



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 132.

МАЈ-ЈУН 2004.

СВЕСКА 5-6

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Загорка Б. Јовановић, Мирка Илић, Јасна Зидверц-Трајковић,
Александра М. Павловић, Милија Мијајловић, Надежда
Штернић, Сања Станковић, Љиљана Беслаћ-Бумбаширевић,
Владимир С. Костић
ИНХИБИТОР 1 АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА У
ЕВОЛУЦИЈИ МОЖДАНОГ УДАРА 143
- Снежана Јешић, Владимир Нешић
МУКОЦИЛИЈАРНИ ТРАНСПОРТ У ЕУСТАХИЈЕВОЈ
ТУБИ КОД ХРОНИЧНОГ ГНОЈНОГ ЗАПАЉЕЊА
СРЕДЊЕГ УВА 148
- Вања Опачић-Галић, Славољуб Живковић
УЧЕСТАЛОСТ ЕКСТЕРНИХ РЕСОРПЦИЈА
НА КОРЕНУ ЗУБА 152
- Лазар Б. Давидовић, Милан С. Митрић, Душан М. Костић,
Живан В. Максимовић, Слободан Д. Цветковић, Илијас С.
Чинара, Андреја Д. Димић, Никола С. Илић
АКСИЛОБИФЕМОРАЛНИ БАЈПАС 157
- Милан Д. Докић, Душан В. Перишић
ПРЕЛИМИНАРНА СТУДИЈА КОНЗЕРВАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА
ЕКТОПИЧНОГ ГРАВИДИТЕТА: УПОРЕЂИВАЊЕ БРЗИНЕ
ПАДА БЕТА СУБЈЕДИНИЦА ХУМАНОГ ХОРИОНСКОГ
ГОНАДОТРОПИНА КОД СПОНТАНИХ РЕСОРПЦИЈА
ИЗАЗВАНИХ МЕТОТРЕКСАТОМ. 163
- Слободан Николић, Јелена Мицић
КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ ВРЕМЕНА НАДЖИВЉАВАЊА
И ТЕЖИНЕ ТРАУМЕ КОД СМРТНО СТРАДАЛИХ
ОД ПОСТТРАУМАТСКЕ МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ. 167

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

- Рајко Милошевић, Марина Богунковић, Небојша Антонијевић
АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА УЗРОКОВАНА
ТИАМАЗОЛОМ (FAVISTAN®) 171
- Јасмина Дурковић
ДИЈАГНОСТИКА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА КРОЗ ПРИКАЗ
БОЛЕСНИКА СА САНФИЛИПОВИМ СИНДРОМОМ. 174
- Миодраг Јовановић, Драгољуб Билановић, Радоје Чоловић,
Никица Грубор, Миленко Угљешић
АНОМАЛНИ СПОЈ ХОЛЕДОХУСА И ПАНКРЕАСНОГ ВОДА
КОД ЦИСТЕ ХОЛЕДОХУСА 179

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Драган Ј. Милић, Миљко А. Пејић, Саша С. Живић, Александар
Д. Караниколић, Слободан Јовановић, Милан Радојковић
СИНДРОМ СИСТЕМСКОГ ЗАПАЉЕЊСКОГ ОДГОВОРА
КОД ХИРУРШКИХ БОЛЕСНИКА СА СЕПСОМ 182
- Љиљана Марковић
ПОВЕЗАНОСТ ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗНЕ ОСОВИНЕ И
ТИМУСА, ИМУНОМОДУЛАЦИЈА ХОРМОНИМА 187
- Александра Аранђеловић, Синиша Павловић, Сања Мaziћ,
Бранимир Александрић
НАПРАСНА СРЧАНА СМРТ СПОРТИСТА 194

ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

- Марко Бумбаширевић, Александар Лешић
ЛЕКАРИ УТЕМЕЉИВАЧИ ОРТОПЕДСКЕ ХИРУРГИЈЕ
У СРБИЈИ. 198

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

Штампање Српског архива током 2004. године помогло је Министарство здравља Републике Србије
Београд, Србија



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 132.

МАЈ-ЈУН 2004.

СВЕСКА 5-6

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

ejusdem 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,
Радоје Чоловић

Лектор за српски језик:

Исидора Илић

Лектор за енглески језик:

Невена Симић

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

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

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

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

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

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

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

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 рукојиса*).

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

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

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

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

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

Текст рукојиса. 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 рукојиса. 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 качити спајалицом. Такође је не треба пресавијати.

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

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

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

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

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

Избегавати коришћење апстрактa као референце.

Слање рукојиса. 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.*

Пројашно 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 изради рада.

Доказ о ујлаши чланарине за СЛД и ирејшлаше 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 у претплату за текућу годину као доказ о уплатама. Бројеви текућих рачуна се могу добити у служби рачуноводства СЛД, односно у Уредништву “Српског архива”.

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Загорка Б. Јовановић, Мирка Илић, Јасна Зидверц-Трајковић, Александра М. Павловић, Милија Мијајловић, Надежда Штернић, Сања Станковић, Љиљана Беслаћ-Бумбаширевић, Владимир С. Костић
ИНХИБИТОР 1 АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА У ЕВОЛУЦИЈИ МОЖДАНОГ УДАРА 143
- Снежана Јешић, Владимир Нешић
МУКОЦИЛИЈАРНИ ТРАНСПОРТ У ЕУСТАХИЈЕВОЈ ТУБИ КОД ХРОНИЧНОГ
ГНОЈНОГ ЗАПАЉЕЊА СРЕДЊЕГ УВА 148
- Вања Опачић-Галић, Славољуб Живковић
УЧЕСТАЛОСТ ЕКСТЕРНИХ РЕСОРПЦИЈА НА КОРЕНУ ЗУБА 152
- Лазар Б. Давидовић, Милан С. Митрић, Душан М. Костић, Живан В. Максимовић, Слободан Д. Цветковић, Илијас С. Чинара, Андреја Д. Димић, Никола С. Илић
АКСИЛОБИФЕМОРАЛНИ БАЈПАС. 157
- Милан Д. Докић, Душан В. Перишић
ПРЕЛИМИНАРНА СТУДИЈА КОНЗЕРВАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА ЕКТОПИЧНОГ ГРАВИДИТЕТА: УПОРЕЂИВАЊЕ БРЗИНЕ ПАДА БЕТА СУБЈЕДИНИЦА ХУМАНОГ ХОРИОНСКОГ ГОНАДОТРОПИНА КОД СПОНТАНИХ РЕСОРПЦИЈА ИЗАЗВАНИХ МЕТОТРЕКСАТОМ 163
- Слободан Николић, Јелена Мицић
КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ ВРЕМЕНА НАДЖИВЉАВАЊА И ТЕЖИНЕ ТРАУМЕ КОД СМРТНО СТРАДАЛИХ
ОД ПОСТТРАУМАТСКЕ МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ 167

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

- Рајко Милошевић, Марина Богуновић, Небојша Антонијевић
АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА УЗРОКОВАНА ТИАМАЗОЛОМ (FAVISTAN®) 171
- Јасмина Дурковић
ДИЈАГНОСТИКА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА КРОЗ ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА
СА САНФИЛИПОВИМ СИНДРОМОМ 174
- Миодраг Јовановић, Драгољуб Билановић, Радоје Чоловић, Никица Грубор, Миленко Угљеша
АНОМАЛНИ СПОЈ ХОЛЕДОХУСА И ПАНКРЕАСНОГ ВОДА КОД ЦИСТЕ ХОЛЕДОХУСА. 179

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Драган Ј. Милић, Миљко А. Пејић, Саша С. Живић, Александар Д. Караниколић, Слободан Јовановић, Милан Радојковић
СИНДРОМ СИСТЕМСКОГ ЗАПАЉЕЊСКОГ ОДГОВОРА КОД ХИРУРШКИХ БОЛЕСНИКА СА СЕПСОМ 182
- Љиљана Марковић
ПОВЕЗАНОСТ ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗНЕ ОСОВИНЕ И ТИМУСА,
ИМУНОМОДУЛАЦИЈА ХОРМОНИМА. 187
- Александра Аранђеловић, Синиша Павловић, Сања Мазих, Бранимир Александрић
НАПРАСНА СРЧАНА СМРТ СПОРТИСТА 194

ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

- Марко Бумбаширевић, Александар Лешић
ЛЕКАРИ УТЕМЕЉИВАЧИ ОРТОПЕДСКЕ ХИРУРГИЈЕ У СРБИЈИ 198

CONTENTS

ARTICLES

- Zagorka B. Jovanovic, Mirka Ilic, Jasna Zidverc-Trajkovic, Aleksandra M. Pavlovic, Milija Mijajlovic, Nadezda Sternic, Sanja Stankovic, Ljiljana Beslac-Bumbasirevic, Vladimir S. Kostic
PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN THE EVOLUTION OF STROKE 147
- Snezana Jesic, Vladimir Nesic
EUSTACHIAN TUBE MUCOCILIARY TRANSPORT IN CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA..... 151
- Vanja Opacic-Galic, Slavoljub Zivkovic
FREQUENCY OF THE EXTERNAL RESORPTIONS OF ROOT APEX 156
- Lazar B. Davidovic, Milan S. Mitric, Dusan M. Kostic, Zivan V. Maksimovic, Slobodan D. Cvetkovic, Ilijas S. Cinara, Andreja D. Dimic, Nikola S. Ilic
AXILLOBIFEMORAL BYPASS GRAFTING..... 162
- Milan D. Dokic, Dusan V. Perisic
CONSERVATIVE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCIES: COMPARISON OF VELOCITY OF DECREASE OF BETA-HCG BETWEEN SPONTANEOUS AND METHOTREXATE INDUCED RESORPTIONS 166
- Slobodan Nikolic, Jelena Micic
CORRELATION BETWEEN OUTLIVING PERIOD AND TRAUMA SEVERITY IN PERSONS DIED FROM POSTTRAUMATIC FAT EMBOLISM 170

CASE REPORTS

- Rajko Milosevic, Marina Bogunovic, Nebojsa Antonijevic
APLASTIC ANAEMIA CAUSED BY THIAMAZOLE – A CASE REPORT 173
- Jasmina Durkovic
DIAGNOSTICS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES PRESENTED THROUGH THE CASE OF SANFILIPPO SYNDROME 178
- Miodrag Jovanovic, Dragoljub Bilanovic, Radoje Colovic, Nikica Grubor, Milenko Ugljesic
ANOMALOUS CHOLEDOCHO-PANCREATIC DUCTAL JUNCTION IN A CHOLEDOCHAL CYST – A CASE REPORT 181

FROM THE LITERATURE

- Dragan J. Milic, Miljko A. Pejic, Sasa S. Zivic, Aleksandar D. Karanikolic, Slobodan Jovanovic, Milan Radojkovic
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN SURGICAL PATIENTS WITH SEPSIS..... 186
- Ljiljana Markovic
INTERACTION INVOLVING THE THYMUS AND THE HYPOTHALAMUS-PITUITARY AXIS, IMMUNOMODULATION BY HORMONES..... 193
- Aleksandra Arandjelovic, Sinisa Pavlovic, Sanja Mazic, Branimir Aleksandric
SUDDEN CARDIAC DEATH..... 197

HISTORY OF MEDICINE

- Marko Bumbasirevic, Aleksandar Lesic
PHYSICIANS FOUNDERS OF ORTHOPEDIC SURGERY IN SERBIA 203

ИНХИБИТОР 1 АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА У ЕВОЛУЦИЈИ МОЖДАНОГ УДАРА

Загорка Б. ЈОВАНОВИЋ¹, Мирка ИЛИЋ², Јасна ЗИДВЕРЦ-ТРАЈКОВИЋ¹,
Александра М. ПАВЛОВИЋ¹, Милија МИЈАЈЛОВИЋ¹, Надежда ШТЕРНИЋ¹,
Сања СТАНКОВИЋ², Љиљана БЕСЛАЋ-БУМБАШИРЕВИЋ¹, Владимир С. КОСТИЋ¹

1. Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд;
2. Институт за клиничку биохемију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Испитивана је фибринолитичка активност у акутном периоду можданог удара посматрањем нивоа инхибитора 1 активатора плазминогена (*PAI-1*), као једног од индикатора фибринолитичке активности. С обзиром на улогу *PAI-1* у процесима атерогенезе и тромбогенезе, одређиван је ниво *PAI-1* у плазми код 59 болесника (до 50 година) са атеротромботичним можданом ударом (потврђен компјутеризованом томографијом, односно магнетном резонанцијом мозга) од 12. до 24. часа (*I* анализа) и 30. дана од почетка можданог удара (*II* анализа) и упоређиван са нивоом *PAI-1* у плазми испитаника контролне групе (57 здравих испитаника), који је био $2,86 \pm 0,70$ U/ml. Установљено је да је *PAI-1* статистички значајно повишен у акутном стању можданог удара (*I* анализа: $PAI-1 = 4,10 \pm 1,40$ U/ml, $p < 0,001$; *II* анализа: $PAI-1 = 3,64 \pm 0,90$ U/ml, $p < 0,001$), односно снижена је фибринолитичка активност, посебно првог дана од можданог удара, која се у потпуности не поправља ни после 30 дана. Није утврђена разлика у понашању *PAI-1* између подгрупа са инфарктом и лакунарном исхемијом мозга ($p > 0,05$), као ни између болесника женског и мушког пола ($p > 0,05$). Уз значајно повећање вредности фибриногена ($4,65 \pm 1,00$ g/l; у контролној групи $2,83 \pm 0,64$ g/l, $p < 0,001$), установљено је и значајно повећање нивоа триглицерида ($2,04 \pm 0,76$ mmol/l; у контролној групи $1,38 \pm 0,54$ mmol/l, $p < 0,001$) и липопротеина(а) ($0,405 \pm 0,290$ g/l; у контролној групи $0,172 \pm 0,140$ g/l, $p < 0,001$). Повећане вредности *PAI-1*, односно смањена фибринолитичка активност указују на могућу улогу снижене фибринолитичке активности у патогенези исхемијског можданог удара, односно на ризик од поновног исхемијског догађаја, који је највећи непосредно по завршетку акутне фазе и постепено опада наредних неколико недеља.

Кључне речи: мождани удар, фибринолиза, *PAI-1*.

УВОД

Последњих година бројни радови указују на значај поремећаја фибринолитичког система за појаву тромбозе крвних судова [1-5]. Важну улогу у регулацији ендogene фибринолизе имају ендотелне ћелије крвних судова, које синтетишу и секретују мале количине ткивног активатора плазминогена (*tPA*) и инхибитора 1 активатора плазминогена (*PAI-1*). У физиолошким условима однос *tPA* и *PAI-1* је у равнотежи, којом је омогућена блага фибринолиза дуж ендотела крвних судова, са заштитном функцијом на ендотел. У условима хемостазе или тромбогенезе, *PAI-1* има улогу да инхибира *tPA* и тако спречи прекомерну фибринолизу [6]. Сматра се да *PAI-1* има кључну улогу у регулацији фибринолитичког ензимског система [7]. Повећање количине *PAI-1* редукује ендogenous фибринолитичку активност, што је важан независан фактор ризика за настанак кардиоваскуларне болести [1, 7-9]. Иако су слични резултати добијени и током испитивања можданог удара, понашање *PAI-1* и његова улога нису у потпуности разјашњени [3-5, 10], а значај утврђене корелације са хиперлипидемијом, хипергликемијом и другим факторима ризика за мождани удар такође није јасан [11, 12].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог истраживања је одређивање нивоа *PAI-1* – као једног од маркера фибринолитичке активности

– у еволуцији исхемијског можданог удара и процена његовог значаја у патогенези можданог удара. Испитани су број тромбоцита, ниво фибриногена и липопротеина у плазми и упоређени са нивоом *PAI-1* у плазми у акутној фази можданог удара.

МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћено 59 болесника између 20 и 50 година који су доживели атеротромботични исхемијски мождани удар. Изабрани су испитаници млађег животног доба како би се избегао утицај дегенеративних фактора и хроничних обољења, који су чести у старијем добу. У групу испитаника су уврштени и болесници са атеротромботичним инфарктом, с обзиром на значај *PAI-1* у атерогенези и тромбогенези. Анамнестички и клинички налази можданог удара потврђени су помоћу компјутеризоване томографије (КТ), односно магнетне резонанције (МР) мозга, уз примену допунских дијагностичких метода, као што су колор дуплекс ултразвучни преглед магистралних артерија врата, магнетна резонантна ангиографија (МРА), кардиолошки преглед, ехокардиографски преглед, лабораторијске анализе итд, ради искључења кардиоемболичних можданих удара. Такође, клиничким, лабораторијским и другим допунским методама искључени су инфаркт миокарда, тромбозе периферних крвних судова, запаљења, малигнитет, дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК), трудноћа, будући да могу да утичу на

ниво PAI-1 [6]. Код свих болесника одређен је ниво PAI-1 у плазми првог дана – од 12. до 24. часа по инзулту (прво мерење) и 30. дана после инзулта (друго мерење). Испитани су број тромбоцита, фактори коагулације, инхибитори коагулације (код испитаника млађих од 35 година – девет болесника), липопротеински статус (триглицериди, укупни холестерол, *Lp(a)*, *LDL*, *HDL*) првог дана по пријему.

Болесници су лечени антиагрегационом терапијом (ацетилсалицилна киселина 150 mg дневно) и, по потреби, антихипертензивном, антидијабетском и симптоматском терапијом.

Резултати су упоређивани са вредностима PAI-1, фибриногена, тромбоцита и липопротеина у контролној групи, коју је чинило 57 здравих испитаника, сличног састава по полу и старости (Студентов *t*-тест).

РЕЗУЛТАТИ

Групу болесника чинило је 59 испитаника са атеротромботичним исхемијским можданим ударом (инфаркт је имало 39 болесника, а лакунарну исхемију 20 болесника), просечне старости $42,8 \pm 6,5$ година (најмлађи пацијент је имао 26 година, а најстарији 49), са нешто већом заступљеношћу мушкараца (Табела 1).

Колор дуплекс ултразвучним прегледом магистралних артерија врата болесника утврђене су промене које су у корелацији са атеротромботичним инфарктом мозга и искључују артеријско-артеријски тромбоемболизам, односно задебљање интимомедијалног комплекса које је веће од 1 mm (24 болесника) или атеро-стенотичне промене различитог степена (стеноза до 50% код 22 болесника, 51-75% код 10, 76-99% код три болесника), без егзулцерација плака. Ехокардиографски прегледи (трансторакални и/или трансезофагеални) искључили су присуство тромба

у левој преткомори и комори, постојање десно-левог преткоморског шанта и егзулцерисане атероматозне промене на аортном луку. Артеријску хипертензију имало је 23 (33,98%), а дијабетес мелитус осам болесника (13,56%). Код свих болесника фактори коагулације, осим фибриногена, били су у границама стандардних вредности (Табела 2), као и природни инхибитори коагулације – *AT III*, протеини *C* и *S*, *APCR* (испитивани код девет болесника млађих од 35 година). Биохемијске анализе крви и урина – осим хипергликемије код појединих болесника – биле су уредне.

У контролној групи, коју је чинило 57 здравих особа, дистрибуција по полу и старости била је приближно иста као и у групи болесника (Табела 1), а просечна вредност PAI-1 износила је $2,86 \pm 0,70$ U/ml (Табела 2). Нормалан ниво PAI-1 у плазми је до 3,5 U/ml.

У групи болесника просечна вредност PAI-1 је у првом мерењу била $4,10 \pm 1,40$ U/ml, што је статистички високо значајно повећање у односу на контролну групу ($p < 0,001$) (Табела 2). После 30 дана (друго мерење) PAI-1 је у групи болесника био нижи, али и даље статистички значајно повишен у односу на контролну групу, и износио је $3,64 \pm 0,90$ U/ml ($p < 0,001$) (Табела 2). Није било статистички значајне разлике између нивоа PAI-1 код мушкараца и жена ни при првом, ни при другом мерењу ($p > 0,05$) (Табела 3). Такође није било статистички значајне разлике у нивоу PAI-1 између подгрупа болесника са инфарктом и лакунарном исхемијом мозга, како ни при првом, тако ни при другом мерењу ($p > 0,05$) (Табела 4).

Фибриноген је био статистички високо значајно повишен у групи болесника у односу на контролну групу (средња вредност $4,65$ g/l, $p < 0,001$), док се тромбоцити ($267 \pm 81 \times 10^9$ /l, $p > 0,05$) нису значајно разликовали у односу на контролну групу (Табела 2). Такође у групи болесника, нивои триглицериди и *Lp(a)* били су статистички високо значајно повишени

ТАБЕЛА 1. Демографске карактеристике у групи болесника и контролној групи.
TABLE 1. Demographic patients and control group.

