; 31:152-60.
10. Prasad N, Stafstrom CE, Holmes GL. Alternative epilepsy therapies. The ketogenic diet, immunoglobulines and steroids. *Epilepsia* 1996; 37:81-95.
11. Millichap JG, Jones JD, Rudis BP. Mechanisms of anticonvulsant action of ketogenic diet. *Am J Diseases of Children* 1964; 107:601.
12. Likhodii SS, Musa K, Mendonca A. Dietary fat, ketosis, and seizure resistance in rats on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2000; 41:1400-10.
13. Bough KJ, Schwartzkroin PA, Rho JM. Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus in vivo. *Epilepsia* 2003; 44(6):752-60.
14. Al Mudallal AS, La Manna JC, Lust WD. Diet induced ketosis does not cause cerebral acidosis. *Epilepsia* 1996; 37:258-61.
15. Thio LL, Wong M, Yamada K. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54:325-31.
16. Nordli DR, De Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsy* 1997; 37:746-9.
17. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Lazarow A, Nissim I. Ketogenic diet, amino acid metabolism and seizure control. *J Neurosci Res* 2001; 66(1):931-40.
18. Ziegler DR, Araujo E, Rotta LN, Perry ML, Goncalves CA. A ketogenic diet increases protein phosphorylation in brain slices of rats. *J Nutr* 2002; 131(2):483-7.
19. Shaw V, Lawson M. Clinical pediatrics dietetics. In: Chapter 14, Ketogenic diet for epilepsy. Blackwell Science, London; 2001: 223-32.
20. Đurić M, Savić-Abramović LJ, Suzić B, Mitrović G, Stajić N. Ketogena dijeta u tretmanu rezistentne epilepsije. Problemi u pedijatriji. Institut za majku i dete, Beograd 2003. (in press)
21. Suzić S, Bajić S, Savić-Abramović LJ, Mitrović G. Efekat ketogene dijeta na rezistentni oblik epilepsije kod dece. Treći kongres pedijatarata Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem. Herceg Novi, 2002. Udruženje pedijatarata Jugoslavije. Novi Sad 2002; 238-9.

Nađa VASILJEVIĆ
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju
Savetovalište za dijetetiku
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 657 863
E-mail: dmdnmvas@eunet.yu

ПРОТЕИНУРИЈА: ДИЈАГНОСТИЧКА СТРАТЕГИЈА БАЗИРАНА НА ОДРЕЂИВАЊУ РАЗЛИЧИТИХ ПРОТЕИНА МОКРАЋЕ

Биљана СТОЈИМИРОВИЋ¹, Дејан ПЕТРОВИЋ²

1. Институт за урологију и нефрологију, Клиника за нефрологију, Клинички центар Србије, Београд;

2. Клиника за урологију и нефрологију, КБЦ „Крагујевац”, Крагујевац

КРАТАК САДРЖАЈ

Базална мембрана гломерула представља механичку и електричну препреку за пролазак протеина плазме. Механичка препрека се састоји од цилиндричних пора и филтрационих пукотина, а негативан слој наелектрисања на спољашњој и унутрашњој страни базалне мембране гломерула, који је изграђен од хепаран сулфата и сијалогликопротеина, обезбеђује електричну препреку. Дијагностичка стратегија базирана на различитим протеинима мокраће омогућава разликовање типа протеинурије. У зависности од етиологије, протеинурија може бити преренална, ренална и постренална. Анализирањем албумина, микроглобулина, имуноглобулина G и макроглобулина, заједно са укупним протеинима у мокраћи, могу се разликовати узроци пререналне, реналне (гломерулска, тубулска, гломеруло-тубулска) и постреналне протеинурије. Правовремено дијагностиковање и разликовање типа протеинурије од великог је терапијског значаја.

Кључне речи: протеинурија, микроглобулин, албумин, имуноглобулин G, макроглобулин, цистатин C, дијагностичка стратегија.

УВОД

У физиолошким условима базална мембрана гломерула представља механичку и електричну препреку за пролазак већине протеина плазме.

Механичку препреку чине цилиндричне поре и филтрационе пукотине. Према величини се разликују две врсте пора – мале и велике. Већину пора чине мале поре, пречника од 29 до 31 $\text{\AA}$, кроз које пролазе протеини плазме мале молекулске масе ($<40\text{ kD}$). Преостали, веома мали број пора чине велике поре, пречника 90-115 $\text{\AA}$, кроз које пролазе протеини плазме средње (40-80 kD) и велике молекулске масе ($>80\text{ kD}$) [1-5]. Осим ове две групе пора, у нетакнутом зиду капилара гломерула присутни су веома ретки мембрански шантови, довољно широки да дозвољавају пролазак изразито великих протеина плазме, као што је имуноглобулин M (молекулска маса 900 kD , пречник 120 $\text{\AA}$) [2-5]. Филтрационе пукотине, величине 20-50 nm , јесу главна механичка препрека за пролазак протеина плазме средње и велике молекулске масе [1].

Негативан слој наелектрисања на спољашњој и унутрашњој страни базалне мембране гломерула, који је последица присуства хепаран сулфата и сијалогликопротеина, одговоран је за електричну препреку [1]. Губитак негативног наелектрисања на унутрашњем слоју зида капилара гломерула повећава пречник малих пора са 31 $\text{\AA}$ на 39 $\text{\AA}$ за негативно наелектрисане молекуле. Ова промена величине пора омогућава пролазак албумина, али не и имуноглобулина G [6-9].

Више од 99% филтрованих протеина реасорбује се у проксималним тубулима, а најважнију улогу у томе имају ћелије S_1 сегмента проксималних тубула [1]. Реасорпцију протеина омогућава процес ендоцитозе, која започиње на површини епителних ћелија проксималних тубула везивањем филтрованих протеина за рецепторе [6-9]. У епителним ћелијама про-

сималних тубула доказана су два система за реасорпцију протеина. У физиолошким условима функционише систем реасорпције протеина ниског капацитета, док повећана филтрација протеина активира систем реасорпције протеина високог капацитета [6]. Реасорпција филтрованих протеина одиграва се помоћу гликопротеина кубилина и мегалина. Кубилин има молекулску масу од 460 kD . Налази се у четкастом покрову епителних ћелија проксималних тубула и рецептор је за албумин, липопротеине велике густине (HDL), апопротеин A-I и трансферин [6]. Мегалин је трансмембрански гликопротеин молекулске масе од 600 kD и служи као рецептор за липопротеине ниске густине (LDL), ретинол-везујући протеин (retinol-binding protein – RBP), α_2 микроглобулин, α_1 микроглобулин и витамин D-везујући протеин (vitamin D-binding protein – DBP) [6]. Реасорпција имуноглобулина G (IgG) одиграва се помоћу IgG рецептора (FcRn), који је смештен у четкастом покрову епителних ћелија проксималних тубула [6].

У патолошким условима, због повећане пропустљивости базалне мембране гломерула, повећава се филтрација протеина плазме средње и велике молекулске масе [10, 11]. Повећана филтрација протеина покреће механизам адаптације тубула, којим бубрег покушава да што већу количину филтрираних протеина врати организму. Долази до активације система реасорпције протеина високог капацитета, повећава се број лизозома, посебно у ћелијама S_2 сегмента *pars convoluta* проксималних тубула, као и активност протеолитичких ензима и катепсина B и L у овим ћелијама [1, 6]. То повећава тубулску реасорпцију протеина до тачке засићења. Када се превaziђе максимални капацитет тубула за реасорпцију протеина настаје протеинурија.

Под протеинуријом се подразумева појава протеина у мокраћи у дневној количини која је већа од 150 $\text{mg}/1,73\text{ m}^2/24\text{ h}$, односно количина укупних протеи-

на у мокраћи већа од $11,3 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($>100 \text{ mg/g}$ креатинина) [7, 8, 12, 13].

Лабораторијски параметри

За диференцирање болести и процену функције бубрега користе се укупни протеини, албумин, $_1$ микроглобулин, $_2$ микроглобулин, *RBP*, *N*-ацетил-*-D*-глюкозаминидаза, $_2$ макроглобулин, имуноглобулин *G*, имуноглобулин *M*, цистатин *C* и креатинин [14-18]. Наведени параметри се могу одређивати из узорка 24-часовне мокраће или из узорка друге јутарње мокраће [17].

Укупни протеини у узорку 24-часовне мокраће се најчешће користе у клиничкој пракси. Нормално се са 24-часовном мокраћом излучи $11,3 \text{ mg/mmol}$ креатинина протеина (100 mg/g креатинина) [12]. Однос протеина и креатинина у случајном појединачном узорку јутарње мокраће поузданији је дијагностички показатељ од излучивања протеина путем мокраће за 24 часа и бољи предвиђач степена смањења јачине гломерулске филтрације и прогресије до завршног стадијума хроничне слабости бубрега [19-21]. Може се користити и за одређивање тежине протеинурије [19-21]. Нормалан однос протеина и креатинина је $<0,2$ (одговара протеинурији од $0,2 \text{ g/24 h}$), а у условима нефротске протеинурије је $>3,5$ (одговара протеинурији $>3,5 \text{ g/24 h}$) [21]. Код болесника са високим односом протеина и креатинина ($\text{UPC}>2,7$) јачина гломерулске филтрације се смањује на $>10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ годишње [19].

Албумин је протеин плазме молекулске масе од 69 kD и пречника молекула $36 \text{ \AA}$ [12]. Осетљив је показатељ поремећаја гломерулске филтрације. Његова количина у мокраћи повећава се при променама наелектрисања базалне мембране гломерула („селективна” протеинурија), као и при променама величине пора базалне мембране гломерула („неселективна” протеинурија) [22]. Стабилан је у мокраћи и одређује се имунотурбидиметријском или имунонефелометријском методом. Концентрација албумина у мокраћи одређује се у узорку 24-часовне мокраће. Да би се искључио утицај диурезе, поред мерења концентрације албумина одређује се и однос албумин/креатинин у првој јутарњој мокраћи. Нормално излучивање албумина путем мокраће дефинише се као излучивање албумина мокраћом које је мање од 30 mg/24 h ($<20 \text{ \mu g/min}$) или однос албумина и креатинина у узорку прве јутарње мокраће од $<2,5 \text{ mg/mmol}$ код мушкараца и $<3,5 \text{ mg/mmol}$ код жена ($<30 \text{ mg/g}$ креатинина), или као концентрација албумина у узорку прве јутарње мокраће која је мања од 20 mg/l . Микроалбуминурија се дефинише било као излучивање албумина путем мокраће од $30\text{--}300 \text{ mg/24 h}$ или $20\text{--}200 \text{ \mu g/min}$, било као концентрација албумина у узорку прве јутарње мокраће од $20\text{--}200 \text{ mg/l}$, или као однос албумина и креатинина у узорку прве јутарње мокраће који износи $2,5\text{--}25 \text{ mg/mmol}$ код мушкараца, односно код жена $3,5\text{--}25 \text{ mg/mmol}$ (Европа) или $30\text{--}300 \text{ mg/g}$ (САД) [12, 13, 22].

Микроглобулин је протеин плазме ниске молекулске масе (27 kD). Означава се још и као протеин

HC. У серуму се налази у више облика, и то као *HC IgA*, *HC* албумин и као слободан протеин *HC*. Слободан протеин *HC* се филтрира кроз базалну мембрану гломерула, а затим готово у потпуности реапсорбује и разграђује у епителним ћелијама проксималних тубула. Концентрација $_1$ микроглобулина у серуму почиње да се повећава када се степен гломерулске филтрације снизи испод 56 ml/min [23]. Нормална концентрација слободног протеина *HC* у серуму је 10 mg/l . Због високе стабилности и високе нормалне вредности у мокраћи ($3\text{--}10 \text{ mg/l}$) лако се одређује имунонефелометријском методом. Горња нормална граница излучивања $_1$ микроглобулина путем мокраће је $1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина (14 mg/g креатинина) [12]. Користи се као показатељ тубулске реапсорпције протеина. Код гломерулопатија, висока концентрација $_1$ микроглобулина у мокраћи указује на захваћеност тубулоинтерстицијума патолошким процесом [12, 13, 23]. Користи се и као предвиђач степена опадања јачине гломерулске филтрације [14]. Болесници код којих је излучивање $_1$ микроглобулина $3,8 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($33,5 \text{ mg/g}$ креатинина) имају већи степен опадања јачине гломерулске филтрације у односу на болеснике код којих је излучивање $_1$ микроглобулина $<3,8 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($33,5 \text{ mg/g}$ креатинина) [14].

Микроглобулин $_2$ је протеин плазме молекулске масе од 12 kD и пречника $16 \text{ \AA}$. Користи се као показатељ поремећаја тубулске функције. Нестабилност у мокраћи при ниском *pH* ограничава његову рутинску примену за процену оштећења тубулоинтерстицијума. Одређује се имунонефелометријском методом. Нормална концентрација $_2$ микроглобулина у мокраћи је $0,02 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($0,20 \text{ mg/g}$ креатинина). Нормална концентрација $_2$ микроглобулина у серуму зависи од година старости испитаника: <60 година – $0,80\text{--}2,4 \text{ mg/l}$; 60 година – $0,80\text{--}3,0 \text{ mg/l}$ [24, 25]. Однос $_2$ микроглобулина и цистатина *C* је осетљивији показатељ активности лимфопрлиферативних болести у односу на концентрацију самог $_2$ микроглобулина у серуму [24, 25]. Према стандардима Скандинавског комитета за референтне вредности (*Scandinavian Committee of Reference Values*), референтни интервал за однос $_2$ микроглобулина и цистатина *C* у серуму је $1,45\text{--}2,43$ [24, 25].

Retinol-binding protein (RBP), или протеин који везује ретинол, јесте протеин плазме мале молекулске масе (21 kD). Користи се за процену тубулске функције и степена оштећења тубулоинтерстицијума. У плазми око 90% *RBP* је везано за транстиретин, а концентрација слободног *RBP* код здравих особа износи око $5,8 \text{ mg/l}$. *RBP* се одређује имунонефелометријски и радиоимунодифузијом. Горња нормална граница *RBP* у узорку 24-часовне мокраће је $0,5 \text{ mg/l}$ ($106 \text{ \mu g/g}$ креатинина) [26, 27].

Макроглобулин $_2$ је протеин плазме велике молекулске масе (720 kD) и пречника $90 \text{ \AA}$, па се у физиолошким условима у веома малој количини филтрира кроз базалну мембрану гломерула. Стабилан је у мокраћи и одређује се имунонефелометријском методом [12, 13]. Нормална концентрација $_2$ макроглобулина у мокраћи је $1,13 \text{ mg/mmol}$ креатинина

(10 mg/g креатинина) [7, 8, 12, 13]. Повећана концентрација α_2 макроглобулина у мокраћи најчешће указује на постреналну протеинурију. У комбинацији са имуноглобулином G (IgG), користи се за разликовање реналне и постреналне хематурије [7, 8, 12, 13]. У случајевима тешког оштећења базалне мембране гломерула, које је праћено протеинуријом нефротског ранга, α_2 макроглобулин се такође може појавити у мокраћи. Због тога се α_2 макроглобулин може користити и као показатељ селективности гломерулске протеинурије [3, 9].

Имуноглобулин G (молекулска маса 150 kD , пречник молекуле $55 \text{ \AA}$) само у незнатној количини пролази кроз базалну мембрану гломерула и излучује се путем мокраће. Користи се за процену селективности протеинурије. Осим тога, у комбинацији са α_2 макроглобулином користи се за разликовање узрока хематурије. Одређује се имунотурбидиметријском методом. Нормална концентрација IgG у мокраћи је $1,13 \text{ g/mol}$ креатинина (10 mg/g креатинина) [7, 8, 12, 13]. Болесници код којих је излучивање IgG путем мокраће $12,4 \text{ mg/mmol}$ креатинина (110 mg/g креатинина) имају већи степен снижавања бубрежне функције у односу на болеснике код којих је излучивање IgG мокраћом $<12,4 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($<110 \text{ mg/g}$ креатинина) [14].

N-ацетил- β -D-глукозаминидаза је ензим смештен у лизозомима епителних ћелија проксималних тубула. Користи се код болесника са тубулоинтерстицијумским нефропатијама за разликовање акутног од хроничног обољења и као параметар за процену оштећења тубулоинтерстицијума изазваног протеинуријом [29-32]. Нормална каталитичка активност β -NAG у мокраћи износи $0,56 \text{ U/mmol}$ креатинина (5 U/g креатинина) [7, 8, 12, 13], а у акутном оштећењу тубулског система (нефротоксично дејство антибиотика аминогликозида) може бити већа од $1,7 \text{ U/mmol}$ креатинина ($>15 \text{ U/g}$ креатинина) [12, 19, 28].