Пол и године Sex and age	Болесници (број) Patients (number)	Болесници (%) Patients (%)	Контролна група (број) Control group (number)	Контролна група (%) Control group (%)
жене females	28	47.45	34	59.64
мушкарци males	31	52.54	23	40.35
године age	26-49 ($42,8 \pm 6,5$)		27-55 ($42,6 \pm 13,7$)	
Укупно Total	59	99.99	57	99.99

ТАБЕЛА 2. Инхибитор 1 активатора плазминогена, фибриноген и тромбоцити код болесника са можданим ударом и у контролној групи.
TABLE 2. Plasminogen activator inhibitor 1, fibrinogen and platelets in the stroke patients and control group.

	Болесници (просечне вредности) Patients (mean values)	Контролна група (просечне вредности) Control group (mean values)	Значајност Significance
PAI-1 (I анализа) 1 st analysis	$4,10 \pm 1,40$ U/ml	$2,86 \pm 0,70$ U/ml	$t=6,02$ $p=0,000$
PAI-1 (II анализа) 2 nd analysis	$3,64 \pm 0,90$ U/ml	$2,86 \pm 0,70$ U/ml	$t=5,17$ $p=0,001$
Фибриноген Fibrinogen	$4,65 \pm 1,00$ g/l	$2,83 \pm 0,64$ g/l	$t=11,60$ $p=0,000$
Тромбоцити Platelets	$267,02 \pm 81,00 \times 10^9$ /l	$250,00 \pm 92,00 \times 10^9$ /l	$t=1,752$ $p=0,05$

ТАБЕЛА 3. Понашање нивоа инхибитора 1 активатора плазминогена у еволуцији можданог удара у зависности од пола.
TABLE 3. Plasma level of PAI-1 during evolution of stroke (in females and males).

PAI-1 анализе PAI-1 analyses	Жене Females	Мушкарци Males	Значајност Significance
PAI-1 (I анализа) 1 st analysis	3.76±1.32 U/ml	4.41±1.44 U/ml	t=1.819 p=0.074
PAI-1 (II анализа) 2 nd analysis	3.41±0.88 U/ml	3.84±0.94 U/ml	t=1.876 p=0.066

ТАБЕЛА 4. Понашање инхибитора 1 активатора плазминогена у еволуцији можданог удара у зависности од величине мождане исхемије (инфаркти, лакуне).
TABLE 4. Plasma level of PAI-1 during evolution of stroke (in regard to infarction of lacunar ischemia).

PAI-1 анализе PAI-1 analyses	Инфаркти Infarction	Лакуне Lacunar ischemia	Значајност Significance
PAI-1 (I анализа) 1 st analysis	3.92±1.26 U/ml	4.28±1.52 U/ml	t=1.61 p=0.112
PAI-1 (II анализа) 2 nd analysis	3.31±0.84 U/ml	3.97±0.97 U/ml	t=1.83 p=0.072

($p<0,001$), *LDL* и укупни холестерол значајно повишени ($p<0,05$), док је *HDL* био статистички високо значајно снижен ($p<0,001$) (Табела 5).

ДИСКУСИЈА

На основу повишених нивоа *PAI-1* при првом (од 12. до 24. сата од почетка можданог удара) и другом мерењу (30. дана од почетка можданог удара), констатовали смо да је фибринолитичка активност снижена у акутној фази можданог удара, са тенденцијом опоравка, које се не остварује у потпуности ни после месец дана од почетка можданог удара (Табела 2).

Повишен ниво *PAI-1* у акутном можданом удару утврдили су Јохансон (*Johansson*) и сарадници [4], истичући његов значај за појаву првог можданог удара. И друга истраживања су показала да је ендотелијални потенцијал за ослобађање *PAI-1* у акутној фази исхемијског можданог удара био значајно повишен, а однос *tPA* и *PAI-1* снижен [13-15]. Повећане вредности *PAI-1* добијене су и у студији са експерименталним животињама, којима је извршена оклузија а. церебри медије, након једног сата и четири сата од оклузије [16].

Инхибитор 1 активатора плазминогена припада групи серин-протеаза и има улогу инхибитора ткивног активатора плазминогена, коју остварује везујући се за *tPA* у нераскидив комплекс, спречавајући на тај начин прекомерну фибринолизу. Он се секретује

у активној форми, његов полуживот траје 20 минута [6], а степен његовог стварања (васкуларни ендотел, мање количине у хепатоцитима, ћелијама глатких мишића, фибробластима) условљен је генетски [17, 18]. Повећано стварање и излучивање *PAI-1* може бити утицај стимулуса као што су интерлеукин 1 (*IL-1*), *TNF*, трансформисани фактор раста β (*TGF-β*) и дексаметазон, док активирани протеин С смањује ослобађање *PAI-1*. Ниво *PAI-1* је повећан у сепси, дисеминованој интраваскуларној коагулацији, трудноћи, инфаркту миокарда и неким малигномима. Код болесника са повећаним нивоом *PAI-1* често настаје и дубока венска тромбоза [6].

У процесу хемостазе *PAI-1* делује контролишући степен фибринолизе, и то тако што у правом моменту инактивира *tPA*, сједињујући се с њим у нераскидив комплекс [6]. Посматрајући понашање *PAI-1* код можданог удара, Хапанијери (*Haapaniemi*) и сарадници [3] објашњавају повишен ниво *PAI-1* континуитетом са стањем пре болести, што би говорило у прилог тези да је смањена фибринолиза деловала као фактор ризика за настанак тромбозе. Слично објашњење дају и Лип (*Lip*) и сарадници [5], који су непосредно по развоју можданог удара утврдили повишене вредности *PAI-1* (повишење је трајало две недеље од почетка инзулта), хематокрита, фибриногена, Фон Вилебрандовога (*Von Willebrand*) фактора, фибрина *D*-димера и солубилног *P* селектина. Они су закључили да ове абнормалности у тромбогенези и фибринолизи имају потенцијал

ТАБЕЛА 5. Липидни статус код болесника са можданим ударом и у контролној групи.
TABLE 5. Lipoprotein state in patients with stroke and in control group.

Анализе Analyses	Болесници Patients	Контролна група Control group	Значајност Significance
Триглицериди (просечна вредност) Triglycerides (mean value)	2.04±0.76 mmol/l	1.38±0.54 mmol/l	t=5.38 p=0.000
Укупни холестерол (просечна вредност) Total cholesterol (mean value)	6.02±1.62 mmol/l	5.51±1.04 mmol/l	t=1.98 p=0.049
<i>LDL</i> (просечна вредност) <i>LDL</i> (mean value)	3.88±1.52 mmol/l	3.34±0.90 mmol/l	t=2.30 p=0.023
<i>HDL</i> (просечна вредност) <i>HDL</i> (mean value)	1.17±0.38 mmol/l	1.50±0.34 mmol/l	t=4.86 p=0.000
<i>Lp(a)</i> (просечна вредност) <i>Lp(a)</i> (mean value)	0.405±0.290 g/l	0.172±0.140 g/l	t=5.47 p=0.000

ни утицај на патогенезу можданог удара и његове компликације, као и да значајно утичу на преживљавање болесника са можданим ударом. Шанг (*Shang*) и сарадници [19] су, испитујући болеснике са акутним можданим ударом, сутерисали да је повишена активност *PAI-1* могла да повећа ризик тромботичних догађаја, уз већи ниво серумских триглицерида. Линдгрен (*Lindgren*) и сарадници [14], који су такође испитивали болеснике са акутним можданим ударом, сматрају да абнормална ендогена фибринолитичка активност може бити ризик за настанак можданог удара. Кемптер (*Kempter*) и сарадници [20], који су испитивали *PAI-1*, деградационе производе фибрина и комплекс тромбин–анти-тромбин код болесника који су имали мождани удар три-шест месеци пре испитивања, утврдили су фибринолитичку дефицијенцију, за коју сматрају да можда предиспонира будуће тромботичне болести.

Резултати нашег испитивања су сагласни са наведеним резултатима, с тим што смо повишење *PAI-1* утврдили у дужем периоду од почетка инзулта, односно после месец дана. То је можда повезано са блажом антиагрегационом терапијом или присуством чинилаца који су ниво вредности *PAI-1* могли да одржавају дуже време повишеним (као дислипотеинемиија, хипергликемија).

У ревијалном раду Ђебија (*Eby*) [21], који је анализирао чиниоце тромботичног стања у исхемијском можданом удару, истиче се да су секреција *PAI-1* и њена могућа улога у тромбози и тромбоемболичним догађајима још неразјашњене.

Резултати испитивања у хроничној фази (од другог месеца до четврте године после можданог удара) нису уједначени. Док су неки аутори регистровали нормалне вредности *PAI-1* [3, 5], други су утврдили повећан ниво *PAI-1* у хроничном периоду и сматрају да преципитира рекурентну појаву можданог удара [2, 11].

У односу на етиопатогенезу исхемијског можданог удара, примећује се да су вредности *PAI-1* биле више код болесника код којих се мождани удар развио на темељу атеросклерозе великих крвних судова или оклузивне болести малих крвних судова, него код болесника са кардиоемболичним можданим ударом [15]. Код особа са повишеним *PAI-1* постоји 1,22-1,60 пута већи ризик за рани развој атероматозе, него код особа са нормалним нивоом *PAI-1* у серуму [22]. Болесници са атероматозом и повећаним нивоом *PAI-1*, односно сниженим вредностима односа *tPA* и *PAI-1*, после 30 месеци добијали су значајно чешће мождани удар него они са нормалним вредностима односа *tPA* и *PAI-1* [4].

Упоређивали смо ниво *PAI-1* код испитаника са инфарктом мозга и лакунарном исхемијом мозга, да бисмо проценили евентуални значај његовог утицаја на болести великих, односно малих крвних судова мозга. У овом испитивању није утврђена статистички значајна разлика између нивоа *PAI-1* код болесника који су имали инфаркт мозга у односу на болеснике који су имали лакунарни исхемију мозга ($p > 0,05$). У вези с тим, Карио (*Kario*) и сарадници [23] су запазили да су лакуне код болесника са повишеним *PAI-1* чешће лоциране у пределу базалних ганглија, док су код болесника са хиперинсулинемијом чешће лоциране у субкортикалној белој маси.

У нашем испитивању није утврђена статистички значајна разлика између нивоа *PAI-1* код жена и мушкараца, у поређењу са контролном групом, ни при првом, ни при другом мерењу. У литератури се, међутим, налази неколико радова који указују на то да је ниво *PAI-1* био виши код жена него код мушкараца са можданим ударом [13, 24].

Тоги (*Tohgi*) и сарадници [25] сматрају да је анти-тромбоцитна терапија ефикасна у редуковању повећаног нивоа *PAI-1* у плазми. Код болесника који су били на тромболитичкој терапији (стрептокиназа, урокиназа, *tPA* рекомбиновани тип) долазило је до снижења *PAI-1*, а посебно код оних који су имали хеморагичне компликације [26].

Наши резултати указују на то да је заједно са повишеним нивоом *PAI-1* у серуму статистички значајно повишен и фибриноген ($p < 0,001$) (Табела 2), и то код свих болесника (код мушкараца посебно), што је утврђено и у другим анализама болесника са можданим ударом [11-13].

У нашем испитивању је такође утврђена статистички веома значајна хипертриглицеридемија (то се, са мањом значајношћу, односи и на повишен ниво *LDL* и снижен *HDL*). Многи аутори истичу значај позитивне корелације између повишеног нивоа *PAI-1* у плазми и хипертриглицеридемије [1, 12, 14] или хиперлипотеинемиије *Lp(a)* [27] код болесника са инфарктом мозга или срца. Аутори сматрају да у условима хипертриглицеридемије постоје повишен ниво *PAI-1*, снижена фибринолитичка активност и повећани услови за настанак тромбозе. Могуће је да је у питању паралелна појава, а не узрочно-последична позитивна корелација, те су потребна конкретна испитивања ради дефинитивне процене утицаја хипертриглицеридемије и других липопротеина на ниво *PAI-1* у плазми.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника са атеротромботичним исхемијским инфарктом мозга који су млађи од 50 година утврђено је значајно повећање нивоа *PAI-1*, односно смањење фибринолитичке активности у акутној фази, посебно првог дана по можданом удару, са тенденцијом непотпуног опоравка до краја четврте недеље болести.

Повишен ниво *PAI-1* код болесника са атеротромботичним можданим ударом био је праћен значајним повећањем вредности триглицерида, *Lp(a)* и *LDL* и снижењем нивоа *HDL*, али за сада није јасно да ли је у питању паралелна појава или, пак, дислипотеинемиија има утицаја на повећање нивоа *PAI-1* у плазми.

Повишен ниво *PAI-1* указује на то да је ризик од новог исхемијског догађаја највећи након акутне фазе претходног и да има тенденцију лаганог опадања током наредних недеља.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 1985; 313(23):1557-63.
2. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E, Vecchione G, Celenzano E, Cappucci G, et al. Abnormally high circulation levels of

- tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arteriosclerotic Thromb* 1994; 14(11):1741-5.
3. Haapaniemi E, Tatlisumac T, Soenne L, Syrjala M, Kaste M. Plasminogen activator inhibitor-1 in patients with ischemic stroke. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76:277-8.
 4. Johansson L, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Stegmayr B, Hallmans G. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factor for the development of a first stroke. *Stroke* 2000; 31(1):26-32.
 5. Lip GY, Blann AD, Farooqi IS, Zarifis J, Sagar G, Geever DG. Sequential alteration in haemorrhage, endothelial dysfunction, platelet activation and thrombogenesis in relation to prognosis following acute stroke. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13(4):339-47.
 6. Baklaja R. Trombofilije i antitrombozna terapija. Hemostaza. Bilten za transfuziologiju 2000, vol. 45, suppl 1999, 7-16.
 7. Nordt TK, Bode C. Endothelium and endogenous fibrinolysis. *Zeitschrift für Cardiology* 2000; 89(3):219-26.
 8. Hamsten A, Walldius G, Szamosi A, Blomback M, De Faire U, Dahlen G, Landou C, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987; 3-8.
 9. Heinrich J, Schulte A, Ueda Y, Urano T, Takada A. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying in the brain. *Thromb Haemost* 1995; 73(3):374-9.
 10. Aoki K, Yoshiano A, Ueda Y, Urano T, Takada A. Severe heat stroke associated with high plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1. *Burns* 1998; 24(1):74-7.
 11. Scarabin PY, Aillaud MF, Amoyel P, Evans A, Luc G, Ferrieres J, Arveiler D, Juhan-Vague I. Association of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10500 male participants in a prospective study of myocardial infarction – the PRIME study. Prospective epidemiological study of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1998; 80(5):749-56.
 12. Franz IW, Van der Meyden J, Tonnesmann U, Muller JF, Rocker L, Hopfenmuller W. Blood coagulation in normotensives in relation to their body mass index. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(45):2374-8.
 13. Hernandez Nunez A, Romero Barbero JL, Caceres Sansaloni A, Perez de Oteyza C. Alterations of fibrinolysis in stroke. *An Med Interna* 1996; 13(3):107-10.
 14. Lindgren A, Lindoff C, Norrving B, Astedt B, Johanson BB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in stroke patients. *Stroke* 1996; 27(6):1066-71.
 15. Zunker P, Schick A, Padro T, Kienast J, Phillips A, Ringelstein EB. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor in patients with acute ischemic stroke: relation to stroke etiology. *Neurol Res* 1999; 21(8):727-32.
 16. Zhang ZG, Zhang L, Tsang W, Goussev A, Powers C, Ho KL, Morris D, Smyth SS, Coller BS, Chopp M. Dynamic platelet accumulation at the site of the occluded middle cerebral artery and in downstream microvessels is associated with loss of microvascular integrity after embolic middle cerebral artery occlusion. *Brain Res* 2001; 912(2):181-94.
 17. Catto AJ, Carter AM, Stickland M, Bamford JM, Davies JA, Grant PJ. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and levels in subjects with cerebrovascular disease. *Thromb Haemost* 1997; 77(4):730-4.
 18. Matsubara Y, Haykawa T, Tsuda T, Takeshita E, Watanabe G, Murkta M, Watanabe K, Ikeda Y. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with plasma antigen levels of plasminogen activator inhibitor-1 in healthy Japanese population. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2000; 11(2):115-20.
 19. Shang YD, Lui XM, Cai Z, Yang MS. Analysis of plasma fibrinolysis in the patients with acute cerebral infarction. *J Tongji Med Univ* 1995; 15(2):68-72.
 20. Kempter B, Peinemann A, Biniash O, Haberl RL. Decreased fibrinolytic stimulation by a short-term venous occlusion test in patients with cerebrovascular disease. *Thromb Res* 1995; 79(4):363-8.
 21. Eby SC. Prothrombotic States in Ischemic Stroke. *Seminars in cerebrovascular diseases and stroke* 2002; Vol 2, N 2 June, 90-102.
 22. Salome V, Sinson V, Kark JD, Folsom AR, Davis CE, Wu KK. Association of fibrinolytic parameters with early atherosclerosis. The ARIC Study. Atherosclerosis risk in Communities Study. *Circulation* 1995; 91(2):284-90.
 23. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshida S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:871-7.
 24. Kain K, Catto AJ, Carter AM, Young J, Bamford J, Bavington J, Grant PJ. Decreased fibrinolytic potential in South Asian women with ischemic cerebrovascular disease. *Br J Haematol* 2001; 114:155-61.
 25. Tohgi H, Takahashi H, Chiba K, Tamura K. Coagulation-fibrinolysis system in poststroke patients receiving antiplatelet medication. *Stroke* 1993; 24(6):801-4.
 26. Shatos MA, Doherty JM, Penar PL, Sobel BE. Suppression of plasminogen activator inhibitor-1 release from human cerebral endothelium by plasminogen activators. A factor potentially predisposing intracranial bleeding. *Circulation* 1996; 99(4):636-42.
 27. Margaglione M, DiMinno G, Grandone E, Celentano E, Vecchione G, Cappucci G, Grilli M, Mancini FP, Postiglione A, Panico S, Mancini M. Plasma lipoprotein(a) levels in subjects attending a metabolic ward. Discrimination between individuals with and without a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(1):120-8.

PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN THE EVOLUTION OF STROKE

Zagorka B. JOVANOVIĆ¹, Mirka ILIĆ², Jasna ZIDVERC-TRAJKOVIĆ¹, Aleksandra M. PAVLOVIĆ¹, Milija MIJAJLOVIĆ¹, Nadezda STERNIĆ¹, Sanja STANKOVIĆ², Ljiljana BESLAC-BUMBASIREVIĆ¹, Vladimir S. KOSTIĆ¹

1. Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute for Clinical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Fibrinolytic activity in the acute stroke was examined by monitoring the level of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), as one of the indicators of fibrinolytic activity. Given the role of PAI-1 in the processes of atherogenesis and thrombogenesis, plasma PAI-1 level was measured in 59 patients (up to 50 years of age) with atherothrombotic stroke (verified by computed tomography scanning or magnetic resonance imaging of brain) in the period from 12 to 24 hours (I analysis) and 30 days after the onset of stroke (II analysis); then, it was correlated with plasma PAI-1 level in the control group (57 healthy subjects), which was 2.86 ± 0.70 U/ml. It was found that PAI-1 level was significantly higher in the acute stroke (I analysis: $PAI-1 = 4.10 \pm 1.40$ U/ml, $p < 0.001$; II analysis: $PAI-1 = 3.64 \pm 0.90$ U/ml, $p < 0.001$), while fibrinolytic activity was lower, especially on the first day from the stroke that was not completely increased even after 30 days. There was no difference in PAI-1 levels between the subgroups of patients with infarction and lacunar cerebral ischemia ($p > 0.05$), as well as between females and

males ($p > 0.05$). Along with significantly increased fibrinogen level (4.65 ± 1 g/l, in the controls – 2.83 ± 0.64 g/l, $p < 0.001$), significantly higher triglycerides (2.04 ± 0.76 mmol/l, in the controls – 1.38 ± 0.54 mmol/l, $p < 0.001$) and lipoproteins(a) (0.405 ± 0.29 g/l, in the controls – 0.172 ± 0.14 g/l, $p < 0.001$) were found, correlating with higher plasma PAI-1 level in these patients. The increased plasma level of PAI-1 pointed to possibility of decreased fibrinolytic activity in pathogenesis of ischemic stroke, as well as, risk of reinfarction, which had been the greatest after the onset of stroke and declined gradually within several weeks.

Key words: stroke, fibrinolysis, PAI-1.

Zagorka JOVANOVIĆ
Bulevar Arsenija Čarnojevića 197/III
11070 Novi Beograd
Tel: 011 134 854
E-mail: zagajov@eunet.yu

МУКОЦИЛИЈАРНИ ТРАНСПОРТ У ЕУСТАХИЈЕВОЈ ТУБИ КОД ХРОНИЧНОГ ГНОЈНОГ ЗАПАЉЕЊА СРЕДЊЕГ УВА

Снежана ЈЕШИЋ, Владимир НЕШИЋ

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Дисфункција Еустахијеве тубе је један од чинилаца за настанак хроничног супурационог отитиса медија. Мукоцилијарни транспорт у туби је важан за уклањање продуката запаљења из средњег ува, чиме се омогућава опоравак оболеле слузнице средњег ува, реституција локалног крвотока и успостављање нормалног притиска ваздуха у средњем уву. Циљ рада је био да: 1. испитамо да ли постоји разлика у времену трајања мукоцилијарног транспорта у туби код групе болесника с хроничним супурационим отитисом медија и групе болесника с трауматском руптуром бубне опне; 2. утврдимо да ли постоји разлика у времену трајања мукоцилијарног транспорта у туби код туботимпаничног типа хроничног супурационог отитиса медија, тзв. туботимпаничног отитиса, и атикоантралног типа хроничног супурационог отитиса медија, тзв. атикоантралног отитиса; 3. испитамо да ли постоји повезаност између степена оштећења слузнице бубне дупље и времена трајања мукоцилијарног транспорта у туби код сваког појединачног типа хроничног гнојног запаљења средњег ува. У раду је испитиван мукоцилијарни транспорт у Еустахијевој туби код 16 болесника с туботимпаничним отитисом, 13 болесника с атикоантралним отитисом и девет болесника с трауматском руптуром бубне опне (контролна група болесника). Сви болесници су лечени у Институту за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије у Београду током 2002. године. Мукоцилијарни транспорт у туби испитивали смо инстилацијом 10 μ l петопроцентног стерилног раствора сахарина кроз постојећу перфорацију на бубној опни током преоперационе припреме болесника. Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код оба типа хроничног гнојног запаљења средњег ува било је статистички значајно дуже него код болесника с трауматском руптуром бубне опне. Резултати нашег истраживања указују на могућност да је дуже време трајања мукоцилијарног транспорта тубе од већег утицаја за настанак атикоантралног него туботимпаничног отитиса. Код оба типа хроничног гнојног запаљења средњег ува постоји повезаност између степена оштећења слузнице средњег ува и времена трајања мукоцилијарног транспорта у туби. Уколико је слузница средњег ува измењена у смислу тимпаносклерозе, време трајања мукоцилијарног транспорта у туби не може се измерити.

Кључне речи: мукоцилијарни транспорт, Еустахијева туба, хронично гнојно запаљење средњег ува.

УВОД

Хронични супурациони отитис медија је дуго-трајни запаљењски процес у средњем уву који је узрок различитих патоморфолошких промена на структурама средњег ува. Хронични супурациони отитис медија може да буде узрок и отогених компликација које угрожавају живот. Постоје два основна типа хроничног гнојног запаљења средњег ува: туботимпанични тип хроничног гнојног запаљења средњег ува, тзв. туботимпанични отитис, и атикоантрални тип хроничног гнојног запаљења средњег ува, тзв. атикоантрални отитис.

Код туботимпаничног типа хроничног гнојног запаљења средњег ува заступљене су патолошке промене у слузници средњег ува, док су запаљењске промене у костима ретке и углавном се односе на остеоитис дугог крака инкуса. Клиничка одлика овог типа хроничног гнојног запаљења средњег ува је централна перфорација бубне опне.

Код атикоантралног типа хроничног гнојног запаљења средњег ува промене у слузници су интензивније, а остеоитис коштаних зидова и слушних кошчица је редовна појава. Клиничка одлика овог типа хроничног гнојног запаљења средњег ува је ивична перфорација бубне опне локализована у атику, задње-горњем квадранту бубне опне, или велика ивична перфорација бубне опне.

Етиопатогенеза хроничног супурационог отитиса медија недовољно је истражена. Према савреме-

ним истраживањима, узрок свих обољења слузнице средњег ува је појава негативног притиска ваздуха у шупљинама средњег ува, који омета нормалан метаболизам ћелија слузнице. Настанак негативног притиска ваздуха у средњем уву раније се везивао искључиво за дисфункцију Еустахијеве тубе. Данас се сматра да је узрок настанка негативног притиска ваздуха у средњем уву последица поремећаја локалног крвотока којим се нормално обавља аеризација средњег ува. Поремећај локалног крвотока може да настане током акутних и рецидивних запаљења слузнице средњег ува [1]. Услед дисфункције Еустахијеве тубе, настали ексудат – као последица запаљења средњег ува – не уклања се адекватно мукоцилијарним транспортом у туби. Мукоцилијарни транспорт у туби важан је за уклањање продуката запаљења из средњег ува, чиме се омогућава опоравак оболеле слузнице средњег ува, реституција локалног крвотока и успостављање нормалног притиска ваздуха у средњем уву.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да: 1. испитамо да ли је место перфорације на бубној опни од утицаја на време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код особа с трауматском руптуром бубне опне; 2. утврдимо да ли постоји разлика у времену трајања мукоцилијарног транспорта у туби код групе болесника с хроничним

супурационим отитисом медија и групе болесника с трауматском руптуром бубне опне; 3. утврдимо да ли постоји разлика у времену трајања мукоцилијарног транспорта у туби између туботимпаничног типа хроничног супурационог отитиса медија и атикоантралног типа хроничног супурационог отитиса медија; 4. испитамо повезаност између степена оштећења слузнице бубне дупље и времена трајања мукоцилијарног транспорта у туби код сваког појединачног типа хроничног гнојног запаљења средњег ува.

МЕТОД РАДА

У раду је испитиван мукоцилијарни транспорт у Еустахијевој туби код 16 болесника с туботимпаничним типом хроничног гнојног запаљења средњег ува, 13 болесника с атикоантралним типом хроничног гнојног запаљења средњег ува и девет болесника с трауматском руптуром бубне опне (контролна група болесника). Сви болесници су лечени у Институту за оториноларингологију и максиларно-хирургију Клиничког центра Србије у Београду током 2002. године.

У групи болесника с хроничним гнојним запаљењем средњег ува није било супурације из ува током два месеца пре испитивања. Време трајања мукоцилијарног транспорта у туби испитивано је инстилацијом 10 μ l петопроцентног стерилног раствора сахарина кроз постојећу перфорацију на бубној опни током преоперационе припреме болесника. Мерено је време протекло од тренутка апликације стерилног раствора сахарина до појаве осећаја слатког укуса у ждрелу код испитиваних болесника. Код свих болесника је после обављеног мерења протеклог времена мукоцилијарног транспорта урађена хируршка интервенција, током које су под операционим микроскопом уочене промене у слузници бубне дупље, као и на другим структурама средњег ува.

Анализирани параметри су: 1. време трајања (у минутима) мукоцилијарног транспорта у туби према месту перфорације бубне опне код болесника с трауматском руптуром бубне опне; 2. време трајања мукоцилијарног транспорта у туби према типу хроничног супурационог отитиса медија с клинички нормалном слузницом промоторијума бубне дупље; 3. протекло време мукоцилијарног транспорта према типу хроничног супурационог отитиса медија с полипоидно измењеном слузницом промоторијума бубне дупље; 4. време трајања мукоцилијарног транспорта у туби према типу хроничног супурационог отитиса медија с тимпаносклеротично измењеном слузницом промоторијума бубне дупље.

Статистичка анализа резултата урађена је методом дескриптивне и аналитичке статистике (t -тест за мале независне узорке).

РЕЗУЛТАТИ

Међу девет болесника с трауматском руптуром бубне опне средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби било је дуже код болесника с пер-

форацијом бубне опне у њеном задњем делу ($t=7,8$ минута), него код болесника с перфорацијом бубне опне у предњем делу ($t=7,5$ минута). Не постоји статистички значајна разлика између средњег времена трајања мукоцилијарног транспорта у туби код ове две групе болесника ($p>0,05$) (Табела 1).

Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код болесника с нормалном слузницом промоторијума бубне дупље било је статистички високо значајно дуже код атикоантралног отитиса него код туботимпаничног отитиса ($p<0,01$) (Табела 2).

Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код болесника с туботимпаничним отитисом и микроскопски нормалном слузницом промоторијума бубне дупље било је 15 минута, а средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код болесника с туботимпаничним отитисом и полипоидно измењеном слузницом промоторијума бубне дупље било је 24 минута. Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби било је статистички високо значајно дуже код туботимпаничног типа хроничног супурационог отитиса медија с полипоидно измењеном слузницом промоторијума бубне дупље, него код туботимпаничног типа хроничног гнојног запаљења средњег ува

ТАБЕЛА 1. Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби према месту перфорације бубне опне код болесника с трауматском руптуром бубне опне.

TABLE 1. Mean time of tube mucociliary transport according to tympanic membrane perforation site in patients with traumatic ruptures of tympanic membrane.

Место перфорације бубне опне Tympanic membrane perforation site	Број ушију Number of ears	Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби (мин) Mean time of tube mucociliary transport (min)
Предња Anterior	5	7.5
Задња Posterior	4	7.8
Укупно Total	9	

$t=0.4885$; $df=7$; $p>0.05$

ТАБЕЛА 2. Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби према типу хроничног гнојног запаљења средњег ува с клинички нормалном слузницом промоторијума бубне дупље.

TABLE 2. Mean time of tube mucociliary transport according to type of chronic suppurative middle ear inflammation with clinically normal promontory mucosa of tympanic cavity.

Тип хроничног гнојног запаљења средњег ува Type of chronic suppurative middle ear inflammation	Број ушију Number of ears	Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби (мин) Mean time of tube mucociliary transport (min)
Туботимпанични Tubotympanic	7	15.0
Атикоантрални Atticoantral	5	35.5
Укупно Total	12	

$t=18.352$; $df=10$; $p<0.01$

ТАБЕЛА 3. Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби према типу хроничног гнојног запаљења средњег ува и средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби према клиничком налазу у слузници промоторијума бубне дупље.**TABLE 3.** Mean time of tube mucociliary transport according to type of chronic suppurative middle ear inflammation with clinically normal promontory mucosa of tympanic cavity.

Тип хроничног гнојног запаљења средњег ува Type of chronic suppurative middle ear inflammation	Клинички налаз у слузници промоторијума бубне дупље Clinical findings in promontory mucosa of tympanic cavity					
	Нормалана Normal		Едем/гранулације Edema/granulations		Тимпаносклероза Tympanosclerosis	
	Број ушију Number of ears	Средње време трајања МЦТ у туби Mean time of tube MCT	Број ушију Number of ears	Средње време трајања МЦТ у туби Mean time of tube MCT	Број ушију Number of ears	Средње време трајања МЦТ у туби Mean time of tube MCT
Туботимпанични Tubotympanic	7	15.0	6	24.0	0	0.0
Атикоантрални Atticoantral	5	35.5	9	48.0	2	>60.0
Укупно Total	12		15		2	

$t=5.218$; $df=11$; $p<0.01$ — $t=6.99$; $df=12$; $p<0.01$ — $t=10.856$; $df=13$; $p<0.01$
 МЦТ – мукоцилијарни транспорт; МСТ – mucociliary transport

с нормалном слузницом промоторијума бубне дупље ($p<0,01$) (Табела 3).

Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код болесника с атикоантралним отитисом и микроскопски нормалном слузницом промоторијума бубне дупље било је 35,5 минута. Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код болесника с атикоантралним отитисом и полипоидно измењеном слузницом промоторијума бубне дупље било је 48 минута. Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код атикоантралног типа хроничног супурационог отитиса медија с полипоидно измењеном слузницом промоторијума бубне дупље било је статистички високо значајно дуже него код атикоантралног типа хроничног гнојног запаљења средњег ува с нормалном слузницом промоторијума бубне дупље ($p<0,01$).

Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код атикоантралног отитиса с полипоидно измењеном слузницом промоторијума бубне дупље било је статистички високо значајно дуже него код туботимпаничног отитиса с полипоидно измењеном слузницом промоторијума бубне дупље ($p<0,01$).

Код иререверзибилно промењене слузнице бубне дупље (тимпаносклерозе) резултат теста клиренса сахараина, као мерила функције Еустахијеве тубе, био је негативан и после једног сата.

ДИСКУСИЈА

Еустахијева туба има активну и пасивну функцију, као и улогу у мукоцилијарном транспорту [2]. Активна функција Еустахијеве тубе је размена гасова између назофаринкса и средњег ува, која се остварује наизменичним отварањем и затварањем тубе контракцијом мишића ждрела при гутању. Чиниоци који утичу на промену лумена тубе јесу положај људског тела и ритам спавања. Поремећај активне функције тубе јавља се код конгенитал-

них малформација усне шупљине и ждрела, неуролошких поремећаја и обољења мишића ждрела. Пасивна функција тубе односи се на отвореност њеног лумена. Теорија механичке опструкције тубе као фактора поремећене вентилације средњег ува данас је одбачена [3]. Према мишљењу савремених истраживача, функционална опструкција тубе је узрок обољења средњег ува. Сматра се да стално отворена туба, тзв. патулусна (*patulous*) туба, ремети нормалну размену гасова између спољашње средине и шупљине средњег ува [4]. Стално повишен притисак ваздуха у назофаринксу услед учесталог дувања кроз нос у циљу елиминације секрета је узрок настанка патулусне тубе и поремећене аерације средњег ува [5].

Значај мукоцилијарног транспорта је уклањање изумрлих ћелија епитела тубе, изумрлих бактерија и секрета из простора средњег ува у назофаринкс. Мукоцилијарни транспорт у туби је одлика респирационе слузнице и обавља се у горњим дисајним путевима, носу и Еустахијевој туби. Предњи део средњег ува је прекривен респирационим епителом, чије се ћелије у условима запаљења трансформишу у ћелије које стварају мукус и у ћелије с цилијама [6]. Слузница Еустахијеве тубе је у физиолошким условима прекривена танким слојем мукуса, који покретима цилија бива пренесен ка назофаринксу. У условима запаљења повећано стварање мукуса је узрок блокаде мукоцилијарног транспорта и дисфункције тубе.

Различите промене у слузници средњег ува – попут едема слузнице, гранулација и полипа слузнице – утичу на функцију Еустахијеве тубе. Ове промене, с једне стране, могу да буду узрок суженог лумена тубе, док појачано стварање секрета у средњем ува као последица инфекције, с друге стране, може да буде узрок блокаде мукоцилијарног транспорта у туби. Доказано је да промене у слузници утичу на тубу и обрнуто: што су промене на слузници интензивније, функција тубе је слабија [7]. Тимпаносклероза, иререверзибилна патолошка промена у слузници средњег ува, указује на немогућност такве слузнице да врши размену гасова са шупљинама средњег ува.

ЗАКЉУЧАК

Код болесника с трауматском руптуром бубне опне испитивање је указало на то да место перфорације бубне опне (предње-задња) није од утицаја на трајање мукоцилијарног транспорта у туби.

Средње време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код оба типа хроничног гнојног запаљења средњег ува статистички је значајно дуже него код болесника с трауматском руптуром бубне опне.

Испитивање мукоцилијарног транспорта у туби тестом са сахариним указало је на статистички значајно дуже време трајања мукоцилијарног транспорта у туби код болесника с атикоантралним отитисом него код болесника с туботимпаничним отитисом и независно је од промена у слузници средњег ува.

Резултати нашег истраживања указују на могућност да је дуже време трајања мукоцилијарног транспорта у туби од већег утицаја за настанак атикоантралног него туботимпаничног отитиса. Код оба типа хроничног гнојног запаљења средњег ува постоји повезаност између степена оштећења слузнице средњег ува и времена трајања мукоцилијарног тран-

спорта у туби. Уколико је слузница средњег ува измењена у смислу тимпаносклерозе, време трајања мукоцилијарног транспорта у туби не може се измерити.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ar A, Luntz M, Mover-Lev H, Levi D, Harell M, Sadé J. Gas composition in middle ear cavity vs. superior vena cava blood of the guinea pig. Intersociety Meeting: regulation, integration, adaptation: a species approach 1994. *Physiologist* 1994; 31:A79.
2. Buckingham RA. Patent eustachian tube in the underaerated middle ear: a paradox. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97:219-21.
3. Sadé J. The nasopharynx eustachian tube and otitis media. *J Laryngol Otol* 1994; 108:95-100.
4. Magnuson B. Tubal closing failure in retraction type cholesteatoma and adhesive middle ear lesions. *Acta Otolaryngol* 1978; 86:408-17.
5. Sadé J, Ar A. Middle ear and auditory tube: Middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116(4):499-527.
6. Sadé J. Middle ear mucosa. *Arch Otolaryngol* 1966; 84:137-43.
7. Ješić S. Uzroci sekrecije iz uva posle timpanoplastike. U: Đerić D. (ured.). Hronični supurativni otitis media. Zbornik radova Okruglog stola XL otorinolaringološke nedelje. Trojan komerc, Beograd 2000; 91-8.

EUSTACHIAN TUBE MUCOCILIARY TRANSPORT IN CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

Snezana JESIC, Vladimir NESIC

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

ABSTRACT

Eustachian tube dysfunction is one of the well-known factors leading to development of chronic suppurative otitis media. Tube mucociliary transport is important for elimination of the inflammation products from the middle ear enabling recovery of the affected mucosa of the middle ear, local circulation and restoration of normal air pressure in the middle ear. The study was aimed at determining: 1. whether perforation site on the tympanic membrane influences tube mucociliary transport time in individuals with traumatic rupture of the eardrum; 2. possible time difference of tube mucociliary transport between group of patients with chronic suppurative otitis media and group of patients with traumatic rupture of the tympanic membrane; 3. possible time difference of tube mucociliary transport between chronic tubotympanic type of suppurative otitis media, so called tubotympanic otitis media and atticointral type of chronic suppurative otitis media, the so called atticointral otitis; 4. the association between the degree of defect of the tympanic membrane mucosa and time of tube mucociliary transport in each individual type of chronic suppurative inflammation of the middle ear. Eustachian tube mucociliary transport was studied in 16 patients with tubotympanic otitis, in 13 patients with atticointral otitis and in 9 patients with traumatic rupture of the eardrum (control group of patients). All patients were treated at the Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia in Belgrade during 2002. Tube mucociliary transport was studied upon instillation of 10 µl 5% sterile saccharine solution through the existing eardrum perforation in the course of preoperative preparation of the patient for surgical intervention. The time interval from the moment of sterile saccharine solution application till perception of the sweet taste in the mouth and pharynx was measured in studied

patients. The obtained results were analyzed using the methods of descriptive and analytical statistics (t-test for small independent samples). The mean time of tube mucociliary transport in patients with traumatic rupture of the tympanic membrane was 7.6 minutes. The mean time of tube mucociliary transport in tubotympanic otitis with normal mucosa of the tympanic cavity promontorium was 15 minutes, while mean time of tube mucociliary transport in tubotympanic otitis with polypoid changes of the promontory mucosa was 24 minutes ($t=5.218$; $p<0.01$). Mean time of tube mucociliary transport in atticointral otitis with normal promontory mucosa of the tympanic cavity was 35.5 minutes, while mean time of mucociliary tube transport in atticointral otitis with polypoid changes of promontory mucosa was 48 minutes ($t=6.99$; $p<0.01$). In the irreversibly changed tympanic cavity mucosa, tube clearance saccharine test was negative even after one hour. The results of our study indicate the possibility that prolonged mucociliary tube transport has greater influence to development of atticointral otitis rather than to development of tubotympanic otitis. The association between the degree of mucosal defect and time of mucociliary transport was evidenced in both types of chronic suppurative inflammation of the middle ear.

Key words: mucociliary transport, Eustachian tube, chronic suppurative inflammation of the middle ear.