Цистатин C је протеин плазме молекулске масе од 13 kD . Због мале молекулске масе, цистатин C се лако филтрира кроз базалну мембрану гломерула и више од 99% реасорбује у епителним ћелијама проксималних тубула. Користи се за процену степена гломерулске филтрације [33-35]. Између концентрације цистатина C у серуму код особа мушког и женског пола не постоји статистички значајна разлика [34]. Нормална концентрација цистатина C у серуму, коју је предложио Национални комитет за клиничколабораторијске стандарде (*National Committee for Clinical Laboratory Standards – NCCLS*), износи $0,54\text{--}1,21 \text{ mg/l}$ [34]. Цистатин C у серуму стабилан је седам дана на температури од $+20^\circ\text{C}$ до -20°C и шест месеци на температури од -80°C [34]. Одређује се имунонефелометријском методом [34]. Комбиновано мерење концентрације цистатина C у серуму и количине излучивања цистатина C путем мокраће корисно је за процену почетног смањења јачине гломерулске филтрације и оштећења проксималних тубула бубрега. Болесници са клиренсом ендогеног креатинина мањим од 30 ml/min статистички значајно излучују већу количину цистатина C путем мокраће у односу на испитанике са нормалним клиренсом ендогеног креатинина [35]. Веома ниска

концентрација цистатина C у нормалној мокраћи ($<0,3 \text{ mg/l}$) ограничава његову рутинску примену за процењивање степена тубулоинтерстицијумског оштећења [8].

Креатинин се користити као ендогени параметар за процену гломерулске функције бубрега. Концентрација креатинина у серуму повећава се када се степен јачине гломерулске филтрације смањи на приближно 60 ml/min . Између концентрације креатинина у серуму код особа мушког и женског пола постоји статистички значајна разлика. Према препорукама NCCLS, нормална концентрацију креатинина у серуму износи $57\text{--}95 \text{ \mu mol/l}$ код особа женског пола и $69\text{--}111 \text{ \mu mol/l}$ код мушкараца [34].

Дијагностичка стратегија

Протеинурија, зависно од узрока, може бити преренална, ренална и постренална. Одређивање различитих протеина мокраће омогућава разликовање типа протеинурије.

Преренална протеинурија настаје услед појачаног стварања и повећане концентрације протеина плазме ниске молекулске масе, при чему је анатомски и функционални интегритет гломерула и тубула очуван. Ако је укупно излучивање протеина $>300 \text{ mg/l}$, а збир албумина, α_1 микроглобулина и IgG $<30\%$ укупно излучених протеина, онда је у питању преренална протеинурија. Преренална протеинурија се може дефинисати и помоћу односа албумина и укупних протеина, који износи мање од 0,3 (албумин/укупни протеини $<0,3$) [12, 13].

Ренална протеинурија може бити гломерулска, тубулоинтерстицијумска и гломеруло-тубулска. Гломерулска протеинурија настаје услед оштећења базалне мембране гломерула и повећања њене пропустљивости, док је анатомски и функционални интегритет тубула очуван. Гломерулска протеинурија може бити селективна и неселективна. За раздвајање селективне од неселективне гломерулске протеинурије користи се индекс селективности (SI). Индекс селективности представља однос клиренса IgG и клиренса албумина или трансферина. Болесници са IgG селективним индексом $0,2$ имају „неселективну” протеинурију, док болесници код којих је однос мањи од $0,2$ имају „селективну” протеинурију [9, 12, 36, 37]. Однос IgG и албумина такође помаже у раздвајању „селективне” (IgG/албумин $<0,03$) од „неселективне” (IgG/албумин $>0,03$) протеинурије код болести гломерула са албуминуријом $>56,6 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($>500 \text{ mg/g}$ креатинина) [12, 13]. Индекс селективности базиран на α_2 макроглобулину ($M\text{-SI}$) је осетљивији у односу на IgG-SI у дефинисању селективности протеинурије [9]. Индекс селективности протеинурије користи се и за предвиђање степена прогресије хроничне слабости бубрега [2, 9, 36, 37]. Помоћу индекса селективности протеинурије, који је базиран на IgM (IgM-SI), боље се предвиђа степен опадања јачине гломерулске филтрације у односу на почетни степен гломерулске филтрације и степен излучивања албумина путем мокраће [2, 36]. Код болесника са високим IgM-SI

($IgM-SI$ 0,2) степен прогресије хроничне слабости бубрега износи $>5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ годишње [2].

Тубулска протеинурија настаје када је анатомски и функционални интегритет гломерула очуван, а нарушен анатомски и функционални интегритет тубулоинтерстицијума [12, 22]. Користећи албумин као гломерулски показатељ, а α_1 микроглобулин као тубулски показатељ, могуће је дефинисати јачину гломерулске и тубулске протеинурије као граничну, благу, умерену, изражену и нефротску (Табела 1) [12, 13].

ТАБЕЛА 1. Процена тежине гломерулске и тубулске протеинурије у зависности од степена излучивања албумина и микроглобулина путем мокраће (mg/mmol креатинина).

TABLE 1. Description of glomerular and tubular proteinuria according to the excretion of the marker proteins albumin and α_1 -microglobulin (mg/mmol creatinine).

Албумин Albumin	микроглобулин -microglobulin	Тежина протеинурије Description
2.3-3.4	1.6-2.3	гранична borderline
3.4-11.3	2.3-5.7	блага slight
11.3-113.1	5.7-1.3	умерена significant
113.1-339.4	>11.3	изражена distinct
>339.4		нефротска nephrotic

* модификовано према Ивандић и сар. [12, 13]

* modification after Ivandic et al. [12, 13]

Гломеруло-тубулска протеинурија настаје услед оштећења анатомског и функционалног интегритета и гломерула и тубула, што се виђа код прогресивних гломерулских болести. Колики је допринос тубулоинтерстицијума, а колики гломерула у настанку протеинурије код болесника код којих је излучивање албумина путем мокраће $>339 \text{ g/mol}$ креатинина ($>3000 \text{ mg/g}$ креатинина) може се проценити израчунавањем коригованог микроглобулина (тубулоинтерстицијумски микроглобулин) уз коришћење одговарајуће експоненцијалне једначине [12, 13, 15]:

$$\text{микроглобулин}_{\text{кориговани}} = \text{микроглобулин}_{\text{измерен}} - 4,7e^{0,00022 \times \text{албумин}}$$

Када је концентрација креатинина у серуму већа од $230 \mu\text{mol/l}$ ($>2,6 \text{ mg/dl}$), концентрација микроглобулина у мокраћи је увек повећана. Ово указује на то да интерпретација микроглобулина коришћењем формуле може да буде веома корисна при концентрацији креатинина у серуму која је мања од $230 \mu\text{mol/l}$ [12, 13, 15]. Горња граница нормалне вредности за однос албумина и креатинина је $2,5 \text{ mg/mmol}$ креатинина (20 mg/g креатинина), а за однос микроглобулин/креатинин $1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина (14 mg/g креатинина) [12, 13, 15, 18]. Уколико је коригована вредност α_1 микроглобулина унутар референтног интервала ($1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина), тубулска протеинурија код болесника са протеинуријом нефротског ранга (албумин $>339 \text{ g/mol}$ креатинина) је резултат преоптерећења тубулског система прекомерно филтрираним протеинима. На оштећење тубулоинтерстицијума код болесника са примарним гломерулопатијама и протеинуријом нефротског ранга указује коригована концентрација микроглобулина $>1,58 \text{ mg/mmol}$ креатинина ($>14 \text{ mg/g}$ креатинина) [12, 13, 15, 18].

Постренална протеинурија је последица постреналног крварења. Разликовање пререналног, реналног и постреналног узрока хематурије могуће је одређивањем различитих протеина мокраће уколико је излучивање албумина путем мокраће $>100 \text{ mg/l}$ [12, 13, 15, 18]. За дијагностиковање пререналне хематурије потребно је одредити следеће параметре: број тромбоцита, време крварења, протромбинско време (којим се испитује тзв. *extrinsic* пут коагулације) и активирано парцијално тромбoplastинско време (којим се испитује тзв. *intrinsic* механизам коагулације). Такође је потребно урадити и електрофорузу хемоглобина ($HbS>80\%$) ради процене присуства болести српастих ћелија [38, 39]. Ако је концентрација албумина у мокраћи $<100 \text{ mg/l}$, траже се еритроцити измењеног облика [12, 13]. Основне карактеристике гломерулске хематурије су: еритроцитни цилиндри, бледи еритроцити измењеног облика (75-80% од укупног броја еритроцита у мокраћи), акантоцитирија $>5\%$, средња вредност запремине еритроцита, MCV индекс еритроцита из мокраће $<72 \text{ fl}$ и однос MCV индекса еритроцита из мокраће и крви $U_{MCV}/B_{MCV}<1$ [38, 39]. Постреналну хематурију карактерише одсуство еритроцитних цилиндара и присуство еритроцита неизмењеног облика ($MCV>72 \text{ fl}$, а $U_{MCV}/B_{MCV}>1$) [38, 39]. Када је концентрација албу-

ТАБЕЛА 2. Разликовање гломерулске, интерстицијумске и постреналне хематурије коришћењем односа различитих протеина мокраће.

TABLE 2. Differentiation of glomerular, interstitial and postrenal hematuria using ratios of different marker proteins in urine.

Параметри Ratios of different marker proteins	Гломерулска Glomerular	Интерстицијумска Interstitial	Постренална Postrenal
макроглобулин/албумин -macroglobulin/albumin	0.02	0.02	>0.02
IgG /албумин IgG /albumin	0.2	>0.2	>0.2
микроглобулин/албумин -microglobulin/albumin	<1.0	1.0	<1.0

* модификовано према Ивандић и сар. [12, 13]

* modification after Ivandic et al. [12, 13]

мина у мокраћи $>100 \text{ mg/l}$, разликовање реналног и постреналног узрока хематурије базирано је на одређивању концентрације макроглобулина, IgG и α_1 микроглобулина у мокраћи. За дијагностиковање постреналне протеинурије треба испитивати однос α_2 макроглобулина и албумина, као и однос IgG и албумина. Однос макроглобулина и албумина већи од 0,02 (α_2 макроглобулин/албумин $>0,02$) и однос IgG и албумина већи од 0,2 (IgG/албумин $>0,2$) говоре за постренално оштећење. Осим тога, повећана концентрација микроглобулина (микроглобулин/албумин 1,0) указује на то да је у питању интерстицијумски узрок хематурије. Ренални узрок хематурије (гломерулска, интерстицијумска) карактерише се односом макроглобулина и албумина који је 0,02. У случају постреналне хематурије, однос макроглобулина и албумина је $>0,02$, а однос IgG и албумина $>0,2$ (Табела 2) [12, 13, 18].

ЗАКЉУЧАК

Протеинурија има важну улогу у прогресији хроничне слабости бубрега. Већи степен протеинурије доводи до бржег опадања јачине гломерулске филтрације. Протеинурија доводи и до поремећаја концентрационе способности бубрега [40]. Правовремена дијагностика протеинурије, утврђивање типа протеинурије и смањење степена протеинурије спречавају прогресију хроничне слабости бубрега.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tisher CC, Madsen MK. Anatomy of the Kidney. In: Brenner BM (Ed). The kidney. Saunders, Philadelphia, 1996; 3-62.
2. Bacoush O, Torffvit O, Ripp B, et al. High proteinuria selectivity index based upon IgM is a strong predictor of poor renal survival in glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(7):1357-63.
3. Tencer J, Frick IM, Oquist BW, et al. Size-selectivity of the glomerular barrier to high molecular weight proteins: upper size limitations of shunt pathways. *Kidney Int* 1998; 53(3):709-15.
4. Tencer J, Thysell H, Grubb A. Analysis of proteinuria: reference limitis for urine excretion of albumin, protein HC, imunoglobulin G, kappa- and lambda-immunoreactivity, orosomucoid and alfa 1 - antitrypsin. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56(8):691-700.
5. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of Progressive Nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339(20):1448-56.
6. Abbate M, Remuzzi G. Novel Mechanism(s) Implicated in Tubular Albumin Reabsorption and Handling. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(1): 196-204.
7. Hofmann W, Rossmuller B, Guder WG, et al. A new strategy for characterizing proteinuria and haematuria from a single pattern of defined proteins in urine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30(10):707-12.
8. Guder GW, Hofmann W. New strategies in screening urine for exclusion and differentiation of renal diseases by analyzing individual proteins. *Jugoslav Med Biochem* 1997; 16(2):69-75.
9. Tencer J, Torffvit O, Thysell H, et al. Proteinuria selectivity index based upon α_2 -macroglobulin or IgM is superior to the IgG based index in differentiating glomerular diseases. *Kidney Int* 1998; 54(6):2098-105.
10. Oikawa T, Fogo A. Mechanisms and significance of proteinuria. *Nephrology* 1995; 1(2):95-103.
11. Schurek HJ, Neumann KH, Flohr H, et al. The physiological and patophysiological basis of glomerular permeability for plasma proteins and erythrocytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30(10):627-33.
12. Ivandic M, Hofmann W, Guder GW. Development and evaluation of a urine protein expert system. *Clin Chem* 1996; 42(8):1214-22.
13. Ivandic M, Hofmann W, Guder WG. Eine Akzeptanzstudie zur Befundinterpretation in der labormedizinischen Spezialdiagnostik am Beispiel der urine protein differentiation. *Klinische Chemie, Mitteilungen* 1996; 27(6):159-65.
14. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary Excretion of IgG and α_1 -mikroglobulin Predicts Clinical Course Better Than Extent of Proteinuria in Membranous Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(2):240-8.
15. Hofmann W, Edel H, Guder GW. A mathematical eqvation to differentiate overload proteinuria from tubulo-interstitial involvement in glomerular diseases. *Clin Nephrol* 1995; 44(1):28-31.
16. Petrović D, Obrenović R, Majkić-Singh N, Poskurica M, Stojimirović B. Klinički značaj proteinurije u dijagnostikovanju oboljenja bubreaga. *Jugoslav Med Biochem* 2002; 21(3):291-5.
17. Hofmann W, Guder WG. A Diagnostic Programme for Quantitative Analysis of Proteinuria. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27(9): 589-600.
18. Guder WG, Ivandic M, Hofmann W. Physiopathology of proteinuria and laboratory diagnostic strategy based on single protein analysis. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(12):929-33.
19. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, et al. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patient without diabetes. *Br Med J* 1998; 316(7130):504-9.
20. Chitalia VC, Kothari J, Wells EJ, et al. Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio. *Clin Nephrol* 2001; 55(6):436-47.
21. Remuzzi G. Nephropathic nature of proteinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 8(6):655-63.
22. Jensen SJ, Clausen P, Borh-Johnsen K, et al. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(Suppl 2):6-9.
23. Honkanen E, Pettersson T, Teppo AM. Urinary α_1 and α_2 -mikroglobulin in light chain proteinuria. *Clin Nephrol* 1995; 44(1):22-7.
24. Norlund L, Fex G, Lanke J, et al. Reference interval for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers: serum cystatin C and serum α_1 -mikroglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:463-70.
25. Miyata T, Jadoul M, Kurokawa K, et al. α_1 -Microglobulin in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(9):1723-35.
26. Lilić D. Ocena imunonefelometrijske metode za određivanje RBP u urinu. Specijalistički rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1996.
27. Bernard A, Moreau D, Lauwerys R. Comparision of retinol-binding protein and α_1 -mikroglobulin determination in urine for the early detection of tubular proteinuria. *Clin Chim Acta* 1982; 126(1):1-7.
28. Price RG. The role of NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 1992; 38(Suppl 1):14-9.
29. Petrović D. Uticaj proteinurije na tubulsku funkciju bubreaga. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 2000.
30. Obrenović R, Petrović D, Stojimirović B, i ost. Uticaj proteinurije na katalitičku aktivnost α_1 -NAG-a. *Jugoslav Med Biochem* 2000; 19(3):242.
31. Michael GC, Rustom R, Bone JM, et al. Origin and significance of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in renal patients with proteinuria. *Clin Chim Acta* 1996; 255(2):133-44.
32. Obrenović R, Petrović D, Majkić-Singh N, Poskurica M, Stojimirović B. Značaj mokraćnih enzima u dijagnostikovanju oštećenja tubula izazvanog proteinurijom. *Jugoslav Med Biochem* 2002; 21(3): 287-90.
33. Obrenović R, Jakšić E, Beatović S, Petrović D, Stojimirović B, Majkić-Singh N. Cistatin C kao novi marker za procenu jačine glomerulske filtracije. *Jugoslav Med Biochem*, 2002; 21(2):147-8.
34. Erlandsen JE, Randers E, Kristensen HJ. Reference intervals for serum cystatin C and serum creatinine in adults. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(6):393-7.
35. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired function. *Clin Nephrol* 2000; 54(3):203-9.
36. Tencer J, Bakoush O, Torffvit O. Diagnostic and prognostic significance of proteinuria selectivity index in glomerular diseases. *Clin Chim Acta* 2000; 297(1-2):73-83.

37. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58(4):1732-41.
38. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, et al. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron* 1993; 64(1):32-6.
39. Fogazzi GB, Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996; 72(2):125-34.
40. Petrović D, Obrenović R, Poskurica M, Stojimirović B. Procena koncentracije sposobnosti bubrega kod bolesnika sa proteinurijom. *Med Pregl* 2002; 55(3-4):129-34.