Snezana JEŠIĆ
Institut za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 643 694

УЧЕСТАЛОСТ ЕКСТЕРНИХ РЕСОРПЦИЈА НА КОРЕНУ ЗУБА

Вања ОПАЧИЋ-ГАЛИЋ, Славољуб ЖИВКОВИЋ

Клиника за болести зуба, Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Ресорпције корена зуба представљају значајан проблем у ендодонтској терапији оболелих зуба и стоматолошкој пракси уопште. Циљ овог рада је да се на основу епидемиолошко-статистичких истраживања провери учесталост клиничких појава патолошких ресорпција на корену зуба болесника из свакодневне праксе у односу на врсту зуба, локализацију ресорпције, старосно доба и пол особе са ресорптивним променама. Као материјал за ову студију коришћена је рендгенолошка документација болесника Клинике за болести зуба Стоматолошког факултета у Београду који су лечени од 1997. до 2002. године. Испитивањем су обухваћени подаци из 15.654 клиничка картона болесника, из којих су издвајани ретроалвеоларни рендгенографски снимци зуба са видљивим ресорпцијама. Екстерне ресорпције су констатоване у виду рендгенолошких расветљења на различитим локализацијама спољашње површине корена зуба, праћених мањом или већом ресорпцијом ламине дуре или алвеоларне кости. Добијени резултати су показали да је од укупног броја прегледаних зуба у 594 случаја откривен неки облик ресорпције корена (3,79%). Екстерне ресорпције биле су чешће код горњих (55,1%) и код вишкорених зуба (50,3%), него код зуба доње вилице (44,9%) и једнокорених зуба (49,7%), али без статистички значајних разлика. Најчешћа локализација ресорпција био је апекс корена зуба (82,44%). Екстерне ресорпције корена најчешће се јављају у периоду од 21. до 30. године (28,4%), а најмањи проценат откривен је у популацији од 18 до 20 година (5,51%). Код особа женског пола (59,04%) знатно је чешћа појава екстерних ресорпција него код мушкараца (40,96%). На основу добијених резултата може се закључити да су екстерне ресорпције корена редак клинички феномен. Будући да овакве лезије могу утицати и на опште здравље болесника, правилна и правовремена дијагностика ове патологије зубних ткива је један од основних предуслова за успешну ендодонтску терапију корена оболелог зуба, односно превенцију општих обољења.

Кључне речи: епидемиологија, ресорпција корена.

УВОД

Ресорпција корена је појам који је углавном везан за смену млечних зуба (физиолошка ресорпција), јер се сматра да корен сталних зуба поседује заштитне капацитете који их чине отпорним на ресорпцију [1]. Иако о томе постоје многе теорије, највећу подршку има теорија да су цемент и прединт (који окружују дентин на корену) основни заштитни елементи у процесима ресорпције [2]. Сматра се да везивно ткиво периодонталног лигамента, спољни слојеви цемента (цементобласти и прецемент), као и унутрашњи слој цемента (интермедијарни цемент) ипак имају најважнију улогу у инхибицији ресорпције [1].

Међутим, у свакодневној стоматолошкој пракси уочено је да се ресорпције јављају и на коренима сталних зуба. Појава ресорптивних промена на корену зуба је велики проблем у пракси, јер отежава ендодонтско лечење оболелог зуба и тиме значајно смањује могућност очувања зуба.

Потврђено је да су за ресорптивне процесе на корену одговорне кластичне ћелије, које делују заједно са макрофагима и моноцитима у врло комплексним биолошким процесима ресорпције [3]. Бројни истраживачи су се бавили етиологијом ресорпција на корену зуба и дали допринос у проучавању различитих етиолошких фактора везаних за ресорпцију корена, али су многи узроци ресорпција корена зуба остали нерешени и до данашњих дана [4, 5].

Троуп (*Trope*) [6] сматра да су ресорпције последица деловања краткотрајних, односно дуготрајних надражаја на корен зуба. Транзитни стимулуси обухватају механичка оштећења зуба која су настала

услед трауматских повреда (интрузија, авулзија, латералне и екструзивне луксације, контузије). Другу групу чине ресорпције настале као последица деловања дуготрајних (прогресивних) фактора на зуб. То су, пре свега, притисак (ортодонтска померања, импактирани зуби, тумори, цисте), инфекција пулпног простора (апикална и латерална ресорпција) и сулкусна инфекција (цервикална ресорпција).

Екстерне ресорпције корена су најчешће последица активности мултинуклеарних кластичних ћелија које се налазе у периодонталном лигаменту. У нормалним условима (без трауматских и патолошких промена на зубу) постоји динамична равнотежа између остеобластичних и остеокластичних активности, чиме се одржава физиолошко стање корена зуба и кости [7]. Када услед деловања различитих фактора дође до поремећаја ове равнотеже, настаје ресорпција корена са губитком цемента, односно цемента и дентина [8]. Треба истаћи да екстерне ресорпције корена могу настати дуж целе површине корена зуба.

Изучавања екстерних ресорпција на корену зуба потврдила су да ова патолошка стања најчешће настају као компликација разних стоматолошких процедура, као што су хируршки захвати на зубу [1], ендодонтска [7] и ортодонтска терапија [9], или је етиолошки фактор непознат (идиопатске ресорпције) [10].

Иако на основу клиничких и хистолошких манифестација постоје бројне класификације ресорпција на корену зуба, екстерне ресорпције се најчешће класификују у пет облика: површне ресорпције корена, инфламаторне ресорпције (цервикалне, апикалне), анкилозе, ресорпције замене (*replacement resorptions*) и транзитни апикални поремећај [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се на основу епидемиолошко-статистичких истраживања провери учесталост клиничких појава патолошких ресорпција на корену зуба болесника из свакодневне праксе у односу на врсту зуба, локализацију ресорпције, старосно доба и пол особе.

МЕТОД РАДА

За ову студију коришћена је рендгенолошка документација болесника Клинике за болести зуба Стоматолошког факултета у Београду који су лечени од 1997. до 2002. године. Прегледано је 15.654 клиничких картона, из којих су издвајани само ретроалвеоларни рендгенографски снимци зуба са видљивим ресорпцијама. Ресорптивне промене било ког интензитета уочене су код 594 зуба.

Екстерне ресорпције су констатоване у виду рендгенолошких расветљења на различитим локализацијама спољашње површине корена зуба, праћених мањом или већом ресорпцијом ламине дуре или алвеоларне кости.

Анализа уочених ресорпционих промена урађена је на основу морфолошке групе зуба, локализације ресорпције на корену зуба, пола и старосног доба испитаника.

Параметри за праћење утицаја морфолошке групе зуба обухватили су горње једнокорене и вишечорене



СЛИКА 2. Екстерна ресорпција у средњој трећини корена.
FIGURE 2. External resorption on mid third of the root.

зубе и доње једнокорене и вишечорене зубе. Локализација ресорпције укључивала је поделу корена зуба на три сегмента: вратни (Слика 1), средњи (Слика 2) и апексни део (Слика 3). Учесталост јављања ресорпција корена обухватила је осам старосних група од 18. до 90. године, посматраних у функцији пола.

На основу прикупљених података по параметрима извршена је статистичка обрада добијених налаза. Статистичка анализа урађена је применом t -теста и χ^2 теста.

РЕЗУЛТАТИ

Добијени резултати су показали да је од 15.654 картона болесника у 594 случаја откривен неки облик ресорпције корена (3,79%).



СЛИКА 1. Екстерна ресорпција у вратном делу корена зуба (цервикална ресорпција).
FIGURE 1. External cervical resorption.



СЛИКА 3. Екстерна ресорпција у апексној трећини корена (ампутациона апексна ресорпција).
FIGURE 3. External apical resorption.

ТАБЕЛА 1. Учесталост екстерних ресорпција на корену посматраних у односу на морфолошку групу зуба.**TABLE 1.** The frequency of external resorptions in regard to morphological group of the tooth.

Горњи зуби Upper teeth		Доњи зуби Lower teeth		Једнокорени зуби Single root teeth		Вишекорени зуби Molars	
N	%	N	%	N	%	N	%
320	55.10	261	44.90	289	49.70	292	50.30

$$\chi^2=2.90; p>0.05$$

$$\chi^2=0.00; p>0.05$$

ТАБЕЛА 2. Учесталост екстерних ресорпција на корену посматраних у зависности од локализације процеса.**TABLE 2.** The frequency of external root resorptions in regard to localization of the process.

Укупно Total		Локализација Localization					
		Врат Cervix		Средина корена Mid of the root		Апекс Apex	
N	%	N	%	N	%	N	%
581	100	14	2.41	88	15.15	479	82.44

Од укупног броја откривених ресорпција 97,81% је било екстерног порекла, а само у 2,19% случајева ресорпције су биле интерне. Резултати указују на то да скоро сваки испитаник са ресорпционим дефектом на корену зуба има неки облик ресорпције екстерног порекла.

Екстерне ресорпције биле су чешће код горњих (55,1%) и вишекорених зуба (50,3%), него код зуба доње вилице (44,9%) и једнокорених зуба (49,7%) (Табела 1). Статистички значајних разлика у резултатима између морфолошких група није било.

Најчешћа локализација ресорпционих лезија био је апекс корена (82,44%), нешто ређе ресорпције откривене су у средњој трећини корена (15,15%), док је најређа локализација екстерних ресорпција била у цервикалном делу корена зуба (2,41%) (Табела 2).

Резултати посматрани у функцији старосне доби и пола испитаника показали су да је највећи проценат екстерних ресорпција уочен у популацији између 20 и 50 година. Уочено је да се екстерне ресорпције корена најчешће јављају у периоду од 21. до 30. године (28,4%), односно од 41. до 50. године (21,51%). У популацији од 31. до 40. године откривено је 16,01% случајева са ресорпционим променама на корену, у популацији од 51. до 60. године 12,05%, док је међу испитаницима у седмој деценији откривено 9,98% случајева ресорпције на корену зуба. У популацији која је у осмој деценији регистровано је 6,20% случајева екстерних ресорпција, а најмањи проценат откривен је код испитаника од 18. до 20. године (5,51%). Код особа старијих од 80 година налаз екстерних ресорпција је веома редак (0,34%) (Табела 3.) Разлике нису биле статистички значајне.

Анализа дистрибуције евидентираних екстерних ресорпција на корену зуба посматраних у односу на пол пацијента показала је да се оне чешће јављају код особа женског пола (59,04%), него код мушкараца (40,96%) (Табела 4).

Статистичка анализа је показала да постоји значајна разлика у дистрибуцији екстерних патолошких ресорпција између особа мушког и женског пола ($\chi^2=9,03; p<0,01$).

ДИСКУСИЈА

Патолошке ресорпције на корену зуба сматрају се ретким клиничким феноменом [2, 11]. Међутим, такав став се може потврдити или оповргнути једино утврђивањем учесталости њиховог појављивања у одређеној популацији.

Епидемиолошка истраживања појаве ресорпције корена зуба помажу у свеобухватном сагледавању проблема, у планирању стратегије и дефинисању услова за реализацију адекватног ендодонтског лечења. Овим истраживањима је утврђена пре свега

ТАБЕЛА 3. Учесталост екстерних ресорпција на корену посматраних у зависности од старосне доби пацијента.**TABLE 3.** The frequency of the external root resorptions in relation to the age of the patients.

Старост Age	Екстерне ресорпције External resorptions	
	N	%
18 – 20	32	5.51
21 – 30	165	28.40
31 – 40	93	16.01
41 – 50	125	21.51
51 – 60	70	12.05
61 – 70	58	9.98
71 – 80	36	6.20
81 – 90	2	0.34
Укупно Total	581	100

ТАБЕЛА 4. Учесталост екстерних патолошких ресорпција на корену посматраних у зависности од пола пацијента.**TABLE 4.** The frequency of external root resorptions in relation to the sex of the patients.

Укупно Total		Пол Sex			
		Мушкарци Male		Жене Female	
N	%	N	%	N	%
581	100	238	40.96	343	59.04

учесталост ресорпционих процеса на зубима, указано је на сложеност откривања и правилног и правовременог дијагностиковања, а тиме и на проблеме у лечењу ресорпција на корену зуба.

Чињеница да не постоје стандардни критеријуми за правовремено и ефикасно дијагностиковање и регистравање ресорпција корена утицала је на избор технике интраоралне радиографије у овим истраживањима. Иако је овакво испитивање тешко остварљиво неком другом техником, основни недостатак рендгенолошких анализа је тај што је резултат добијен на основу анализе једног рендгенског снимка [2, 7]. Сматра се да рендгенографски снимци нису апсолутно поуздани због дводимензионалног приказа тродимензионалних структура, па се често одређене клиничке, биолошке и патолошке карактеристике не морају показати на радиографијама [7]. Наиме, за правилну дијагнозу ових обољења неопходно је направити најмање два рендгенска снимка, и то из два угла снимања. У овим истраживањима су коришћени ретроалвеоларни снимци, јер је то за клиничаре и даље најприступачнији и најчешћи вид откривања и праћења патолошких процеса дентоалвеоларних структура.

Данас се у дијагностици денталних и костних промена примењују и савременије технике, које искључују грешке настале интерпретацијом дводимензионалних ретроалвеоларних снимака, као што су: дигитална радиографија, субтракциона радиографија, денситометријска анализа слике, томографија и компјутеризована томографија, магнетна резонанција, ултразвук и нуклеарне технике [12].

Екстерне ресорпције корена су процеси који настају као последица активности вишеједарних кластичних ћелија периодонталног лигамента [7]. Процеси се са спољне површине корена инфилтративно шире у цемент и дентин на различитим нивоима корена зуба. Рендгенолошка слика ових патолошких ресорпција је различита – од једва приметних ирегуларности контура корена до прилично јасних ирегуларних расветљења на корену, односно у околној алвеоларној кости.

Налаз ових истраживања и мали проценат откривених ресорпција код болесника лечених на Клиници за болести зуба (3,79%) потврђују тезу да је патолошке ресорпције на корену зуба ипак тешко открити само уз помоћ рендгенографских техника.

О оваквом налазу се, међутим, може дискутовати. Познато је да углавном не постоји корелација између радиолошких и хистолошких налаза, будући да се велики број ресорпција рендгенографски не региструје, пре свега због величине, односно неповољне локализације на корену. Ово потврђују и налази Лоа (*Loa*) и сарадника [9], који су, испитујући болеснике са апексним пародонтитисом на зубима, рендгенографски пронашли знаке апексне ресорпције корена код само 19% случајева, док су хистолошки налази указали на то да код 81% случајева на корену постоје мањи или већи ресорпциони дефекти. Хенри (*Henry*) и Вајнман (*Weinman*) су на основу хистолошких налаза зуба кадавера из нормалне популације у чак 90,5% случајева пронашли корене са одређеним степеном ресорпције [13].

Овако регистрован проценат екстерних ресорпција у нашој популацији је у корелацији са најчешћом денталном патологијом, односно са бројем хроничних запаљења у апексном периодонцијуму. Потврђено је такође да су хронична обољења на ендодонту у највећем броју случајева праћена и одређеним степеном ресорпције на тврдом ткиву и зуба и пародонта.

Резултати ове студије су показали да нема статистички значајних разлика у учесталости појаве екстерних ресорпција у зависности од морфолошке групе зуба. Најчешће захваћени зуби у овим истраживањима били су горњи молари, па секутићи и премолари, затим доњи секутићи, а најмањи проценат ресорпција уочен је код доњих молара. Висок проценат ресорпција код секутића и премолара могао би се објаснити чињеницом да ови зуби трпе велика оклузивна оптерећења, нарочито у поремећеном оклузивном односу зуба [14]. Ово се може додатно објаснити и чињеницом да је код великог броја зуба са ресорпцијом корена откривена и абразија зуба.

Анализа екстерних ресорпција корена посматраних у функцији локализације показала је да се оне најчешће јављају на апексу, затим у средњој трећини корена, а најмање на врату зуба. Распрострањеност хроничних апексних пародонтита у нашој популацији је у корелацији са појавом инфламационих апексних ресорпција [15]. Апекс корена зуба је посебно подложен ресорпцијама због анатомско-морфолошких варијација у грађи цементно-дентинске везе, као и због броја и припоја Шарпејевих влакана, која са осталим структурама чине баријеру за деловање кластичних ћелија [1, 2, 16, 17].

Добијене резултате о учесталости екстерних ресорпција у односу на животно доба требало би критички посматрати због малог броја откривених случајева (нарочито у групи испитаника од 81 до 90 година).

Учесталост екстерних ресорпција корена у односу на старосно доба и пол испитаника показала је да овај тип ресорпције чешће настаје код особа млађе и средње доби (до 30, односно до 50. године) и код особа женског пола. Истраживања других аутора такође су потврдила ове резултате, према којима распрострањеност ресорпција корена зуба међу половима није једнака, а ресорпциони процеси су чешћи код жена [11, 18-20]. Претпоставља се да могући хормонски дисбаланси могу имати улогу у ресорпцији корена. Потврђено је да естроген делује на кост тако што успорава ресорпцију, односно зауставља диференцијацију ћелија везивног ткива у остеокласте [11]. Такође се сматра да ниво калцитонина, који успорава ресорпцију, варира пропорционално повећању и смањењу естрогена [20].

ЗАКЉУЧАК

Екстерне ресорпције на корену зуба нису тако чест клинички феномен у нашој популацији. Овај тип ресорпција корена зуба најчешће захвата горње моларе и премоларе, а најчешће се локализују на апексу ко-

рена зуба. Процеси ресорпције су најизраженији код особа средњег животног доба, али се знатно чешће појављују код особа женског пола.

Подаци о учесталости ресорпција на корену зуба и правилна и правовремена дијагностика ове патологије зубних ткива основни су предуслови за успешно ендодонтско лечење. Ово је нарочито значајно, будући да овакве хроничне лезије често могу утицати на опште здравље болесника, па је, осим мултидисциплинарног приступа овом проблему, благовремена дијагноза и сарадња стоматолога са стручњацима других специјалности неопходна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trope M, Chivian N. Traumatic injuries. Pathways of the pulp. 7th ed, Mosby Inc. 1998; 572-82.
2. Trope M. Root resorption due to dental trauma. Endodontic Topics 2002; 1:79-100.
3. Ne RE, Witherspoon D, Gutmann JL. Root resorption. Quintessence Int 1999; 30:9-25.
4. Ingle JL, LK Bakland. Endodontics. 4th ed, Williams&Wilkins 1998; 430.
5. Goultschin J, Nitzan D, Azaz B. Root resorption. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982; 54:586-90.
6. Trope M. Current concepts in the replantation of avulsed teeth. Endodontic Practice 1999; 16-17.
7. Andreasen JO. External root resorption: its implication in dental traumatology, paedodontics, periodontics, orthodontics and endodontics. Int Endod J 1985; 18:109-18.
8. Yusuf WZ, Ghazali MN. Multiple external root resorption. JADA 1989; 118:453-455.
9. Laux M, Abbott PV, Pajarola G, Nair PNR. Apical inflammatory root resorption: a correlative radiographic and histological assessment. Int Endod J 2000; 33:483-93.
10. Di Domizio P, Orsini G, Scarano A, Piattelli A. Idiopathic root resorption: report of a case. J Endod 2000; 26:299-300.
11. Donald IG Jr, Miller RL. Idiopathic resorption of teeth. Am J Orthod 1986; 89:13-20.
12. Huuonen S, qrstavik D. Radiological aspects of apical periodontitis. Endodontic Topics 2002; 1:3-25.
13. Newman WG. Possible etiologic factors in external root resorption. Am J Orthod 1975; 67:522-39.
14. Heithersay GS. Invasive cervical resorption: An analysis of potential predisposing factors. Quintessence Int 1999; 30:96-110.
15. Mijušković D. Klinička i eksperimentalna ispitivanja reparativnih procesa u apikalnom parodontijumu posle endodontskih zahvata. Doktorska disertacija 1981.
16. Cotti E, Lusso D, Dettori C. Management of apical inflammatory root resorption: report of a case. Int Endod J 1998; 31:301-4.
17. Brown WAB. Resorption of permanent teeth. British Journal of Orthodontics 1982; 9:212-22.
18. Kerr DA, Courtney RM, Burkes EJ. Multiple idiopathic root resorption. Oral Surg 1970; 29:552-65.
19. Lydiatt DD, Hollins RR, Peterson G. Multiple idiopathic root resorption: Diagnostic considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 67:208-10.
20. Moody GH, Muir KE. Multiple idiopathic root resorption. J Clin Periodontol 1991; 18:577-580.

FREQUENCY OF THE EXTERNAL RESORPTIONS OF ROOT APEX

Vanja OPACIC-GALIC, Slavoljub ZIVKOVIC

Department of Conservative Dentistry and Endodontics, Faculty of Stomatology, Belgrade

ABSTRACT

Root resorptions present a significant problem in endodontic therapy of the affected teeth and in dentistry in general. The objective of this study was to analyze, based on epidemiological and statistical research, the frequency of clinical incidence of pathological root resorptions in everyday practice related to localization, type of tooth, age and sex of patients. Radiographic documentation of patients treated from 1997 till 2002 at the Department of Conservative Dentistry and Endodontics, Faculty of Stomatology in Belgrade, was used as baseline for this study. Retroalveolar radiographs of teeth with visible signs of resorptions were singled out from 15654 patients' clinical records used for this study. The external resorptions were shown as radiolucent areas localized on various outer root surfaces, followed by significant or less significant resorption of lamina dura and alveolar bone. Out of all teeth analyzed in this study, 594 (3.79%) showed some kind of resorption. The external resorptions were found to be more present in the upper jaw (55.10%) and molars (50.30%) than in the lower jaw (44.90%) and single root teeth (49.70%), but in both cases without significant statistical differences. The most frequent localization of resorptions

was root apex (82.44%). In regard to age, the most frequent resorptions were recorded in patients aged between 21 and 30 years (28.40%), and the lowest incidence was found in the youngest population (5.51%). The results also showed that resorptions were more frequent among the female population (59.04%) than among the male population (40.96%). Based on these results, we may conclude that the external root resorptions are not a frequent clinical phenomenon. Proper and early diagnostics of such tissue pathology is one of the basic prerequisites for successful endodontic therapy of the affected root.