PROTEINURIA: THE DIAGNOSTIC STRATEGY BASED ON URINE PROTEINS DIFFERENTIATION

Biljana STOJIMIROVIĆ¹, Dejan PETROVIĆ²

1. Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;
2. Clinic of Urology and Nephrology, Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac

ABSTRACT

Basal glomerular membrane represents mechanical and electrical barrier for passing of the plasma proteins. Mechanical barrier is composed of cylindrical pores and filtration fissure, and negative layer charge in exterior and interior side of basal glomerular membrane, made of heparan sulphate and sialoglicoproteine, provides certain electrical barrier. Diagnostic strategy based on different serum and urine proteins enables the differentiation of various types of proteinuria. Depending on etiology of proteinuria it can be prerenal, renal and postrenal. By analyzing albumin, α_1 -microglobulin, immunoglobulin G and α_2 -macroglobulin, together with total protein in urine, it is possible to detect and differentiate causes of prerenal, renal (glomerular, tubular, glomerulo-tubular) and postrenal

proteinuria. The adequate and early differentiation of proteinuria type is of an immense diagnostic and therapeutic importance.

Key words: proteinuria, α_1 -microglobulin, albumin, immunoglobulin G, α_2 -macroglobulin, cystatine C, diagnostic strategy.

Biljana STOJIMIROVIĆ
 Institut za urologiju i nefrologiju
 Klinički centar Srbije
 Pasterova 2, 11000 Beograd
 Tel: 011 686 740
 E-mail: bisto@ptt.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 15. 4. 2003. године.

ПРОФЕСОРИ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ – ОД ОСНИВАЊА ДО ПЕДЕСЕТИХ ГОДИНА XX ВЕКА –

Приредио Милорад Савићевић, издавач: Медицински факултет у Београду, 2003; 434 стр., 201 фотографија

У јануару 2004. године у Свечаној сали Деканата Медицинског факултета у Београду, декан и група аутора представили су стручној јавности ову обимну и за познавање историје факултета веома значајну књигу. Рад на прикупљању материјала и писању започео је још 1996. године, када је образован уређивачки одбор од петнаест некадашњих студената медицине окупљених ради обележавања педесетогодишњице уписа на факултет. Зачетник идеје израде књиге о учитељима бројних генерација будућих лекара био је њен потоњи главни уредник и приређивач проф. др Милорад Савићевић, који је уложио највише труда у трагању за подацима, писању, уређивању и настојањима да књига буде публикована. После седам година рада појавила се студиозна, богато документована и технички допадљиво обликована публикација. Нажалост, непосредно пре њеног објављивања Савићевић је изненада преминуо.

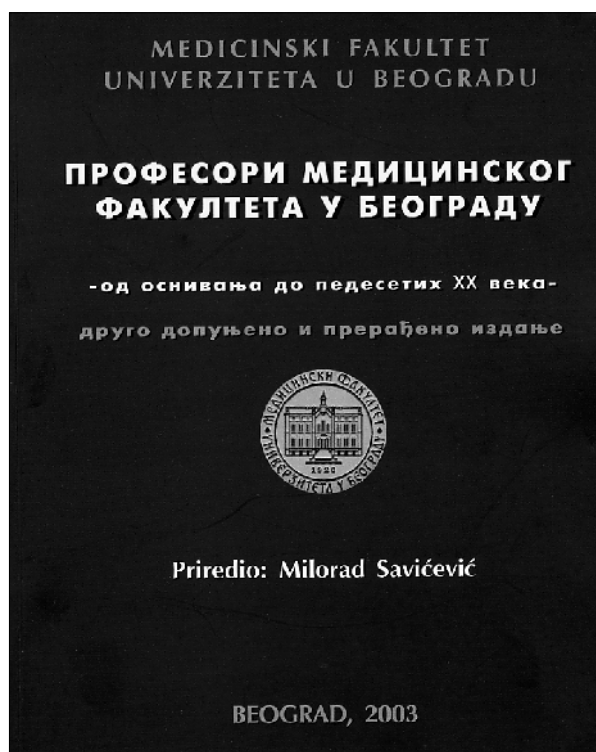
У првом делу књиге, на 131 страници, речју и фотографијама приказан је историјат оснивања Медицинског факултета у Београду са описом настанка и развоја појединих института и клиника.

Други, најобимнији део, садржи животописе наставника, а обилује и пробраним анегдотама, као и сећањима на особине по којима су поједини професори остали посебно упамћени. Представљено је 118 биографија наставника који су деловали у разним периодима на факултету, почев од његовог оснивања па до средине прошлог века.

У трећем делу је дат сажет приказ стања здравствене службе у Србији у 19. веку и почетком 20. века.

Медицински факултет у Београду је основан 1920. године, а знатан део његових првих наставника су као ђаци или студенти прошли кроз балканске ратове и Први светски рат, да би након тога завршили средњу школу или медицинске студије у Монпељеу, Нансију, Паризу, Стразбуру, Бордоу, Бечу, Грацу, Лозани, Прагу и на другим универзитетима са вишевековном традицијом у едукацији лекара. То им је омогућило да темељно овладају медицинским знањима и упознају педагошко умеће на примеру својих учитеља, а вишегодишњи боравак у поменутим срединама допринео је стицању манира светских људи, као и сигурности која је импоновала околини. Све то им је касније међу студентима обезбедило завидан ауторитет и поштовање.

Међу биографијама су имена тридесет дописних и редовних чланова Српске академије наука (од којих су неки и чланови страних академија), шест носилаца Легије части, више лауреата награда за животно дело и других високих домаћих и страних одликовања.



Књига се појавила после вишегодишњег прикупљања материјала у годишњицама факултета, архивама деканата, клиника и института, некролозима, у породичној документацији, матичним и књигама сахрањених на Новом гробљу у Београду. Околност да је највећи број наставника из датог периода рођен још у претпрошлом веку, од којих неки без потомака, рођака или ближих познаника, отежала је понегде прибављање чак и основних биографских података. Треба такође имати у виду да је књига писана у већ поодмаклим годинама некадашњих студената, у то време већ пензионисаних лекара, већином професора Медицинског факултета и Војномедицинске академије.

Иако је у изради књиге учествовало 60 аутора различитих осећања и литерарних потенцијала, написани текстови су лако читљиви, занимљиви и убедљиви у приближавању читаоцу личности некадашњих наставника Медицинског факултета у Београду.

Стеван ЛИТВИЊЕНКО

* Рукопис је достављен Уредништву 23. 4. 2004. године.

О СТРУЧНОМ И ЕТИЧКОМ ПРОФИЛУ ЛИЧНОСТИ ИЗУЗЕТНОГ ЛЕКАРА, ХУМАНИСТЕ И ПЕДАГОГА, ПРОФЕСОРА ДР НИКА МИЉАНИЋА

Александар ЛЕШИЋ¹, Савета ДРАГАНИЋ-ГАЈИЋ², Марко БУМБАШИРЕВИЋ¹

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

2. Институт за ментално здравље, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Доктор Нико Миљанић (1882-1956), анатом и хирург, редовни професор Медицинског факултета у Београду, руководио је наставом анатомије од 1920. до 1934. године, а потом предавао хируршку пропедевтику од 1935. до 1947. Због своје принципијелности и етичког схватања позива универзитетског професора које је испољио као члан комисије за избор наставника Медицинског факултета, бива уклоњен са факултета 1954. године. Аутор је првих уџбеника из анатомије и монографије асепса код нас, као и низа научних чланака из анатомије и хирургије у страним и домаћим часописима. Као француски ђак био је председник Удружења француских ђака и оснивач двојезичног, српско-француског часописа „Анали медицине и хирургије“ (1927-1934). Године 1930. са краљем Александром Првим открива Споменик захвалности Француској на Калемегдану. Учествовао је у првом и другом балканском и Првом и Другом светском рату. Био је члан Француске хируршке академије и носилац француског ордена Легије части.

Кључне речи: Нико П. Миљанић, анатомија, хирургија.

„Велики и мудри људи у свим временима и код зрелих народа служе као путокази и примјери за углед својим савременицима и генерацијама које долазе после њих. У временима, тешким и ненормалним временима, какво је ово наше, и човјек као индивидуа, и нација и земља као колективитет траже ослонац и одговоре у дјелима својих великих синова из прошлости.” [1]

Личност и животни пут проф. др Ника Миљанића показују како човек од струке и науке приступа одговорно и предано обављању лекарског позива, а како у тешким временима може да чува и брани његову етику, сопствене моралне принципе и интегритет и достојанство своје личности.

Др Нико Миљанић је рођен 1882. године на Цетињу. Ников отац др Петар Миљанић био је чувени лекар, оснивач медицинске службе у Црној Гори и управник болнице „Данило Г” на Цетињу [2]. Први разред основне школе Нико Миљанић завршава на Цетињу, а затим са мајком и братом одлази у Женеу. Гимназију завршава у Лозани. Медицински факултет уписује у Паризу, али школовање прекида четири пута да би учествовао у првом и другом балканском рату и у Првом светском рату као добровољац. Запажа га краљ Никола и враћа на студије медицине у Париз, где је дипломирао 1918. године. Каснијих година ради као хирург на клиници код др А. Госеа у Паризу као ђак чувених професора Николаса и Роувијера [3-5]. Године 1920. одбранио је докторску дисертацију под насловом „О пилоросфинктеректомији у улкусном синдрому желуца и дуоденума” [6].