Key words: epidemiology, root resorption.

Vanja OPAČIĆ-GALIĆ
Klinika za bolesti zuba
Stomatološki fakultet
Rankeova 4, 11000 Beograd
Tel: 011 435 722
E-mail: goran.galic@teknokx.com

АКСИЛОБИФЕМОРАЛНИ БАЈПАС

Лазар Б. ДАВИДОВИЋ¹, Милан С. МИТРИЋ², Душан М. КОСТИЋ¹, Живан В. МАКСИМОВИЋ¹, Слободан Д. ЦВЕТКОВИЋ¹, Илијас С. ЧИНАРА¹, Андреја Д. ДИМИЋ¹, Никола С. ИЛИЋ¹

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

2. Хируршко одељење, Општа болница, Кикинда

КРАТАК САДРЖАЈ

Аксилофеморални бајпас подразумева спајање аксиларне и феморалне артерије графтом који је постављен поткожно. Најчешће се додатним графтом, који је такође поткожно постављен, овај графт спаја са контралатералном феморалном артеријом и тада говоримо о тзв. аксилобифеморалном бајпасу. Ова екстраанатомска процедура је алтернатива стандардним реконструкцијама аортоилијачне регије када су оне контраиндиковане услед општих или локалних разлога. Анализирано је 37 оваквих процедура. Оне су изведене код 28 болесника са оклузивном болешћу аортоилијачног сегмента, који су због коморбидитета били високоризични: код једног болесника са руптуром јукстареналне анеуризме абдоминалне аорте, код пет болесника са аортоентеричном фистулом и два болесника са јатрогеном повредом абдоминалне аорте. Рани постоперациони морталитет износио је 13,5%. Преживели болесници су надгледани у периоду од шест месеци до 17 година (просечно 40,1 месец). Резултати су показали да је аксилобифеморални бајпас добра алтернатива аортобифеморалном бајпасу, имајући у виду морталитет и удаљену проходност. Аутори сматрају да је аксилобифеморална реконструкција пре свега индикована у случајевима где је због стања у абдомену (инфекција, прираслице, коморбидитет) анатомска реконструкција контраиндикована или технички тешко изводљива, односно код високоризичних болесника код којих је очекивани животни век ограничен.

Кључне речи: аксилофеморални бајпас.

УВОД

Аксилофеморални (АхF) бајпас подразумева спајање аксиларне и феморалне артерије графтом који је постављен поткожно [1]. Обично се овај графт помоћу додатног графта, који је такође поткожно постављен, спаја са контралатералном феморалном артеријом и тада говоримо о тзв. аксилобифеморалном бајпасу (АхFF). Ову процедуру су, као операцију „из нужде“, први извели Блејздел (Blaisdell) и Хол (Hall) 1962. године [2]. У нашој земљи су прву такву операцију извели Вујадиновић и Лотина 1981. године [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је приказ раних и удаљених резултата, односно индикација аксилобифеморалног бајпаса.

МЕТОД РАДА

Овом ретроспективном студијом обухваћено је 37 болесника који су оперисани од 1981. до 2003. године на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду. Међу болесницима било је 28 особа мушког (75,67%) и девет особа женског пола (24,33%). Просечна старост болесника износила је 62,15 година (34-76).

Индикације за реконструкцију аортоилијачног сегмента биле су:

- оклузивна болест аортоилијачног сегмента – 28 болесника (75,67%);
- руптура јукстареналне анеуризме абдоминалне аорте (РААА), где се није сигурно могла ушити проксимална анастомоза па је аорта слепо затворена – један болесник (2,7%);

- аортоентерична фистула (АЕФ), једна примарна и три секундарне – пет болесника (13,51%);
- јатрогена лезија и тромбоза абдоминалне аорте након нефректомије – два болесника (5,4%);
- *anus preternaturalis definitivus* код болеснице лечене због ректовагиналне фистуле – један болесник (2,7%).

Разлог да се код 28 болесника са оклузивном болести аортоилијачног сегмента уради АхFF а не анатомска реконструкција абдоминалне аорте било је обољење срца – код 12 болесника (42,85%), тешка форма респираторне слабости – код 10 болесника (35,7%), а код шест болесника (21,47%) претходне, вишеструке абдоминалне процедуре. Операциони захват је извођен у условима опште ендотрахеалне анестезије. Десна пазушна артерија је као донорска искоришћена у 26 (70,3%), а лева у девет случајева (29,7%). У 34 случајева је коришћен дакронски, а у три случаја политетрафлуороетиленски (PTFE) графт. Код четири болесника урађена је истовремена профундопластика, а код три феморопоплитеални бајпас. Код три болесника је учињена екстирпација инфицираног АФФ графта. У пет случајева са АЕФ истовремено је урађен захват на гастроинтестиналном тракту (сутура дуоденума – код два болесника, ресекција дуоденума и проксималног дела јејунума дуодено-јејуно и ентеро-ентеро анастомозом – код три болесника).

Болесници су контролисани након једног месеца, три и шест месеци, а потом једном годишње. Провера проходности бајпаса је вршена физикалним и доплер сонографским прегледом. У случају сумње на стенозу анастомозе или дисталне прогресије болести, примењивани су дуплекс ултрасонографски и ангиографски преглед. Обрађивани резултати су анализирани χ^2 тестом, а за статистички значајну разлику је прихваћен $p < 0,05$. За верификацију по-

датака о удаљеној протојности графта коришћена је метода *life table*.

РЕЗУЛТАТИ

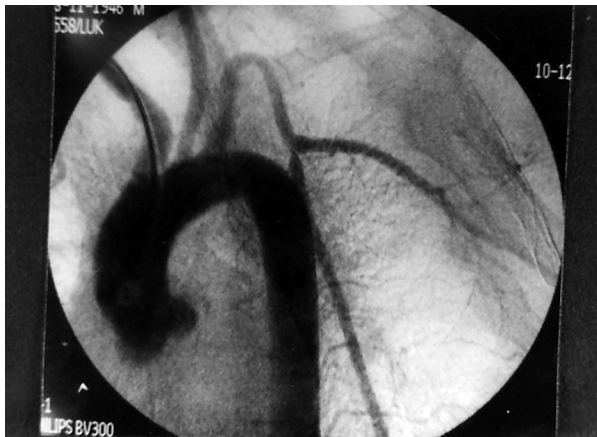
Пет болесника је умрло у раном постоперационом периоду, тако да је стопа раног морталитета у нашој групи релативно висока – 13,5%. Непосредни узроци морталитета су били сепса (један болесник), *MOFS* (три болесника) и инфаркт миокарда (један болесник). Треба нагласити да је до смртног исхода дошло код једног болесника са руптурираном анеуризмом абдоминалне аорте, код два болесника са *AEF* и два болесника са инфекцијом графта.

Забележене су две ране тромбозе графта (5,3%), које су успешно саниране помоћу тромбектомије. Просечна дужина надгледања болесника износила је 40,1 месец (од шест месеци до 17 година). Током тог периода забележена су још три смртна исхода (након 13 месеци, две и три и по године од операције). У два случаја узрок је био *CVI*, а у једном случају малигном уринарног тракта.

Током периода надгледања забележене су четири касне оклузије графта (10,7%). Оне су настале шест, 15, 26 и 48 месеци после операције. У три случаја узрок је била прогресија оклузивне болести на реципијентној артерији, а у једном анастомотична неоинтимална хиперплазија на реципијентној артерији. У прва три случаја нова реконструктивна операција није била могућа, док је у четвртном случају учињена дезопструкција и *patch* пластика дисталне анастомозе. Због сумње на стенозу у нивоу проксималне анастомозе, један болесник је две године након операције испитан доплер сонографски и ангиографски (МР ангиографија). Констатована је ангулација артерије на нивоу проксималне анастомозе, која није хируршки коригована јер није била хемодинамски значајна (Слика 1).

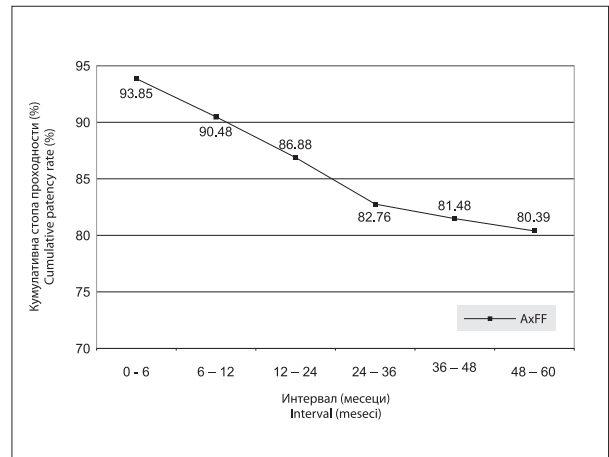
Life table анализа је показала да је кумулативна секундарна проходност графта у *AxFF* позицији након пет година надгледања 80,39% (Графикон 1).

Осам месеци након операције нађена је једна анастомотична псеудоанеуризма. Она је настала на спо-



СЛИКА 1. Контролна ангиографија показује ангулацију аксиларне артерије након *AxFF* байпаса.

FIGURE 1. Control angiography shows the angulation of the axillar artery after *AxFF* bypass grafting.



ГРАФИКОН 1. Кумулативна стопа удаљене проходности након *AxFF* байпаса.

GRAPH 1. Cumulative rate of late patency after *AxFF* bypass grafting.

ју *AxF* графта са аутовенским графтом у феморопоплитеалној позицији. Та препона је непосредно постоперационо била инфицирана, али без знакова афекције графта. Урађена је успешно секундарна реконструктивна процедура.

Код једног болесника се три године након операције развио периграфтни сером. Он је био локализован у супрапубичној регији у пројекцији попречног крака графта, као и у бочном делу грудног коша у пројекцији главног стабла графта. Сером је неуспешно лечен вишеструким пункцијама, па је постављена индикација за хируршко лечење. Током операције је парцијално екстирпирани стари и стављен нови графт. Болесник је петнаест дана након операције умро због инфаркта миокарда са проходним графтом.

Инфекција графта је потврђена код два болесника. Код првог је у питању била претходна инфекција *AFF* графта, због чега је већ учињена ампутација десне ноге. Последица поновљене инфекције била је екстирпација графта и ампутација и другог екстремитета. Код другог болесника је након пет месеци дошло до инфекције главног стабла графта у пројекцији помоћне инцизије на тораксу. Главно стабло је екстирпирано и пласиран је нови графт, који је проксимално анастомозован на леву аксиларну артерију, а дистално на постојећи *cross over* графт са леве стране. Постоперационо је регистрована удаљена проходност графта три године, без инфекције.

ДИСКУСИЈА

Индикације за аксиларнофеморалну реконструкцију аортоилијачног сегмента могу бити локалне и опште. Локалне су везане за одређена стања у абдомену, а опште углавном за стање кардиореспирационог система. У том контексту, апсолутне локалне индикације за *AxFF* байпас су: интраабдоминална инфекција [4-7], инфекција графта у аортој позицији [3, 7], примарне и секундарне аортоентеричне фистуле [3, 8, 9], инфициране аортне анеуризме [7, 10] и супуративни аортитис [11].

Релативне локалне индикације за *AxFF* реконструкције су: синистропозиција доње шупље вене, што је тешко знати пре хирушког захвата [6, 12], малигнитет у абдомену [3, 13-15], постирадијациони артеритис [14, 16, 17], високе оклузије абдоминалне аорте [15], очување сексуалне функције, која се препарирањем инфрареналне аорте може поарметити [15], гојазност [6, 15], колостома или илеостома [6], ретроперитонеална фиброза [6], мултипле претходне абдоминалне операције са бројним адхезијама [6], комплексна венрална хернија [6], цироза јетре [6, 9].

Пошто је једна од индикација за *AxFF* реконструкцију високоризично стање болесника, пре свега имајући у виду кардиореспираторни систем, интересантно је анализирати рани морталитет и упоредити га са оним код *AFF* байпаса. За поређење смо изабрали групу од 283 болесника којима је на нашем институту, због аортоилијачне оклузивне болести, урађен *AFF* байпас. Ови резултати су обрађени студијом која је завршена 1995. године [18].

Стопа раног морталитета у групи са *AxFF* износила је 13,5%, док је у групи са *AFF* била 7%. Не постоји статистички значајна разлика у стопи раног морталитета између групе са *AxFF* и групе са *AFF* байпасом ($\chi^2=2,016$; $p>0,05$). Међутим, ово се односи на све болеснике са *AxFF*, а не само на оне који су имали аортоилијачну оклузивну болест. Уколико би се изузели три болесника који су егзитуирали због *AFF* и један болесник због РААА, стопа раног морталитета у групи са *AxFF* би износила 7,14%, али ни у овом случају нема статистички значајне разлике између две анализиране групе болесника ($\chi^2=0,1379$; $p>0,05$). Најадекватније упоређивање ових група може се направити ако се из групе болесника са *AFF* байпасом издвоје само они који су због системских разлога били високоризични, па се упореде са онима којима је из истих разлога аортоилијачна оклузивна болест лечена помоћу *AxFF* байпаса. У овом случају рани морталитет болесника са *AxFF* байпасом је статистички значајно нижи у односу на онај са *AFF* байпасом.

Стопу раног морталитета након *AxFF* реконструкције наводе и други аутори: Ми (Mii) – 3,7% [19], Логерфо (Logerfo) – 8% [20], Џонсон (Johnson) – 2% [21], Рудерфорд (Rutherford) – 11% и 13% [22], Тејлор (Taylor) – 5% [23], Јегер (Yaeger) – 13% [24]. Ни други аутори нису нашли статистички значајну разлику у раном морталитету у зависности од тога да ли је рађен *AFF* или *AxFF* байпас [25, 26], мада је мало студија које су се бавиле овим питањем.

Друго значајно питање је да ли је *AxFF* реконструкција добра алтернатива *AFF*, имајући у виду проходност графта.

Рана проходност графта код наших болесника са *AxFF* байпасом износила је 94,7%, а у поменутој групи болесника са *AFF* байпасом 97,9% [18], и ту није било статистички значајне разлике ($\chi^2=0,7271$; $p>0,05$). Седамдесетих година прошлог века удаљена проходност *AxFF* байпаса била је значајно лошија у поређењу са *AFF* реконструкцијама. На то су утицале лоше протезе [29], као и оклузија површине бутне артерије [22]. Увођењем нових модела протеза,

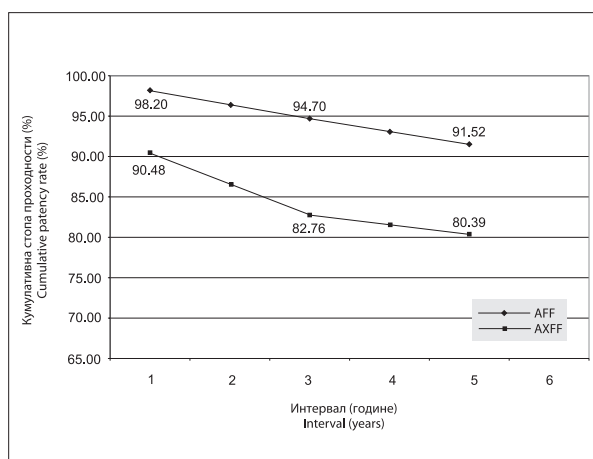
које су на разне начине усавершене и ојачане, решен је први проблем, будући да је тиме повећана отпорност графта на спољашњу компресију [19]. Пре тога је, рецимо, до тромбоза графта у *AxFF* позицији долазило и због бизарних разлога (притисак током спавања).

Тиме, међутим, није решен други проблем, иако није јасно да ли је то само статистички значајна коинциденција или, пак, оклудирана површина бутна артерија заиста има већи утицај на проточност *AxFF* него *AFF* байпаса. Мекинси (McKinsey) [8] је 1995. године нашао да је петогодишња примарна проходност *AFF* байпаса 80%, а *AxFF* байпаса само 50%. У истом периоду секундарна проходност је износила 92% за *AFF*, а 73% за *AxFF* байпас. То је био разлог да се *AxFF* байпас изводи само код строго индикованих случајева. Ми и сарадници [19] су 1998. године, након анализе 81 *AxFF* байпаса, нашли следеће податке о примарној и секундарној проходности: после три године 81 и 88%, после пет година 73 и 80%, а после седам година 70 и 77%. Ови резултати, који су знатно бољи него претходни, фаворизују *AxFF* процедуру. Компаративне студије говоре нешто друго. Пасман (Passman) и Тејлор [26] су 1996. године у одвојеним компаративним анализама 139 *AFF* и 108 *AxFF* реконструкција нашли да је петогодишња примарна удаљена проходност била 74% за *AxFF*, а 80% за *AFF* байпас. Ту није било статистички значајне разлике.

Графикон 2 приказује *life table* анализу примарне проходности *AFF* и *AxFF* байпаса.

Разлика у кумулативној стопи удаљене проходности група са *AxFF* и *AFF* байпасом постоји, али се објашњава високом стопом морталитета и преоперационим морбидитетом који је анализиран са индикацијама за *AxFF*. У сваком случају, разлика није значајна. Такође, секундарна удаљена проходност *AxFF* графта након пет година од 80,39% прихватљива је и на нивоу већине објављених серија у свету, а чији је део у овом раду и представљен.

Табела 1 приказује морталитет и примарну проходност *AxFF* байпаса из значајнијих светских студија.



ГРАФИКОН 2. Компарација удаљене проходности *AFF* и *AxFF* байпаса.

GRAPH 2. Comparison of late patency after *AFF* and *AxFF* bypass grafting.

ТАБЕЛА 1. Приказ морталитета и удаљене проходности након *AxFF* бајпаса значајнијих светских студија.
TABLE 1. Review of mortality and late patency rate after *AxFF* bypass grafting in a world well-known studies.

Година Year	Аутор Author	Морталитет Mortality			Проходност Patency			
		N	30 дана 30 days (%)	5 година 5 year (%)	Тип Type	N	1 година 1 year (%)	5 година 5 year (%)
1971	Moore et al. [27]	52	8	70	AxF(F)BG	52	62	9
1977	Eugene et al. [28]	59	8	73	AxF	35	62	30
					AxFF	24	62	30
1977	LoGerfo et al. [20]	130	8	23	AxF	64	64	37
					AxFF	66	89	74
1977	Johnson et al. [21]	56	2	37	AxFF	56	82	76
1978	Sheiner [31]	45	2	32	AxF	25	60	51
1979	Ray et al. [32]	84	3.7	32	AxF	33	75	67
					AxFF	21	90	77
1982	Kenney et al. [33]	92	-	-	AxF	58	85	66
1982	Courbier et al. [34]	220	3.6	24	AxF	220	87	64
1985	Ascer et al. [35]	56	5.3	57	AxF	34	68	44
1985	Allison et al. [36]	109	6.4	44	AxF	87	48	16
					AxFF	25	58	45
1986	Chang [37]	88	2	47	AxF	47	-	33
1986	Christenson et al. [38]	85	3.6	45	AxF(F)BG	85	74	68
1986	Foster [39]	52	12	60	AxF(F)BG	52	60	32
1986	Donaldson [40]	100	8	31	AxF(F)BG	72	78	48
1986	Savrin et al. [41]	33	18	59	AxF(F)BG	96	91	75
1986	Schultz, Sauvage [42]	41	-	-	AxF(F)BG	41	95	80
1987	Rutherford et al. [22]	42	12	50	AxF	15	48	19
					AxFF	25	78	62
1987	Pietri et al. [43]	167	7.2	-	AxF(F)BG	167	-	35
1988	Hepp et al. [44]	124	4.9	40	AxF	102	60	46
					AxFF	22	83	80
1989	Masson et al. [45]	37	2.8	-	AxF(F)BG	37	-	80
1990	Naylor et al. [46]	38	11	56	AxF	21	-	50
					AxFF	17	-	80
1990	Harris et al. [47]	76	4.5	-	AxFF	76	93	85
1991	De, Hepp [48]	131	5-3	-	AxF	107	-	44
					AxFF	24	-	73
1992	Bacourt et al. [49]	98	24	55	AxFF	98	-	65
1992	Wittens et al. [50]	117	12	-	AxFF	58	38	-
1993	El Massry et al. [51]	79	5	79	AxF	50	-	79
					AxFF	29	-	76
1994	Taylor et al. [23]	184	5	48	AxF(F)BG	184	-	71

N – број случајева, *AxF* – аксилофеморални бајпас, *AxFF* – аксилобифеморални бајпас, *AxF(F)BG* – комбиновани *AxF* и *AxFF*, – = без података;
N – number of cases, *AxF* – axillofemoral bypass, *AxFF* – axillobifemoral bypass, *AxF(F)BG* – combined *AxF* and *AxFF*, – = no data

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата и литературних података закључујемо и сугеришемо следеће:

- *AxFF* бајпас је индикуван у случајевима кад у абдомену постоје одређена стања (инфекција, прираслице, малигнитет,...) па је анатомску реконструкцију тешко или немогуће извести;
- имајући у виду лошију удаљену проходност према *AxFF* у односу на *AFF* бајпас, код болесника са аортоилијачном оклузивном болешћу *AxFF* бајпас треба примењивати само ако су у питању високоризични болесници и они са ограниченим очекиваним животним веком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blaisdell FW, Pevce WC. Extra-anatomic bypass grafting. In: Current diagnosis & treatment in vascular surgery. Dean RH, Yao JS, Brewster DS. Prentice Hall International Inc., Connecticut 1995.
2. Blaisdell FW, Hall AD. Axillary-femoral artery bypass for lower extremity ischemia. Surgery 1963; 54:563.
3. Lotina S. Alternativni putevi (ekstraanatomski bajpas) u revaskularizaciji aorto-ileofemoralnih arterijskih lezija. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1983.
4. Matesanz J, Acin F, Tanners S. Extra-anatomic bypas. Clinical and hemodynamic results in Bircks W, Osteneyc J, Sehlte HD (eds). Cardiovascular surgery 1980. Springer Verlag, Berlin, 1981. p.131.
5. Levy JB. Les pontages atipiques dans la chirurgie des arteriopathies oblitterantes des membres inferieurs. J Chir 1974; 107 (2):189-204.

6. Rutherford RB, Midel MB. Extra-anatomic bypass in vascular surgery. Rutherford RB. Fourth Edition WB Sanders Company, Philadelphia, 1995.
7. Moneta G, Taylor LM, Yager RA, et al. Surgical treatment of infection of aortic aneurysm. *Am J Surg* 1998; 175(5):396-9.
8. McKinsey JF. Extra-anatomic reconstruction. *Surg Clin North Am* 1995; 75(4):731-4.
9. Davidović L, Spasić D, Lotina S i sar. Aorto-enterične fistule. *Srp Arh Celok Lek* 2001; 129:183-93.
10. Marty Anne C, Alric P, Prudhokke M, Picard F. Bilateral spleno-renal bypass and axillobifemoral graft for management of juxta-renal mycotic aneurysm. *Cardiovas Surg* 1996; 4(3):331-4.
11. Absolon KB, Freant L, Newsome D. Extrathoracic axillary-iliac bypass. Substitution of resected descending thoracic aorta. *Surgery* 1975; 77:75.
12. Oblath RW, Green RM, DeWeese JA, Rab CG. Extra-anatomic bypass of the abdominal aorta: management of postoperative thrombosis. *Ann Surg* 1978; 187:647.
13. Neutzel DF, Meszoely I, Tarpley J, Narsland TC. Aortoiliac occlusive disease and gastrointestinal malignancy: changing therapeutic options. *Ann Surg* 1998; 64(4):293-7.
14. Alexander HR, Selby PJ. Axillofemoral bypass grafts using polytetrafluoroethylene. *South Med J* 1980; 73(10):1325-29.
15. De Laurentis DA, Sala LE, Russel E, et al. A twelve-year experience with axillofemoral and femorofemoral bypass operations. *Surg Gynecol Obst* 1978; 147:881.
16. Avila R, Boyle J, Heaney JP. Axillary-femoral bypass. *Arch Surg* 1966; 92(1):118-9.
17. Cormier JM, Bacourt YF. Pontages axillofemoraux. *J Chir* 1970; 100:478-92.
18. Davidović L, Lotina S, Vojnović B, Kostić D, Marković D, Marković M, Jakovljević N, Simić T. Aorto-bifemoral grafting: factors influencing late results. *Angiology and Vascular Surgery* 1999; 5(2):85-95.
19. Mii S, Mori A, Sakata H, Kawazoe N. Fifteen-year experience in axillofemoral bypass with externally supported knitted dacron prosthesis in Japanese hospitals. *J Am Coll Surg* 1998; 186(5):581-8.
20. LoGerfo FW, Johnson WC, Carson JD, et al. A comparison of the late patency rates of axillobilateral and axillounilateral femoral grafts. *Surgery* 1977; 81:33-40.
21. Johnson WC, LoGerfo FW, Vollman RW, et al. Is axillo-bilateral femoral graft an effective substitute for aortic-bilateral iliac (femoral) graft? An analysis of ten-year experience. *Ann Surg* 1977; 186:123.
22. Rutherford RB, Patt A, Pearce WH. Extra-anatomic bypass: a closer view. *J Vasc Surg* 1987; 6:437-76.
23. Taylor LM Jr, Park TC, Edwards JM, Yaeger RA, McConell DC, Moneta GA, et al. Acute disruption of polytetrafluoroethylene grafts adjacent to axillary anastomosis: a complication of axillofemoral grafting. *J Vasc Surg* 1994; 20:520-8.
24. Yaeger R, Taylor L, Moneta G, et al. Improved results with conventional management of infrarenal aortic infection. *J Vasc Surg* 1999; 30:76-83.
25. Mohan CH, Sharp WJ, Hobellah JJ, et al. A comparative evaluation of externally supported PTFE axillobifemoral and axillounifemoral grafts. *J Vasc Surg* 1995; 21(5):801-8.
26. Passman MA, Taylor LM, Moneta GL, Edwards JM, Yaeger RA, McConell DB, Porter JM. Comparison of axillofemoral and aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1996; 23(2):263-9.
27. Moore WS, Hall AD. Late suture failure in the pathogenesis of anastomotic false aneurysms. *Ann Surg* 1970; 172:1064-8.
28. Eugene J, Goldstone J, Moore WS. Fifteen-year experience with subcutaneous bypass grafts for lower extremity ischemia. *Ann Surg* 1976; 181:424.
29. Sheiner NM. Peripheral vascular surgery: Alternate anatomical pathways and the use of allograft veins as arterial substitutes. In: *Current Problems in Surgery: Arterial infection*. Wilson SE, Van Wagenen P, Passaro E Jr (editors). Year Book Medical Publishers, 1978.
30. Ray LI, O'Connor JB, Davis CC, et al. Axillofemoral bypass: A critical reappraisal of its role in the management of aortoiliac occlusive disease. *Ann J Surg* 1979; 138:117-28.
31. Kenney DA, et al. Comparison of noncrimped, externally supported (EXS) and crimped, nonsupported Dacron prostheses for axillofemoral and above knee femoropopliteal bypass. *Surgery* 1982; 92:931.
32. Courbier R, Jausseran JM, Bergeron P. Axillofemoral bypass, material of choice. *Marseill Chir* 1980; 12: 244-46.
33. Ascer E, et al. Comparison of axillounifemoral and axillobifemoral bypass operations. *Surgery* 1985; 97:169.
34. Allison HF, Terblanche J, Immelman EJ. Axillofemoral bypass: A 2-decade experience. *S Afr Med J* 1985; 68:559.
35. Chang JB. Current state of extra-anatomic bypasses. *Am J Surg* 1986; 152:202.
36. Christenson JT, et al. The late results after axillo-femoral bypass grafts in patients with leg ischaemia. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27:131.
37. Foster MC. A review of 155 extra-anatomic bypass grafts. *Ann R Coll Surg Engl* 1986; 68:1.
38. Donaldson MC, Louras JC, Buckham CA. Axillofemoral bypass: A tool with a limited role. *J Vasc Surg* 1986; 3:757.
39. Savrin RA, Record GT, McDowell DE. Axillofemoral bypass: Expectations and results. *Arch Surg* 1986; 121:1016.
40. Schultz GA, Sauvage LR, Matisen SR, et al. A five to seven years experience with externally supported dacron prosthesis in axillofemoral and femorofemoral bypass. *Ann Vasc Surg* 1986; 1:214-223.
41. Pietri P, et al. Long term results of extra anatomical bypasses. *Int Angiol* 1987; 6:429.
42. Hepp W, De Jonge K, Pallua N. Late results following extra-anatomic bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29:181.
43. Mason RA, et al. Alternative procedures to aortobifemoral bypass grafting. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30:192.
44. Taylor LM Jr, Park TC, Edwards JM, Yaeger RA, McConell DC, Moneta GA, et al. Acute disruption of polytetrafluoroethylene grafts adjacent to axillary anastomosis: a complication of axillofemoral grafting. *J Vasc Surg* 1994; 20:520-8.
45. Harris EJ, et al. Clinical results of axillobifemoral bypass using externally supported polytetrafluoroethylene. *J Vasc Surg* 1990; 12:416.
46. De P, Hepp W. Present role of extraanatomic bypass graft procedures for aortoiliac occlusive disease. *Int Angiol* 1991; 10:224.
47. Bacourt F, et al. Axillobifemoral bypass and aortic exclusion for vascular septal lesions: A multicenter retrospective study of 93 cases. *Ann Vasc Surg* 1992; 6:119.
48. Witens C, Van Houste, Van Urk H. European prospective randomised multi-center axillobifemoral trial. *Euro J Vasc Surg* 1992; 6:115.
49. El-Massry S, et al. Axillofemoral bypass with externally supported knitted Dacron grafts: a follow up through twelve years. *J Vasc Surg* 1993; 17:107.

AXILLOBIFEMORAL BYPASS GRAFTING

Lazar B. DAVIDOVIĆ¹, Milan S. MITRIC², Dusan M. KOSTIC¹, Zivan V. MAKSIMOVIC¹, Slobodan D. CVETKOVIC¹,
Ilijas S. CINARA¹, Andreja D. DIMIC¹, Nikola S. ILIC¹

1. Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Department of Surgery, General Hospital, Kikinda

INTRODUCTION

Axillo-femoral bypass (AxF) means connecting the axillar and femoral artery with the graft that is placed subcutaneously [1]. Usually, this graft is connected with contralateral femoral artery via one accessory subcutaneous graft, and this connection is known as axillobifemoral bypass (AxFF). This extra-anatomic procedure is an alternative method to the standard reconstruction of aortoiliac region when there are contraindications for general or local reasons.

OBJECTIVE

The objective of this paper is to show early and late results of AxFF bypass grafting as well as to show the indications for AxFF bypass.

METHODS

The sample consisted of 37 patients. The procedure was performed in 28 patients who suffered from aortoiliac occlusive disease and who were at high risk due to the comorbidity – in one patient with the rupture of juxtarenal aneurysm of abdominal aorta; in five patients with aortoenteric fistula, in two patients with iatrogenic lesion of abdominal aorta and in one female patient with anus preternaturalis definitivus who was treated for rectovaginal fistula. Donor's right axillary artery was used in 26 cases (70.3%), and donor's left axillary artery was used in 9 cases (29.7%). Dacron graft was used in 34 patients and Polytetrafluoroethylene graft was used in three patients. Simultaneously, profundoplastic was done in four patients and femoro-popliteal bypass was performed in three patients. In five patients who suffered from aortoenteric fistula, simultaneous intervention of gastrointestinal system has been done. χ^2 test was used for statistical evaluation and life table method was used for verification of late graft patency.

RESULTS

The rate of early postoperative mortality was 13.5%. The causes of death were: sepsis – 1, MOFS – 3, and infarct myocardium – 1. The mean follow up period was 40.1 months, ranging from six months to 17 years. During the follow up period, an early graft thrombosis was identified in two and late graft occlusion was reported in four patients. As

the cause of occlusion, the progression of occlusive disease of recipient artery was identified in three patients, while anastomotic neointima hyperplasia of recipient artery was identified in one patient. Three patients died during the follow up period. As the cause of death, CVI was reported in two patients and malignancy of the urinary tract was found in one patient. The other complications were – artery angulation on the level of proximal anastomosis in one patient (Figure 1), false aneurysm in one patient, perigraft seroma in one patient and graft infection in three patients. Life table method has shown that cumulative rate of late graft patency is 80.39% after five years (Graph 1).

DISCUSSION

Our results were analyzed and compared with the results of the study on 283 patients who had undergone aortobifemoral bypass (AFF) operation due to the aortoiliac occlusive disease. This study was completed in 1995 (18). The results showed that there was no statistically significant differences between AxFF and AFF group ($p > 0.05$), considering early mortality rate and late graft patency (Graph 2). The review of mortality and late patency rate after AxFF bypass grafting in a world well known studies has shown the similar results (Table 1).

CONCLUSION

The authors suggest that axillobifemoral bypass is indicated when there are contraindications or difficulties to perform anatomic reconstruction due to the abdomen condition (infection, adhesion, comorbidity) as well as in high risk patients with low life expectancy.

Key words: axillobifemoral bypass.

Lazar B. DAVIDOVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 361 5794
E-mail: lazard@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 12. 8. 2003. године.

ПРЕЛИМИНАРНА СТУДИЈА КОНЗЕРВАТИВНОГ ЛЕЧЕЊА ЕКТОПИЧНОГ ГРАВИДИТЕТА: УПОРЕЂИВАЊЕ БРЗИНЕ ПАДА БЕТА СУБЈЕДИНИЦА ХУМАНОГ ХОРИОНСКОГ ГОНАДОТРОПИНА КОД СПОНТАНИХ РЕСОРПЦИЈА ИЗАЗВАНИХ МЕТОТРЕКСАТОМ

Милан Д. ДОКИЋ, Душан В. ПЕРИШИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Еволуција интактног тубарног гравидитета може да иде у правцу тубарног абортуса, односно руптуре јајовода, или спонтане ресорпције. Ако се тубарна трудноћа открије рано, може се у одређеним случајевима прекинути применом метотрексата, чиме би се постигла спонтана ресорпција гестацијског мешка. Данашњи светски стандард у лечењу болесница са раним ектопичним гравидитетом без перитонеалне ефузије, са вредностима бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина (β -HCG) до 6000 IU/l, дијаметром гестацијског мешка мањим од 3 cm и без видљиве срчане акције подразумева примену метотрексата. Циљ ове студије је био да се докаже ефикасност примене метотрексата код пацијенткиња са тубарним гравидитетом које су испуњавале критеријуме за фармаколошки прекид трудноће овим антиметаболитом. Болеснице су биле подељене у две групе. У првој групи, у којој после два мерења није регистрован задовољавајући пад β -HCG, примењен је метотрексат. Друга група је показивала задовољавајући пад β -HCG, који је одређиван трећег дана. Упоредивањем динамике смањења β -HCG доказали смо да јатрогено индуковано смањење, тј. постигнута ресорпција, одговара спонтаној ресорпцији гестацијског мешка. То оправдава примену метотрексата у лечењу ектопичног гравидитета.

Кључне речи: ванматерична трудноћа, метотрексат.

УВОД

Имплантација оплођене јајне ћелије ван материчне шупљине доводи до развоја ектопичног гравидитета. Најчешће место ектопичне имплантације оплођеног овума је јајовод (98%) са предилекцијом за ампуларни део Фалопијеве (*Fallop*) тубе [1]. Повећање инциденције ванматеричних трудноћа је пре свега последица пораста учесталости пелвичних инфламационих болести, те се процењује да се у просеку на 66 нормалних трудноћа јавља једна ванматерична трудноћа [2]. Премда у општој популацији број случајева ванматеричне трудноће расте, матернални морталитет се смањује захваљујући правовременој дијагностици и раној интервенцији. Лечење ектопичног гравидитета може да буде хируршко или конзервативно. Интактни, некомплицовани ектопични гравидитет може се лечити хируршки (лапароскопски) или медикаментно – метотрексатом [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ овога рада је био да се у групи болесница са тубарним гравидитетом докажу ефикасност примене метотрексата, односно јатрогено изазвана ресорпција гестацијског мешка. Ефикасност овог метода је упоређена са случајевима где је дошло до спонтане ресорпције ванматеричне – тубарне трудноће праћењем динамике нивоа бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина (β -HCG) у крви. Проверавало се да ли постоји разлика у брзини пада β -HCG између групе испитаница код којих је дошло до спонтане ресорпције тубарне трудноће и оних код којих је применом метотрексата дошло до јатрогене ресорпције гестацијског мешка.

МЕТОД РАДА

Студија је спроведена од јуна 2002. до јула 2003. године на Одељењу опште гинекологије Института за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду и укључила је 18 болесница са тубарним гравидитетом. Код свих болесница дијагноза ектопичног гравидитета постављена је на основу следећих критеријума: изостанка менструације, одсуства гестацијског мешка у материчној шупљини (потврђено сонографским прегледом), повишеним нивоима β -HCG и/или хистолошком верификацијом киретмана кавума утеруса.

Болеснице су биле подељене у две групе. Прву групу је чинило седам испитаница код којих је дошло до спонтане ресорпције гестацијског мешка, тј. тубарног гравидитета. Критеријуми за дијагнозу спонтане ресорпције тубарног гравидитета били су: спонтани пад вредности β -HCG до нивоа који доказује одсуство трудноће (β -HCG < 5 i.j.), као и одсуство симптома и тегоба у унутрашњим гениталним органима (бол и крварење). Поред редовног праћења пада нивоа β -HCG, болеснице смо контролисали и ултрасонографски, што значи да је истовремено визуелно праћена регресија ектопичног гестацијског мешка (код болесница код којих је трудноћа потврђена сонографски).

Другу групу је чинило 11 испитаница са некомплицованим тубарним гравидитетом, код којих је, у циљу индукције ресорпције гестацијског мешка помоћу медикамената, примењен метотрексат. Он је даван у једнократној дози од 50 mg интрамускуларно (односно 1 mg/kg телесне тежине). Ефекат примене метотрексата је праћен истим методама као и у случајевима спонтане ресорпције.

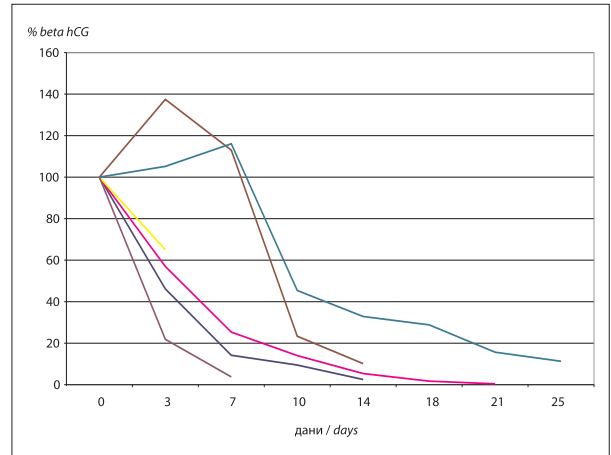
Код болесница код којих није дошло до жељеног одговора – очекиваног пада нивоа β -HCG – поново је давана иста доза метотрексата, што се десило код две болеснице: применили смо два пута по 50 mg лека у току четири дана. Као ни код осталих, тако ни код ове две испитанице нису примећени нежељени ефекти метотрексата.

РЕЗУЛТАТИ

Код седам болесница код којих је дијагностикован тубарни гравидитет и утврђена спонтана ресорпција гестацијског мешка примећено је смањење концентрације β -HCG у крви. У табели 1 су приказане вредности β -HCG, и то тако што је почетна вредност β -HCG представљена као 100%. Ради прегледности и лакшег поређења, све вредности нивоа β -HCG су приказане у процентима.

Пад нивоа β -HCG у групи испитаница са спонтаном ресорпцијом тубарног гравидитета приказан је на графикану 1.

Код болесница са тубарним гравидитетом које су испуњавале потребне услове (одсуство перитонеумске ефузије, вредности β -HCG мање од 6000 UI/l, дијаметар гестацијског мешка који је мањи од 3 cm, без видљиве срчане акције) посматрана је концентрација β -HCG у крви. Концентрације β -HCG у време постављања дијагнозе тубарног гравидитета и праћење његовог нивоа после давања метотрексата приказани су у табели 2. Регистровано је значајно сма-



ГРАФИКОН 1. Пад нивоа β -HCG у групи болесница са спонтаном ресорпцијом.