Године 1920, у време оснивања Медицинског факултета у Београду, на позив проф. др Војислава Субботића долази у Београд и бива изабран за хонорарног професора дескриптивне и топографске анатомије. Приступно предавање из анатомије, које је уједно било и прво предавање одржано на новооснованом Медицинском факултету, одржао је у све-

чаној сали Ректората 9. децембра 1920. пред 286 студената медицине. Тај датум ће се касније славити као Дан школе, Дан Медицинског факултета у Београду [7].

У периоду од 1920. до 1934. године проф. Миљанић руководи наставом из системске и топографске анатомије (Слика 1).



СЛИКА 1. Портрет проф. др Ника Миљанића, 1930.

FIGURE 1. Portrait of Prof. Dr. Niko Miljanic, 1930.

По узору на Анатомски институт у Паризу (*L'Ecole Clamart*), зида се према замисли проф. Миљанића данашња зграда Анатомског института, која је завршена 1928. године. Проф. Миљанић је 1920. из Француске донео човечји скелет, на коме су се обављале вежбе из остеологије, а већ 1921. године практична настава се изводи на лешевима. Проф. Миљанић је инсистирао на томе да сваки студент препарира – дисецира сваки регион човечјег тела, после чега би се полагао колоквијум, а тек онда би се стицало право на усмени испит. Код проф. Миљанића испит су положила 1.032 студента, од којих је 65 студената добило оцену 10. На његовим предавањима су коришћене велике табле са цртежима академског сликара Франца, који је на позив проф. Миљанића дошао из Париза у Београд [8]. Ови цртежи приказују увећане делове човечјег тела, органе и кости и дан-данас се налазе на зидовима сала за дисекцију и вежбаоница Анатомског института [8]. Проф. Миљанић је у наставу улагао огроман ентузијазам, предано схватајући свој позив наставника Медицинског факултета. Овај омањи човек, тихог гласа, благе нарави и велике ерудиције, био је омиљен међу студентима, који су га сматрали изузетним предавачем (Слика 2).

У том периоду проф. Миљанић објављује прве анатомске уџбенике код нас, као и стручне радове и монографију „Асепса” [9-11].

Током двадесетих година као хонорарни асистенти на Катедри за анатомију раде и уз помоћ проф. Миљанића уче лекари Ђорђе Живановић, Борислав – Бота Поповић и Станислав Букуров, као и многи други, касније познати хирурзи и наставници Медицинског факултета у Београду. Године 1928. у Анатомски институт долази др Радојевић, а 1930. др Шљивић, који касније постају професори анатомије [8].

Проф. Миљанић је велики значај придавао клиничкој анатомији и по узору на француску школу оснива Клинику за примењену анатомију (у згради данашње Неуролошке клинике и Клинике за максилатофацијалну хирургију), у којој изводи низ хируршких интервенција у присуству студената. Студенти су на тај начин могли да схвате примену анатомских знања у хирургији. Године 1932. анатомија је подељена на дескриптивну, коју је предавао доцент Шљивић, и примењену, коју је предавао проф. Миљанић. Године 1934, одлуком Администрације, Универзи-



СЛИКА 2. Професор Миљанић у свом кабинету.
FIGURE 2. Professor Miljanic in his office.

тетска клиника за примењену анатомију (са сто постела) престала је с радом. Исте године, после смрти генерала проф. Михајла Петровића, проф. Миљанић постаје професор хируршке пропедевтике и професор хирургије [12].

Проф. Миљанић је, међутим, наставио да студенте подучава примењеној анатомији и хирургији и у приватној клиници „Св. Василије Острошки” у Београду, коју је основао властитим средствима 1932. године и која се некад налазила у Пашићевој, а данас у Нушићевој улици бр. 21 [8]. На овој клиници у вечерњим сатима тадашњи студенти медицине (Бајец, Будисављевић, Бумбаширевић, Рувидић и други) асистирају проф. Миљанићу приликом операција, у почетку као други, затим као први асистенти, да би на крају и сами урадили понеку операцију (професор интерне медицине Рувидић, тадашњи студент, наводи да је са проф. Миљанићем урадио две апендектомије) [13]. Тако је проф. Миљанић пружио студентима привилегију да макар и за једно вече буду лекари хирурзи у доба када су били само студенти. Неки од његових студената развили су се у врсне хирурге, што и представља право мерило за успех једног професора. На тај начин проф. Миљанић је остао у сталном контакту са хирургијом (Слика 3).

Медикохируршка клиника проф. Миљанића „Св. Василије Острошки”, иако приватна клиника, помагала је и прихватала на бесплатно лечење сиромашне студенате, али и сиромашне болеснике из свих крајева наше земље. Од 1932. до 1934. године звала се Српско-француска болница, као израз сталне тежње проф. Миљанића да одржи стручну везу са Француском. У том циљу проф. Миљанић је основао и двојезични српско-француски часопис „Анали медицине и хирургије” у сарадњи са француским хирургом А. Бержереом. Часопис је излазио у периоду 1927-1934. године. Као представник франкофона, оснива Удружење француских ђака, чији је био председник. Године 1930. припала му је част да заједно са краљем Александром I Карађорђевићем открије Споменик за хвалности Француској на Калемегдану, дело вајара Ивана Мештровића [14]. Велики број његових радова штампан је у француским стручним часописима [15-23], а такође је активно сарађивао са Уредништвом „Српског архива” [24-26].



СЛИКА 3. Професор Миљанић седи поред болесничке постеље након успешно изведене операције.
FIGURE 3. Professor Miljanic sitting close to bed of operated patient.

По избијању рата 1941. године проф. Миљанић бива постављен за управника хируршке болнице Врховне команде Југословенске краљевске војске у Врњачкој Бањи. По капитулацији Краљевине Југославије, склањајући се од Гестапоа, одлази да ради у Рисанску болницу, за чије довршавање је дао сопствена средства. У тој болници су скривани од прогона проф. Васа Чубриловић, мађарски новинар Фишер и Фјодор Махин [5]. Када су у Рисанску болницу ушли Италијани и чувени фашиста хирург др Ричи, проф. Миљанић одлази прво у Пераст, а потом у Бањане, где помаже народ, организује медицинску службу и спречава тзв. лева скретања и непотребно страдање народа [1]. Као човек од угледа, иако политички неангажован, постаје председник Антифашистичке скупштине народног ослобођења Црне Горе (АСНОЦГ). О проф. Миљанићу најбоље говори и текст из поздравне речи приликом избора за председника АСНОЦГ у коме каже: „Никад у животу нисам прихватао положај који има политичку одговорност јер сам увек био посвећен својој струци. У име нашег старог Београда исказујем највећу захвалност онима који данас сматрају да на чело овог тијела треба поставити једног професора Београдског универзитета.” [5]. У звању председника АСНО, проф. Миљанић је покушавао да спречи извршење „револуционарне правде”, која је често стизала потпуно невинне људе. Међутим, основна делатност проф. Миљанића је и даље остала медицина и од 17 седница АСНО (чији је био председник) присуствовао је на свега две. Већ 1945. године тражи да га реше те дужности да би се у потпуности посветио медицини. Године 1944. у Никшићу отвара болницу, где ради са швајцарским хирургом Гвидом Пидерманом [4].

Др Миљанић је поседовао одређене принципе карактеристичне за грађанско друштво, био је религиозан, савестан и предан своме послу. Међутим, револуционарна власт у врло ризичној ситуацији – када је гарантовао за пријатеља Петра Пламенца, у чију невиност је био сигуран – игнорише његов став. Нажалост, Петар Пламенац бива ликвидира 1945. године. После тог догађаја проф. Миљанић се враћа у својству професора на Медицински факултет у Београду. Две године касније факултетска управа га суспендује јер није хтео да изврши налог и потпише реферат у коме је био предложен кандидат на основу политичке подобности, а дисквалификован кандидат који је у стручном погледу имао предност [12]. Тако је тај, иначе тихи и благи човек, показао и том приликом безрезервну одлучност, иступајући у одбрану етике, лекарског позива и звања универзитетског професора.

Како му је било онемогућено да ради на Анатомском институту, проф. Миљанић, као и многи други угледни грађански лекари тога времена, одлази да ради по болницама у унутрашњости. Његов усвојени син, наш познати шахиста Светозар Глигорић, био је сведок његових даноноћних путовања по засеонима и лекарских интервенција под светлошћу петролејских лампи. Син проф. Миљанића Милош, студент медицине, такође је био уклоњен са факултета.