GRAPH 1. Decrease of β -HCG level in group of patients with spontaneous reabsorption.

њење концентрација β -HCG код свих болесница код којих је примећен метотрексат.

На графикану 2 приказане су концентрације β -HCG, где се уочава динамика пада β -HCG у крви после давања метотрексата.

Упоређене су и концентрације, као и динамика смањења β -HCG код болесница са тубарним гравидитетом код којих је дошло до спонтане ресорпције гестацијског мешка и оних код којих је у истом циљу примећен метотрексат. Извршено је статистичко

ТАБЕЛА 1. Динамика смањења β -HCG у групи болесница са спонтаном ресорпцијом гестацијског мешка.

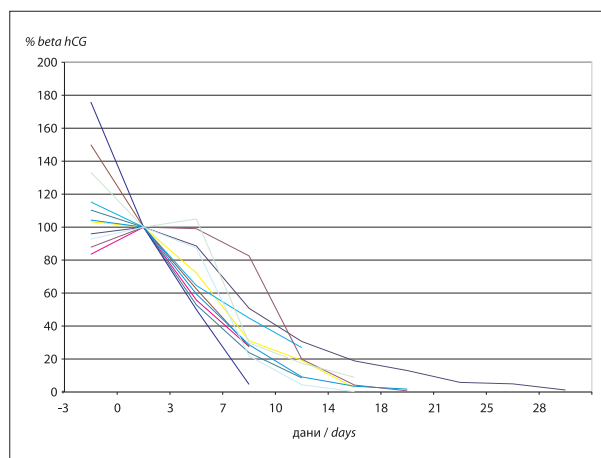
TABLE 1. Dynamic of β -HCG decrease in groups of patients with spontaneous gestational sac reabsorption.

	Дани / Days							
	0	3	7	10	14	18	21	25
	100	46.15	14.19	9.46	2.5			
	100	56.96	25.34	14.01	5.36	1.72	0.42	
	100	65.01		6.93				
	100		90.57		56.79			
	100	21.85	3.76					
	100	137.45	112.99	23.35	10.13			
	100	105.17	116.07	45.37	32.85	28.84	15.65	11.29
$\bar{X}$	100	72.1	60.49	19.82	21.53	15.28	8.035	11.29

ТАБЕЛА 2. Концентрације β -HCG пре и после давања метотрексата.

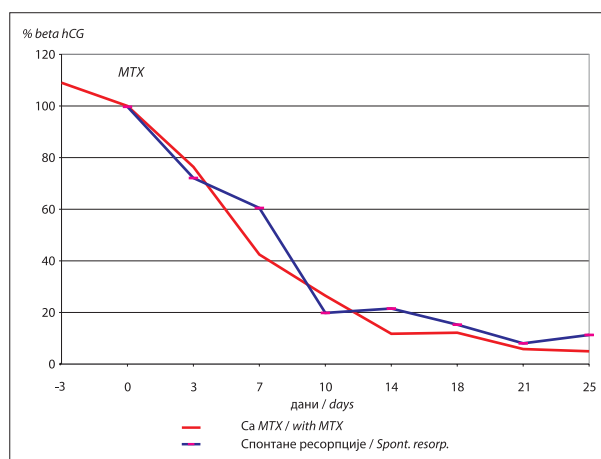
TABLE 2. Concentration of β -HCG before and after the use of methotrexate.

	Дани / Days									
	0	3	7	10	14	18	21	25	27	30
	95.9	100	88.59	50.76	30.62	18.85	13.03	5.82	4.95	1.18
	83.54	100	55.82	27.53						
	103.33	100	72.22	31.11	19.17	2.5				
	115.28	100	64.58	44.83	26.94					
	87.81	100	99.06	82.56	19.9	4.21	0.7			
	150	100	62.5	27.5		9.13				
	110.36	100	52.85	23.83	8.55					
	175.88	100	50	4.61						
	104.3	100	59.45	28.68	9.13	3.47	1.75			
	92.71	100	87.29	21.87	4.37	0.2				
	133.26	100	104.94	29.8	17.4	8.9				
$\bar{X}$	109	100	76.4	42.45	26.51	11.74	12.16	5.82	4.95	1.18



ГРАФИКОН 2. Пад нивоа β -HCG у групи болесница лечених метотрексатом.

GRAPH 2. Decrease of β -HCG level in group of patients treated with methotrexate.



ГРАФИКОН 3. Средње вредности падова нивоа β -HCG у испитиваним групама.

GRAPH 3. Average values of decrease of β -HCG level in the examined groups.

поређење уз коришћење Студентовог t -теста. Није постојала статистички значајна разлика у анализираним групама ($p > 0,05$; $p = 0,84$).

ДИСКУСИЈА

Ванматерична трудноћа представља значајан медицински проблем. Она је најчешће узрокована пелвичним инфламационим болестима. Остали фактори ризика који доводе до развоја ектопичног гравидитета јесу примена оралних контрацептива, стерилизација туба, нарочито након лапараскопских стерилизација (51%), примена индуктора овулације, подаци о ранијој појави ектопичног гравидитета и други. Само 3% ектопичних трудноћа се развија ван јајовода – на јајнику, грлићу материце или паријеталном перитонеуму. Симптоми болести су последица дистензије Фалопијеве тубе и/или хематоперитонеума. Код скоро свих болесница заједнички симптом је бол у абдомену. Он је најчешће пелвичне локализације, има карактер колика, може да буде унилатералан или билатералан, те је интермитентан или константан. Тубар-

ни гравидитет који је довео до руптуре Фалопијеве тубе праћен је масивним абдоминалним крвавењем, коликама и доводи до развоја циркулаторног шока. То индикује хитан хируршки захват. Ток ектопичног гравидитета може да буде другачији – може да дође до спонтаних ресорпција ектопичних трудноћа, тј. гестацијског мешка. Према је ово најповољнији исход за болесницу, овакви случајеви су ретки.

Захваљујући савременој дијагностици, откривање некомпличованих ектопичних трудноћа отворило је могућност да се одређен број реши конзервативним методама лечења. У последњих седам-осам година код пажљиво одабраних испитаница са тубарним гравидитетом примена метотрексата је постала златни стандард у лечењу [3, 4]. У основи примене овог антиметаболита је инхибиција синтезе дезоксирибонуклеинске киселине. Цитостатски ефекат се највише одражава на ћелије са највећим бројем митоза – у овом случају то је трофобласт. Бета субјединица хуманог хорионског гонадотропина је специфична искључиво за ћелије трофобласта и зато је изванредан показатељ њихове активности. Применом метотрексата у случајевима где постоји пораст, где се одржава ниво или где је пад нивоа β -HCG недовољан постиже се ефекат као код спонтане инволуције, односно ресорпције гестацијског мешка [5, 6]. Индикације за примену метотрексата су: рана ванматерична трудноћа без знакова перитонеалне ефузије, вредности β -HCG у крви које су мање од 6000 UI/l, дијаметар гестацијског мешка који је мањи од 3 cm и одсуство ембрионалне срчане радње (што се утврђује трансвагиналном сонографијом) [7, 8].

Наша пилот-студија је потврдила светска искуства у примени метотрексата код тубарног гравидитета. Она је показала да конзервативним мерама, односно фармакотерапијским поступцима могу да се реше ектопичне трудноће који би у даљој еволуцији вероватно морале бити хируршки лечене [9].

Предност овог метода је вишеструк. Огледа се у једноставности примене, комфорности за болесника, бољој прогнози у смислу очувања фертилности и економичности. У прилог томе говоре проспективне студије спроведене у Великој Британији које су показале да је фертилност болесница након примене метотрексата врло висока [10]. С обзиром на то да је примењени медикамент из групе хемотерапијских лекова, који се најчешће примењују у малигним хемопатијама, потом у реуматоидном артритису, инфламационим болестима црева и другим болестима, важно је непоменути да код наших испитаница нису уочена нежељена дејства метотрексата на хематопоезни систем, јетру, плућа и друге органске системе. То је значајна чињеница која потврђује оправданост примене лека у овој индикацији.

ЗАКЉУЧАК

Наша студија је показала да се применом минималних доза метотрексата постиже ресорпција ектопичних трудноћа као и у случајевима спонтане ресорпције. Предности конзервативног лечења ектопичног гравидитета и нешкодљивост јесу разлози да

се у неким развијеним земљама овај начин лечења већ уводи у рутинску праксу. Те чињенице, као и резултати које смо приказали у раду обавезују нас да више радимо на раном откривању ектопичних трудноћа, што подразумева чешћу примену конзервативног лечења.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckman CRB, et al. Ectopic pregnancy. In: Obstetrics and gynaecology, 2nd ed. Baltimore, Lipnecott Williams and Wilkins, 1998.
2. Coolier J, et al. Ectopic pregnancy. In: Oxford handbook of clinical specialties, 6th ed. New York: Oxford University Press, 2003.
3. Cobelis L, et al. Use of Methotrexate in ectopic pregnancy. Results in 55 patients treated. *Minerva Ginecol* 1998; 50:513-7.
4. Lecuru F, Robin F, Bernard JP, et al. Single-dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61:253-9.
5. Elito J Jr, Uchuyama M, Camano L. Evolution of Beta-HCG titers after systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44:11-5.
6. Natale A, Busacca M, Candini M, et al. Human chorionic gonadotropin patterns after single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2002; 100: 227-30.
7. Namnoum AB. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1998; 41:328-6.
8. Darai E, Sitbon D, Benifla JL, et al. Current indications for medical treatment of ectopic pregnancy. *Rev Fr Gynaecol Obstet* 1995; 90:552-7.
9. Potter BM, Lepine AL, Janison JD. Predictors of success with methotrexate of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obst Gynaecol* 2003; 188: 1192-4.
10. Pisarska DM, et al. Ectopic pregnancy. In: Danforth's Obstetrics and Gynaecology, 8th ed. Philadelphia, Lipnecott Williams and Wilkins, 1998.

CONSERVATIVE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCIES: COMPARISON OF VELOCITY OF DECREASE OF BETA-HCG BETWEEN SPONTANEOUS AND METHOTREXATE INDUCED RESORPTIONS

Milan D. DOKIĆ, Dusan V. PERISIC

Institute of Obstetrics and Gynaecology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The evolution of the process can take two different directions. If an intact pregnancy continues to grow, there is a tubal abortion or a rupture of the Fallopian tube. In the opposite case, there is spontaneous resorption of the tubal pregnancy. In certain cases with the application of methotrexate, the ectopic pregnancy growth can be interrupted and spontaneous resorption can be induced. Nowadays, the international standards of treating patients with early ectopic gravidities and no peritoneal effusions, with β -HCG values below 6000 UI/l, gestational sac diameter below 3 cm, and without any visible heart action, imply methotrexate treatment. The objective of this study is to prove the efficiency of methotrexate use in patients who meet the above criteria. The first group did not manifest satisfying decrease of β -HCG af-

ter two measurements, so methotrexate was used, while the second group showed satisfying decrease of β -HCG, measured on the third day. Comparing the velocity of decrease of β -HCG level among both groups of patients, it was proved that iatrogenically induced decrease, that is to say the achieved resorption, was equal to the spontaneous resorption, which justified the use of methotrexate in ectopic pregnancy treatment.

Key words: ectopic pregnancy, methotrexate.

Milan DOKIĆ
Institut za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd

* Рукопис је достављен Уредништву 14. 7. 2003. године.

КОРЕЛАЦИЈА ИЗМЕЂУ ВРЕМЕНА НАДЖИВЉАВАЊА И ТЕЖИНЕ ТРАУМЕ КОД СМРТНО СТРАДАЛИХ ОД ПОСТТРАУМАТСКЕ МАСНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Слободан НИКОЛИЋ, Јелена МИЦИЋ

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

У форензичкој патологији масну емболију као узрок смрти посматрамо на три начина, и то као: изоловану масну емболију плућа, системску масну емболију и синдром системске масне емболије. У обдукционом раду користе се само два анатомска скор-система за процњивање тежине повреда: *Injury Severity Score (ISS)* и *Hannover Polytrauma Score (HPTS)*. Одређивали смо степен корелације између времена надживљавања и степена тежине трауме (изражене кроз *ISS* и *HPTS*) код болесника умрлих од посттрауматске масне емболије и њених компликација. Урађена је ретроспективна аутопсијска студија која је обухватила 50 испитаника. Просечно време надживљавања повреде било је 5,92 дана ($SD=3,39$), просечна вредност *ISS* 19 ($SD=7,70$), а *HPTS* 28,16 ($SD=12,87$). Установљено је да између времена надживљавања и тежине трауме изражене кроз *ISS* и *HPTS* не постоји корелација. Ови скор-системи могу се изражавати један преко другог преко једначине линеарне регресије: $HPTS = 18,7588 + 0,4948 ISS$, али је корелација између *ISS* и *HPTS* слаба ($r=0,296$). Дужина надживљавања повреде код смртно страдалих од масне емболије и/или њених компликација не зависи од укупне тежине самих задобијених повреда, већ пре свега од динамике јављања и тока масне емболије саме по себи.

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

УВОД

Посттрауматска масна емболија настаје услед трауме и у директној је вези са њом. Треба прихватити да је сваки прелом дуге цевасте кости или опсежнија контузија поткожног масног ткива праћена ослобађањем масних емболуса из повређеног региона [1, 2]. У форензичкој патологији масну емболију као узрок смрти посматрамо на три начина, и то као: изоловану масну емболију плућа (са акутним попуштањем десне коморе због блокаде функционалног крвотока плућа масним капима), системску масну емболију (присуство емболуса у системској циркулацији, али без патохистолошке потврде некрозе у органима) и као синдром системске масне емболије (постоје микроскопске некрозе ткива у органима као последица емболизације, што даје посебан и дефинисан клинички ентитет са тзв. *major* (великим) и *minor* (малим) знацима: *Fat Embolism Syndrome – FES*).

Од великог броја скор-система којима се процењује тежина повреда, а самим тим и морталитет повређених, за постморталну евалуацију повреда у форензичкој пракси у употреби су само два. Оба се заснивају на степену дезинтеграције анатомске структуре органа и система. Први од њих је *Injury Severity Score – ISS*. Он се заснива на претходно разрађеној листи повреда (*Abbreviated Injury Scale – AIS*), коју је пре тридесетак година саставило неколико америчких медицинских друштава. *ISS* је развила америчка ауторка С. П. Бејкер (*Baker*) [3, 4], корелирајући повреде са временом надживљавања. *ISS* представља збир квадрата највећих *AIS* вредности из три региона тела у којима су присутне најтеже повреде. На овај начин добијају се дисконтинуиране вредности од 0 (нема повреде) до 75 (смртоносна повреда). *AIS* обухвата око 2.000 повреда (сврстаних у шест региона тела) и разврстава повреде по тежини у шест ка-

тегорија – најлакша повреда има 1 бод, а смртоносна 6. Највећи недостатак *ISS* је у томе што најтежа повреда у региону у систему бодовања маскира лакшу. Други систем, *Hannover Polytrauma Score – HPTS*, развио је немачки аутор Естерн (*Oestern*) [5]. Анализујући више од 750.000 података који су добијени посматрањем око 700 повређених и корелирајући повреде са временом надживљавања, дошао је до сопственог скор-система. *HPTS* посматра пет региона тела а свака повреда носи одређени број бодова (лака 2-4, средње тешка 5-8, тешка 12-18), при чему се бодови сабирају за сваку повреду појединачно. Збир се добија додавањем бодова за године старости болесника – до 40 година 0 бодова, од 50 до 70 година 2-8, а више од 75 година 21 бод. Укупни скор креће се, дакле, од 0 (нема повреде) ка већим вредностима, али континуирано.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се установи степен корелације између времена надживљавања и степена тежине трауме (изражене кроз *ISS* и *HPTS*) код болесника који су умрли од посттрауматске масне емболије и њених компликација, те да се на основу овога утврди да ли су ови скор-системи добри у предвиђању појаве посттрауматске масне емболије.

МЕТОД РАДА

Урађена је ретроспективна аутопсијска студија на материјалу Института за судску медицину у Београду. Анализирани су обдукциони протоколи и доступна медицинска документација особа смртно страдалих од масне емболије плућа, системске ма-

сне емболије или од синдрома системске масне емболије и/или компликација ових стања (узрок смрти је у свим случајевима установљен обдукцијом). У сваком појединачном случају масна емболија је била једини узрок смрти и последица механичке трауме. Све особе које су чиниле наш узорак углавном су лечене и умрле у Ургентном центру у Београду. Студија је обухватила четрнаестогодишњи период (од 1988. до 2001. године). За сваког испитаника утврђени су време надживљавања и степен укупне трауме, тј. *ISS* и *HPTS*. Резултати су обрађени одговарајућим статистичким методама (χ^2 тест, коефицијент просте линеарне корелације, линеарна регресија).

РЕЗУЛТАТИ

Анализирани узорак обухватао је 50 испитаника – 41 мушкарца и девет жена. Просечна старост мушкараца била је 55,26 година ($SD=21,39$), а жена 55,78 година ($SD=17,45$). Дистрибуција узорка по полу и годинама старости приказана је у табели 1. Највећим делом узорак су чинили страдали у саобраћајним задесима, а мање самоубилачки или задесни падови са висине.

Дистрибуција испитиваног узорка у односу на време надживљавања повреде приказана је у табели 2. Дужина овог периода се код испитаника кретала од једног дана до две недеље. Просечно време надживљавања повреде било је 5,92 дана ($SD=3,39$; *med.* 5,50; *mod.* 2).

Укупна тежина повреда изражавана је помоћу вредности *ISS* и *HPTS*. Дистрибуције узорка у односу на вредности *ISS* и *HPTS* приказане су у табелама 3 и 4. Просечна вредност *ISS* износила је 19 ($SD=7,70$; *med.* 19; *mod.* 14), а *HPTS* 28,16 ($SD=12,87$; *med.* 26,50; *mod.* 12).

ДИСКУСИЈА

У нашем узорку мушкарци су статистички значајније заступљенији од жена ($\chi^2=20,480$; $p<0,001$). Ниједна добна група испитаника није статистички значајније заступљена у односу на друге ($\chi^2=6,4$; $p>0,05$).

Сваки од наших испитаника имао је прелом најмање једне дуге цевасте кости (фемур, тибија, хумерус) или костију карлице, а ови су преломи, практично, били исходиште масних емболуса. Ове повреде локомоторног система најчешће су биле комбиноване са торакоабдоминалном траумом, а ређе са интракранијалним повредама. Повреде других органских система биле су лакше природе и мање опсежне, тако да нису биле компетитивни узрок смрти масној емболији.

Према подацима из литературе, вредности *ISS* које су критичне (степен трауме који угрожава живот болесника) креће се од 12 до 20 [6-8]. Према истраживањима Естерна, повреде изражене кроз *HPTS* чија је вредност до 19 бодова имају смртност до 10%, од 20 до 34 бода – 25%, од 35 до 48 – 50%, а уколико је вредност *HPTS* већа од 49 бодова, смртност је већа од 75%.

У посматраном узорку између времена надживљавања и тежине трауме изражене кроз *ISS* и *HPTS* постоји занемарљива негативна корелација: коефицијент просте линеарне корелације (r) је -0,117, односно -0,088 респективно (тј. што је траума тежа, то је време њеног надживљавања мање). Вредност t у првом случају је 0,83, а у другом 0,59. Обе вредности су далеко мање од теоријске ($t=2,02$ за $p=0,05$ и $DF=40$). То значи да између времена надживљавања и тежине трауме, изражене било кроз *ISS*, било кроз *HPTS*, у нашем узорку не постоји практично никаква корелација. Израчунавање коефицијената детерминације ($r^2=0,014$, односно $r^2=0,008$) показује да је обја-

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција узорка по узрасту и полу.
TABLE 1. Age and sex distribution of sample.

узраст / age	<29	30-44	45-59	60-74	>75	укупно / total
мушкарци / male	8	7	6	11	9	41
жене / female	1	1	1	6	0	9
укупно / total	9	8	7	17	9	50

ТАБЕЛА 2. Дистрибуција узорка по времену надживљавања.
TABLE 2. Distribution of sample according to outliving period.

време надживљавања у данима outliving period in days	<3	4-5	6-7	8-9	10-11	>12	укупно / total
број / numbers	13	12	10	7	6	2	50

ТАБЕЛА 3. Дистрибуција узорка по тежини трауме изражене кроз *Injury Severity Score*.
TABLE 3. Distribution of sample according to the severity of injury graded by *Injury Severity Score*.

<i>ISS</i>	<10	11-17	18-26	>27	укупно / total
број / number	8	14	20	8	50

ТАБЕЛА 4. Дистрибуција узорка по тежини трауме изражене кроз *Hannover Polytrauma Score*.
TABLE 4. Distribution of sample according to the severity of injury graded by *Hannover Polytrauma Score*.