Године 1954. проф. др Ника Миљанића привремено пензионишу, али он одбија националну пензију и наставља да ради по унутрашњости. Отвара болницу у Вељанима, држи курсеве за здравствено просвећивање и наставља да се сналази и злопати као и други професори Медицинског факултета (проф. Александар Костић, проф. Милан Фотић, проф. Барјактаревић и други), којима је „по сили закона” престао рад на Медицинском факултету. Организује курсеве, чиме оспособљава и унапређује здравствено васпитање младих. Године 1957, у жељи да прати токове светске медицине, пише рад под називом „Лична искуства у лијечењу малигних обољења” и одлази на конгрес хирурга у Мексико. На самом конгресу умире 21. октобра 1957. године [27, 28].

Животни мото проф. др Ника Миљанића садржан је у посвети која се налази на почетку његове докторске тезе: „Успомени мога оца др Петра Миљанића, хирурга цетињске болнице и шефа Здравствене службе Црне Горе. Трудићу се да живим његовим животом пуним рада, доброте, оданости и љубави према својима, својој земљи и науци”. Овај завет је проф. др Нико Миљанић испунио у потпуности.

Иако живот и рад проф. др Ника Миљанића нису крунисала наша висока домаћа одличја, у Француској је изабран за члана Француске хируршке академије и постао витез француског ордена Легије части [28].

ЛИТЕРАТУРА

1. Nikčević S. Stogodišnjica rođenja prof. dr Nika Miljanića (1892-1957) i sto četrdeset godina od rođenja dr Petra Miljanića (1852-1997), Medicinski zapisi 1993; 46(42):99-100.
2. Miljanić N. U: Mala enciklopedija Prosvete, Beograd 1978; 562.
3. Mitrović M. In memoriam. Prof. dr Niko Miljanić. Srp Arh Celok Lek 1958; 7-8:926-8.
4. Vuković D. Riječ na svečanoj akademiji povodom obilježavanja 100 godina od rođenja prof. dr Nika Miljanića (1892-1957). Medicinski zapisi 1993; 46(42):107-10.
5. Blagojević O. Crtice o životu i liku doktora Nika Miljanića. Crnogorski medicinski velikani Miljanići – Petar, Niko, Miloš. Društvo Ljekara Crne Gore, 2003; 91-102.
6. Mitrović M. Doprinos dr Nika Miljanića predmetu hirurgija. Crnogorski medicinski velikani Miljanići – Petar, Niko, Miloš. Društvo Ljekara Crne Gore, 2003; 65-7.
7. Kanjuh V. O dr Niku Miljaniću kao jednom od prvih profesora Medicinskog fakulteta u Beogradu. Crnogorski medicinski velikani Miljanići – Petar, Niko, Miloš. Društvo Ljekara Crne Gore, 2003; 57-9.
8. Draganić V. Doprinos dr Nika Miljanića predmetu anatomija. Crnogorski medicinski velikani Miljanići – Petar, Niko, Miloš. Društvo Ljekara Crne Gore, 2003; 62-4.
9. Miljanić N. Deskriptivna i topografska anatomija. Grudni koš. Beograd, Udruženje jugoslovenskih medicinar, 1932. i 1946. (II izdanje) u saradnji sa dr Brankom M. Šljivićem.
10. Miljanić N. Deskriptivna i topografska anatomija. Ruka. Beograd, Udruženje jugoslovenskih medicinar, 1932. i 1946. (II izdanje) u saradnji sa dr Borislavom Popovićem.
11. Miljanić N. Asepsa (sa četiri priloga). Beograd, Medicinska knjiga, 1952.
12. Đorđević S. Sinteza života prof. dr Nika Miljanića. Crnogorski medicinski velikani Miljanići – Petar, Niko, Miloš. Društvo Ljekara Crne Gore, 2003; 75-80.
13. Ruvidić R. Sećanje jednog studenta hirurgije. Crnogorski medicinski velikani Miljanići – Petar, Niko, Miloš. Društvo Ljekara Crne Gore, 2003; 70-1.
14. Bumbaširević Ž. Prof. dr Niko Miljanić u saradnji naše zemlje i Francuske. Crnogorski medicinski velikani Miljanići – Petar, Niko, Miloš. Društvo Ljekara Crne Gore, 2003, 72-4.

15. Miljanic N. Da la Pyloro-sphincterectomie dans les syndromes ulceux de l'estomac et du duodenum. Librairie Arnette. Paris, 1920.
16. Miljanic N. Note sur un cas de muscle soleaire surnumeraire. Bulletins et Memoires de la Societe anatomique de Paris, 6 serie, 94eme annee, tome XXI, mars 1924; 234-6.
17. Miljanic N. Note sur deux anomalies de naissance de l'artere vertebrale gauche. Bulletins et Memoires de la Societe anatomique de Paris, 6 serie, 94eme annee, tome XXI, mars 1924; 228-30.
18. Miljanic N. Note sur un cas de tronc coeliaque intra-pancreatique et de trajet intra-pancreatique des ses branches. Bulletins et Memoires de la Societe anatomique de Paris, 6 serie, 94eme annee, tome XXI, mars 1924; 244-7.
19. Miljanic N. Note sur une anomalie d'origine des gros troncs nes de la vrosse de l'aorte accompagnee d'une anomalie de trajet du nerf recurrent droit. Bulletins et Memoires de la Societe anatomique de Paris, 6 serie, 94eme annee, tome XXI, mars 1924; 230-3.
20. Miljanic N. Variation de la morphologie et de l'innervation des muscles de l'epaule et du bassin chez les Serbes. (Etude basee sur 200 cas.) (En collab. De B.Chlyvitch.) Comptes-rendus de l'association des Anatomistes, Liege, 1926; 396-402.
21. Miljanic N. Variation de la morphologie des muscles de l'epaule chez ls Serbs (Etude basee sur 200 cas.) Comptes-rendus de l'association des Anatomistes, Liege, 1926; 385-35.
22. Miljanic N. Hysteretomie considerations sur les myomes malins de l'uterus. (En collab. De Peyron et Surmont.) Ann de Med et de Chir 1927.
23. Miljanic N. Volumineux kyste de mesentere. Resection intestinale larae. Guerison. Bulletins et Memoires de la Societe nationale de Chirurgie, 25. octobre 1933. 2eme volume de 1933; 28:1269-71.
24. Miljanić N. Nekoliko opažanja o epidermo-dermalnim kalemljenjima (u saradnji sa V. Đurovićem). Spomenica prof. Đorđa Jovanovića. Srp Arh Celok Lek 1932; 34(5-6):427-36.
25. Miljanić N. Pristupno predavanje iz hirurške propedeutike. Srp Arh Celok Lek 1935; 2:106-12.
26. Miljanić N. O kliničkim formama i terapiji perforacije raka želuca. Srp Arh Celok Lek 1935; 36(1):3-22.
27. Čolović R. Prof. dr Niko Miljanić. U: Hronika hirurgije u Srbiji. Prosveta 2002; 575-7.
28. Savićević M. Niko Miljanić. U: Profesori Medicinskog fakulteta u Beogradu od osnivanja do pedesetih godina XX veka (drugo dopunjeno izdanje), Beograd, 2003; 298-9.

ABOUT THE PROFESSIONAL AND ETHICAL PROFILE OF AN EXTRAORDINARY PHISICIAN, HUMANIST AND PEDAGOGUE, PROFESSOR NIKO MILJANIC

Aleksandar LESIĆ¹, Saveta DRAGANIC-GAJIĆ², Marko BUMBASIREVIĆ¹

1. Institute for Orthopaedic Surgery, University School of Medicine, Belgrade; 2. Institute for Mental Health, Belgrade

ABSTRACT

Dr. Niko Miljanic anatomist and surgeon, ordinary professor of the Medical Faculty in Belgrade, had been managing there the anatomy teaching during the period 1920-1934, then held lectures on surgery propedeutics since 1935 till 1947, when being a principled person with the moral sense for the profession and his task as an university professor, after his action as a member of the committee for Election of the Medical Faculty Teachers, he was releived in 1954 year from the faculty. Professor Miljanic was the author of our first textbooks of anatomy, a monography on asepsis as well as a lot of scientific articles on anatomy and surgery in different journals at home and abroad. As a French ex-pupil he was elected president of the French ex-pupils Association and the founder of the bilingual Serbian-French journal „Anali medicine i hirurgije“ („Anals of Medicine and Surgery“), published 1927-1934. In 1930, together with the King

Alexander I, he uncover in Belgrade Kalemegdan Park the Monument of the Gratitude to France. He fought in both Balcanic and both World wars. Professor Miljanic was a member of the French Academy of Surgeons and was decorated with the order of the Legionn of Honour.

Key words: Niko Miljanic, anatomy, surgery.

Aleksandar LEŠIĆ
Hadži-Milentijeva 8, 11000 Beograd
Tel: 011 455 120
Faks: 011 436 388
E-mail: alelesic@eunet.yu

ОДЕЉЕЊЕ ЗА ХЕМОДИЈАЛИЗУ У КОСОВСКОЈ МИТРОВИЦИ

„Састипрадавајћи је људско и равнобожно”

Јануара 2003, четири године после завршетка рата, посетио сам Косовску Митровицу, град на Косову, области која је, сагласно Резолуцији Савета безбедности 1244, и даље српска покрајина.

Циљ моје посете био је обилазак болнице и Центра за хемодијализу, као и два преостала нефролога – др Душанку Ристић и др Слободана Миленковића. Они су, захваљујући јакој вољи и љубави према болесницима, остали у Косовској Митровици, где у Центру за хемодијализу лече болесне Србе, Албанце и остале народе. Уручио сам им почасну плакету у име *ISN/COMGAN* (председник *J. Dirks*), организације *Joint Action Nephrology for Eastern Europe (ISN, ERA – EDTA)* (председник *E. Ritz*), Медицинског факултета Универзитета у Београду (проф. др Љ. Ђукановић) и организације *BANTAO (Balcan Cities Association for Nephrology, Dialysis Transplantation and Artificial Organs)*. На тај начин одато је признање свим лекарима, болничарима и особљу који су у врло тешким условима живљења и јадним условима рада остали тамо, пружајући све од себе. Они нису отишли као 200.000 других Срба избеглица у северну Србију, не само зато што за њих ни тамо, осим безбедности, судбина не би била боља, већ зато што су као лекари остали на своје послу, у болници, уз своје болеснике.

Град Косовска Митровица подељен је мостом на северни и јужни део. У северном делу, у једној малој енклави, затворени су Срби, а у јужном делу живе Албанци. Болесни Албанци лече се у болници која се налази у северном делу града и осећају се безбедни. Малобројни Срби – свега неколико породица које су остале у јужном делу – затворени су у својим кућама, а своју децу шаљу у школу у пратњи војних транспортера Кфора (НАТО снаге за Косово, углавном Американци, у Митровици Французи).

Из престонице Приштине Срби су избегли. Од 30.000 остало их је само 200! Медицински факултет је затворен, али болница и Одељење за хемодијализу и даље раде, потпуно опремљени новим апаратима, које су као поклон добили од разних међународних организација. Ниједног Србина, међутим, не лече тамо, нити неко од њих сме тамо да оде, јер неће бити примљен, а ни безбедан. За разлику од приштинског центра, Центар за хемодијализу у Косовској Митровици (у српском делу) има свега 10 апарата за хемодијализу (*Gambro* и *Fresenius*), који су врло стари и умногоме превазишли предвиђен број сати функционисања. Резервни делови за ове старе апарате не постоје, јер се више не производе, а могу се вршити само ситне импровизоване поправке. Систем за пречишћавање воде је такође веома стар, зрео за музеј, без велике могућности контроле. О хуманом рекомбинантном еритропоетину (*rhEPO*) нема ни говора: ниједан болесник га не добија. Наравно, то би био изузетан луксуз, ако се зна да и у Београду *rhEPO* добијају готово само они болесници који могу сами да га купе.

После бомбардовања Србије и Косова, злоћудне и крвне болести постале су и до 220 пута бројније, као и побачају, рађање деце мале тежине, мождани удари, што се може видети из статистичких извештаја једине српске болнице у Косовској Митровици. Слична ситуација је вероватно и у албанским болницама у Покрајини.

У области Грачанице, у српској енклави око манастира Грачаница, који је драгуљ архитектуре, историје и фрескописа с почетка 14. века, нефролог и одличан познавалац историје нефрологије др Гордана Шубарић лечи болеснике у терминалној фази хроничне бубрежне инсуфицијенције перитонеумском дијализом (*CAPD*), у јадним условима хигијене у њиховим кућама. Превоз ових болесника до болнице у Косовској Митровици, која је удаљена 60 километара, опасан је по живот и захтева пратњу Кфора, уз чију заштиту је протекла и моја посета. Докторка Шубарић жели и могла би да води Центар за хемодијализу, али за то нема средстава, јер Влада Републике Србије није у стању да покрије чак ни потребе самог Београда.

Све ово је неприхватљиво за крај који је у срцу Европе. Напомињем да се све ово догодило у области где су народи живели заједно, где културе коегзистирају, ма колике да су разлике које међу њима постоје. Као последица безумља једног диктатора, бомбардовања те области и свега што се десило, страшна мржња раздвојила је народе, раније суседе и пријатеље.

Ми који припадамо лекарској заједници, нефролози, не можемо да схватимо политичаре, нити да пратимо све игре историје. Ми, као деца Хипократа, не делимо болеснике на беле, црвене и црне, сиромашне и богате, Србе, Албанце или Роме. За нас су сви они створења равнобожна, као што је равнобожан и лекар. Та створења, међутим, имају свој удео у неизбежном људском болу и болести; она имају и право на ублажење бола и на лечење. Треба да постоје једнаки услови за све болеснике Косова и Метохије, као што је било пре овога рата.

Одајемо почаст лекарима Косова који чине част свима нама, као права деца Хипократа и Бога, као истински људи.

Ми лекари верујемо у један други свет – у свет мира, пријатељства, братства, развоја и прогреса. Зато, где год видимо супротно, желимо да то схватимо и да подносимо патње – не наше, него патње свих других људи (Хипократ).

Можда не можемо увек и свуда да пружимо решења, али свакако можемо да састрадавамо. То је често довољно за понижене и презрене овога света.

Dr Charalambos P. STATHAKIS
Direktor nefrološke klinike „Gr. Vosnides“, Atina, Grčka
Predsednik BANTO 2001-2003.
115 27 Athens, Ag. Toma 17 – Gudi
Tel: 00/30/210-7456676 (7456351)
E-mail: laikneph@otenet.gr

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 132

MARCH - APRIL 2004

NUMBER 3-4

CONTENTS

ARTICLES

- Zeljko Petrovic, Svetislav Jelic, Ivica Pendjer
Jugular neck dissection for N0 neck
supraglottic carcinoma 75
- Ivica Stancic
CONVENIENCE OF VESTIBULAR SURFACES OF LOWER
CANINES FOR ACCEPTING RETENTION ELEMENTS OF
REMOVABLE PARTIAL DENTURE 79
- Djordje Radak, Zoran Cvetkovic, Nebojsa Tasic, Branko Petrovic,
Vesna Lackovic, Gordana Djordjevic-Denic
THE CONTENT OF COPPER AND ZINC IN HUMAN ULCERED
ATHEROSCLEROTIC PLAQUE 84
- Slavisa Djuricic, Predrag Minic, Sanja Radovanovic, Dragan D. Babic,
Mihail Gavrilov
BASIC PULMONARY FUNCTION TESTS IN PIG FARMERS 91
- Dragan Miric, Kenan Senohradski, Branislav Starcevic, Zoran Djordjevic
EXTERNAL FIXATION FOR THE TREATMENT OF OPEN
FRACTURES OF THE PROXIMAL HUMERUS
CAUSED BY FIREARMS 95
- Tatjana Atanasijevic, Slobodan Nikolic, Vesna Djokic
INJURY SEVERITY SCORE AS POSSIBLE PARAMETAR FOR
EVALUATION OF HEIGHT OF FALL IN DEADLY INJURED 98

CASE REPORTS

- Jasna Zidverc-Trajkovic, Aleksandra M. Pavlovic, Milija Mijajlovic,
Zagorka Jovanovic, Nada Sternic
PAROXYSMAL HEMICRANIA – A CASE REPORT 103
- Predrag Canovic, Olgica Gajovic, Zeljko Mijailovic
REITER'S SYNDROME AFTER SALMONELLA INFECTION 107
- Miodrag Jovanovic, Radoje Colovic, Nikica Grubor, Mirjana Perisic,
Vladimir Radak
PSEUDOANEURYSM OF GASTRODUODENAL ARTERY DUE TO
DUODENAL ULCER CAUSING JAUNDICE AND INTERSTITIAL
PANCREATITIS BUT NOT GASTROINTESTINAL BLEEDING 111
- Lazar B. Davidovic, Zivan L. Maksimovic, Dusan M. Kostic, Marija M.
Havelka, Nenad S. Jakovljevic, Mladen S. Kocica
SAPHENOUS VEIN GRAFT TRUE ANEURYSMS: REPORT OF NINE
CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE.....120