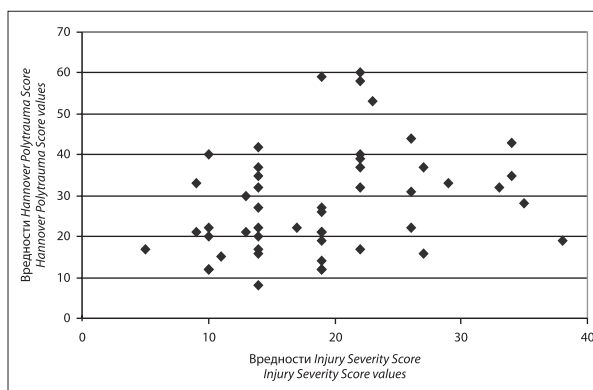
<i>HPTS</i>	<19	20-34	35-48	>49	укупно / total
број / number	31	17	2	0	50

шњени варијабилитет, тј. зависност времена надживљавања од тежине трауме, само око 1%. Све ово показује да дужина надживљавања повреде код смртно страдалих од масне емболије и/или њених компликација не зависи од укупне тежине задобијених повреда, већ од динамике јављања и тока масне емболије саме по себи. Ако постоји повреда која може бити узрок масне емболије и ако се масна емболија у конкретном случају развије са својим мање или више израженим компликацијама, онда дужина надживљавања повреде не зависи искључиво од укупно процењене тежине повреде. Кад се и ако се масна емболија појави, она као да има сопствену динамику даљег развоја и чини стање болесника све тежим, до његове смрти. Ово се може објаснити и тиме да за сада не постоји каузална терапија за лечење масне емболије. Према истраживању Карицког, ако је масна емболија мањег степена, пролази инапарентно, а ако је тежег, онда је терапија неуспешна [9].

Да бисмо установили у којем се степену ова два система за процењивање тежине трауме преклапају, кад је у питању наш узорак, направили смо њихов међусобни дијаграм расипања (Графикон 1), израчунали коефицијент линеарне корелације ($r=0,296$), коефицијент детерминације ($r^2=0,0876$) и одредили једначину линеарне регресије ($HPTS=18,7588+0,4948 ISS$). Дакле, између вредности *ISS* и *HPTS* за наш узорак постоји слаба позитивна корелација и она се може изразити већ наведеном једначином (вредност t је 2,147 и она је већа од теоријске: $t=2,02$ за $p=0,05$ и $DF=40$). Али коефицијент детерминације показује да се само 9% варирања вредности *HPTS* може објаснити варирањем вредности *ISS*. То значи да се методологија одређивања *ISS* и *HPTS* поклапа само у око 9%, те да су принципи оцењивања и процењивања укупне тежине трауме помоћу ових система врло различити. Све ово важи само за наш анализирани узорак.

ЗАКЉУЧАК

Анализа нашег узорка показује да између времена надживљавања и укупне тежине задобијених повреда процењене помоћу *ISS* и *HPTS* код смртно страдалих од посттрауматске масне емболије и/или њених компликација практично не постоји никаква корелација. Овим скор-системима се не може предвидети



ГРАФИКОН 1. Приказ расипања вредности траума скорова за сваки случај појединачно.

GRAPH 1. Diagram of dispersing of trauma scores values for each case.

ти дужина надживљавања, па самим тим ни појава и ток масне емболије и њених евентуалних компликација. Уколико болесник има повреду која може бити извор масних емболуса, онда се код њега масна емболија може развити, при чему на њен ток и тежину мањи утицај имају остале повреде. Не постоје одређене карактеристичне вредности *ISS* или *HPTS* које предвиђају појаву масне емболије, а касније указују на њу као вероватни узрок смрти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nikolić S, Micić J, Savić S, Uzelac-Belovski Z. Posttraumatska plućna i sistemska masna embolija u forenzijskoj praksi. *Srp Arh Celok Lek* 2000; 128(3-4):90-3.
2. Mudd KL, Hunt A, Matherly RC, et al. Analysis of pulmonary fat embolism in blunt force fatalities. *J Trauma* 2000; 48(4):711-5.
3. Baker SP, O'Neill B, Haddon W, Long WB. The Injury Severity Score: A method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 1974; 14(3):187-96.
4. Baker SP, O'Neill B. The Injury Severity Score: An update. *J Trauma* 1976; 16(11):882-5.
5. Oestern HJ, Tscherne H, Sturm J, Nerlich M. Klassifizierung der Verletzungsschwere. *Unfallchirurg* 1985; 88:465-72.
6. Young W, Young J, Smith S et al. Defining the major trauma patient and trauma severity. *J Trauma* 1991; 31(8):1125-40.
7. Friedman Z, Kugel C, Hiss J et al. The abbreviated Injury Scale – A valuable tool for forensic documentation of trauma. *Am J Pathol* 1996; 17(3):233-8.
8. Suaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS et al. Epidemiology of trauma deaths: A reassessment. *J Trauma* 1995; 38(2):185-93.
9. Bučić M. Fraktura i masna embolija pluća kao uzrok smrti. *Zbornik radova Vojnosanitetskog pregleda* 1957; 146-9.

CORRELATION BETWEEN OUTLIVING PERIOD AND TRAUMA SEVERITY IN PERSONS DIED FROM POSTTRAUMATIC FAT EMBOLISM

Slobodan NIKOLIC, Jelena MICIC

Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION

Posttraumatic fat embolism follows the injury. The fat emboli in circulation could cause death in three ways: isolated lung fat embolism, systemic fat embolism and fat embolism syndrome (FES). In forensic pathology, only two trauma scores, based on disintegration of anatomic structures, could be used for objectivization, comparison and establishment of severity of injuries. One of them is Injury Severity Score – ISS, based on Abbreviated Injury Scale – AIS. The second one is Hannover Polytrauma Score – HPTS, based on the total sum of all injuries and age of the injured person.

OBJECTIVE

The objectives of this paper were to establish the correlation between outliving period and trauma severity (based on ISS and HPTS values), in persons died from posttraumatic fat embolism and/or its complications, and to establish which of these score systems could be better for prediction of development of the posttraumatic fat embolism.

METHOD

The retrospective autopsy study was performed and it included the material of the Institute of Forensic Medicine in Belgrade for period 1988-2001. The autopsy reports and clinical medical data were analyzed, for persons died from posttraumatic fat embolism and/or its complications. In all cases, the fat embolism was the single cause of death, verified by autopsy. In each case, ISS and HPTS values were obtained. The sample was statistically prepared (χ^2 test, correlation coefficient, regression line).

RESULTS AND DISCUSSION

The sample included 50 persons: 41 males and 9 females. The proportion of men was statistically significant ($\chi^2=20.480$; $p<0.001$). Average age of male was 55.26 years ($SD=21.39$) and of female was 55.78 ($SD=17.45$). There was no statistically significant disproportion among the age distribution of the sample ($\chi^2=6.4$; $p>0.05$). The outliving peri-

od varied from 1-14 days: the average was 5.92 ($SD=3.39$; Med. 5.50; Mod. 2). The average value of ISS was 19 ($SD=7.70$; Med. 19; Mod. 14), and for HPTS average value was 28.16 ($SD=12.87$; Med. 26.50; Mod. 12). In literature, there have been data about critical ISS value: 12-20. HPTS value of 20 to 35 was lethal in 25%. Each injured of our sample had, at least, one long bone or pelvic fracture. There was negligible negative correlation between outliving period and ISS and HPTS values in our sample: coefficient of linear correlation $r=-0.117$, $t=0.83$ and $r=-0.088$, $t=0.59$. Our sample was representative ($t=8.37$). These data pointed out that the outliving period of the observed patients, died from posttraumatic fat embolism, was not in relation to general severity of injuries but to fat embolism per se and its consequences. There was low positive correlation between ISS and HPTS values: $r=0.296$, $t=2.147$, coefficient of determination $r^2=0.0876$ and linear regression $HPTS=18.7588+0.4948 ISS$. These data indicated that direct correlation between scores was only about 9% and the rest of correlation i.e. 91% depended on other factors.

CONCLUSION

There was negative negligible correlation between outliving period and severity of injury based on ISS and HPTS, in patients died from posttraumatic fat embolism. So, these score systems are useless for prediction of duration of the outliving period in the injured died from fat embolism as well as for prediction of posttraumatic fat embolism as cause of death.

Key words: outliving period, ISS, HPTS, correlation, fat embolism, autopsy.

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

* Рукопис је достављен Уредништву 21. 7. 2003. године.

АПЛАСТИЧНА АНЕМИЈА УЗРОКОВАНА ТИАМАЗОЛОМ (FAVISTAN®)

Рајко МИЛОШЕВИЋ¹, Марина БОГУНОВИЋ¹, Небојша АНТОНИЈЕВИЋ²

1. Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд;

2. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Антитиреоидни лекови су познати узрочници агранулоцитозе, а у ретким случајевима и апластичне анемије. Приказујемо болесницу са секундарним обликом апластичне анемије која је настала две године од почетка употребе лека тиамазола (Favistan®). На пријему је имала панцитопенију са концентрацијом хемоглобина од 75 g/l, бројем леукоцита од $1,0 \times 10^9/l$ и $7 \times 10^9/l$ тромбоцита. Испитивање претходника хематопоезе у *in vitro* условима показало је скоро потпун изостанак раста у оквиру свих крвних лоза. Лечење је започето лековима преднизолом и даназолом. С обзиром на то да није било побољшања здравља болеснице током двадесет једног дана, у терапију је уведен циклоспорин А. Тада наступа постепен опоравак. Два месеца касније отпуштена је са стабилном крвном сликом на амбулантно лечење, уз доживотну забрану употребе тиамазола. Након опоравка од акутне фазе болести поновљена је култура *in vitro* претходника хематопоезе из костне сржи, која је показала да је раст CFU-E при плато стимулацији 1 IU EPO и даље снижен у односу на контролне вредности. После примене тиамазола од 100 µl (концентрација од 5 µl/ml, тј. око 500 µg по култури) потпуно је спречен раст CFU-E, уз веома изражене знаке цитотоксичности. Лечење је настављено применом циклоспорина А у дози од 5 mg/kg ТТ дневно. Годину дана касније налази на крвној слици су показивали нормалну концентрацију хемоглобина – 120 g/l, нормалан број леукоцита – $4,3 \times 10^9/l$ и мању тромбоцитопенију – $72 \times 10^9/l$. Испитивањем *in vitro* доказана је цитотоксичност тиамазола, а циклоспорин А се показао као користан лек захваљујући имunosупресивном дејству.

Кључне речи: апластична анемија, тиамазол, лечење, циклоспорин А.

УВОД

Апластична анемија је болест матичне ћелије хематопоезе која се манифестује панцитопенијом у периферној крви и смањењем целуларности у костној сржи. Уз то постоји инфилтрација костне сржи масним ћелијама, а све у одсуству другог хематолошког обољења [1]. Учесталост јављања је мања од три случаја на милион становника годишње, те представља ретко обољење [2]. Антитиреоидни лекови су познати узрочници агранулоцитозе, у ретким случајевима и апластичне анемије, хуморалним, највероватније аутоимуним, механизмом. Приказујемо болесницу са тешким обликом апластичне анемије која је настала после употребе тиамазола.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 67 година, домаћица, разболела се средином октобра 1999. године, са симптомима малаксалости, брзог замарања и обилног крварења из носа. Од 1997. године болује од хипертиреозе и лећи се фавистаном.

Физичким прегледом на пријему утврђени су бледило коже и видљивих слузница, хеморагијски синдром у виду петехија и већих хематома на кожи тела. Фебрилност до 39°C. Периферне лимфне жлезде нису палпабилне. ТА је био 105/70 mmHg. Палпаторно је био лако увећан десни режањ јетре, а величина слезине је била нормална. Аускултаторни налаз на срцу и плућима је био нормалан. Остали физички налази такође нормални.

Лабораторијским испитивањем у периферној крви нађено је: Hb 75 g/l, MCV 87 fl, Ht 0,21, ERC 2,35-

$\times 10^{12}/l$, LKC $1,0 \times 10^9/l$, Ly 91%, Мо 1%, seg 8% (80 seg/µl), TRC $7 \times 10^9/l$.

Биохемијска анализа крви показала је следеће вредности: SE 100, фибриноген 8,0 gr/l, гликемија 10,8 mmol/l (3,9-6,1 mmol/l), уреа 6,7 mmol/l, креатинин 88 µmol/l, билирубин Ø, AST 13 U/l, ALT 15 U/l, AF 71 U/l, LDH 247 U/l, TP 69 g/l, PTT 37,7 sec, PV 11,8 sec, INR 0,99, T4 120 nmol/l, T3 2,1 nmol/l, TSH 1,0 IU/l.

Електрофореза протеина је показала снижене албумине – 35,5 (54-66)↓, α1 глобулини 1,9 ↓, α2 глобулини 4,5 ↓, β глобулини 10,9 и γ глобулини 47,3 ↑. У урину је нађена хематурија. Хамов тест и хемосидерин у урину били су негативни. Антитела на вирусе хепатитиса В и С била су такође негативна.

Цитолошки налаз аспирата костне сржи у два маха је показивао изразиту хипоцелуларност уз присуство једног мегакариоцита и ретких елемената гранулоцитне лозе; препаратом су доминирали мали лимфоцити (скоро 95% елемената). Еритроцитна лоза је чинила 3% ћелија еритробластног типа.

Хистопатолошким прегледом нађена је изразита хипоцелуларност од 10%. Медуларни простори су били испуњени масним ткивом, а хематопоезички елементи мрљасто заступљени у неколико медуларних простора, паратрабекуларно, без мегакариоцита. Гранулоцитна лоза је била заступљена изузетно оскудном целуларном популацијом, лоцираном паратрабекуларно, очуваног континуитета сазревања, уз нешто више еозинофилних гранулоцита.

Испитивање претходника хематопоезе у култури *in vitro* показало је скоро потпун изостанак раста у оквиру свих крвних лоза.

На радиографским прегледима срца и плућа нису нађене промене.

Ултрасонографским прегледом абдомена нађена је изеохогена структура јетре у целости кранио-каудалног (кк) промера од 165 mm; слезина је била нормалне величине.

У хемокултурама изолован је *Staphylococcus aureus*. Лечење је започето антибиотикима (пиперацелин и гарамидин), даназолом и преднизолом. Болесница је примала интензивну супституциону терапију са концентрованим еритроцитима (укупно 4430 ml), концентрованим тромбоцитима (укупно 99 доза) и пулраним тромбоцитима (укупно 2170 ml).

И поред примењеног лечења јавља се обилно крварење из носа, које је захтевало тампонаду и трансфузије концентрованих еритроцита и тромбоцита. Уочени су мелена и тежак облик херпеса усана и десни. С обзиром на то да није било битног побољшања здравља у току двадесет једног дана, терапији је додат циклоспорин А (*Neoral*) 2×150 mg per os (5 mg/kg TT дневно).

Током лечења пронизолом, даназолом и циклоспорином А дошло је до постепеног опоравка следећих параметара у крвној слици: Hb 83 g/l, LK 4,6×10⁹/l, TRC 30,0×10⁹/l. Отпуштена је на амбулантно лечење са препоруком да свакодневно узима циклоспорин А (*Neoral*) 2×150 mg per os, пронизон од 10 mg, уз инсулин ленте 12 јединица ујутру и инутрал 8 јединица s.c. пре ручка. Доживотно јој је забрањена употреба тиамазола (*Favistan*).

Након опоравка болеснице од акутне фазе, поновљено *in vitro* испитивање претходника хематопоезе из костне сржи показало је снижен раст CFU-E при плато стимулацији 1 IU EPO. После додавања тиамазола од 100 ml (концентрација 5 mg/ml, тј. око 500 mg по култури) потпуно је спречен раст CFU-E уз изражене знаке цитотоксичности. У културама није регистрован раст BFU-E, па је због тога било немогуће пратити ефекат тиамазола на раст ових еритроидних претходника.

Годину дана касније болесница је имала нормалну концентрацију хемоглобина – 120 g/l, нормалан број леукоцита – 4,3×10⁹/l, и лакшу тромбоцитопенију – 72×10⁹/l.

ДИСКУСИЈА

У раду је приказана болесница са тешким обликом апластичне анемије, која је настала током употребе лека фавистана. Према критеријумима за поделу апластичне анемије [3, 4], у питању је био врло тежак облик болести.

Секундарна апластична анемија може настати после употребе хемијских средстава, јонизујућег зрачења или неких лекова [5].

Антииреоидни лекови (натријум перхлорат, пропилиурацил и тиамазол) јесу средства која ретко изазивају аплазију или хипоплазију костне сржи [3, 6]. У једном од малобројних приказа болесника са секундарним обликом апластичне анемије узроковане метимазолом лечење је успешно спроведено кортикостероидним леком и рекомбинантним, гранулоцитно-макрофагним фактором раста. Аутори тврде да *in vitro* испитивања више указују на хуморални, нај-

вероватније аутоимуни, механизам пре него на токсични ефекат лека на преосетљиве ћелије хематопоезе [7]. Чини се да активирани аутореактивни Т лимфоцити индукују апоптозу хематопоезских матичних ћелија, што узрокује хипоцелуларност у костној сржи [15]. Иако је код наше болеснице тек након два месеца дошло до повлачења клиничких знакова болести и нормализације параметара у крвној слици, *in vitro* раст CFU-E и BFU-E и даље је био снижен у односу на контролне резултате. Претпостављамо да су и даље постојали (хуморални) фактори инхибиције њиховог раста у циркулацији.

Као главни лек користили смо циклоспорин А (*Neoral*). Уведен је после двадесет једног дана релативно неуспешног лечења даназолом и пронизолом. Тек после овога је дошло до стабилног опоравка у крвној слици и побољшања клиничког стања болеснице.

Циклоспорин А је уведен у лечење апластичне анемије у касним осамдесетим годинама прошлог века као алтернативни имуносупресивни лек антилимфоцитном глобулину у случајевима када овај потоњи није имао ефекта [8-10].

Лек се примењује орално у максималној дози од 12 mg/kg TT дневно, са поступним смањењем до минималне дозе од 5 mg/kg TT. У току примене лека неопходно је одређивати ниво циклоспорина А у крви. У једној студији он се кретао од 200-400 ng/ml одређен методом RIA.

Најозбиљнији нежељени ефекти лека су нефротоксичност и хепатотоксичност. Ова оштећења су минимална чак и код дуже употребе уколико се користи доза од 5 mg/kg дневно. Већина оболелих који одговоре на лечење циклоспорином А имају дуготрајне ремисије, премда се болест може јавити после укидања лека. По поновном увођењу лека успоставља се позитиван, секундарни одговор. Своје дејство циклоспорин А испољава преко блокаде пролиферације Т ћелија и лимфоцитне функције [11]. Лечење овим леком се препоручује када су болесници неподобни за трансплантацију костне сржи, било због старости, било због немогућности да се пронађе подударан далац сржи [8, 12]. Такође се препоручује код болесника који у првом акту нису позитивно одговорили на лечење антилимфоцитним глобулином. Циклоспорин А омогућава чак и до 50% позитивних одговора у тим случајевима [13].

ЗАКЉУЧАК

И други аутори саветују лечење апластичне анемије протоколима са антилимфоцитним глобулином и циклоспорином А као првом терапијском линијом [13, 16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Young NS, Maciejewski JP. Aplastic anemia. In: Hematology, basic principles and practice, 3rd edition. Ronald Hoffman et al. eds. Churchill Livingstone, New York, 2000; 304-8.
2. International agranulocytosis and aplastic anemia study. Incidence of aplastic anemia: The relevance of diagnostic criteria. Blood 1987; 70(6):1718-21.

3. Gordon-Smith EC. Acquired aplastic anemia. In: Hematology, basic principles and practice, 2nd edition. Ronald Hoffman et al. eds. Churchill Livingstone, New York, 1995; 337-49.
4. Björkholm M. Aplastic anemia: pathogenetic mechanisms and treatment with special reference to immunomodulation. *Journ Intern Med* 1992; 231:575-82.
5. Adamson JW, Alan JE. Hemopoietic stem cell disorders: aplastic anemia. In: Hematology, 4th edition. Williams JW, et al. eds. Graw-Hill, New York, 1990; 158-74.
6. Williams DM. Pancytopenia, aplastic anemia, and pure red cell aplasia. In: Wintrobe's clinical hematology, 9th edition. Lee RG, et al. ed. Lea Febiger, New York, 1993; 911-43.
7. Lopez-Karpowitch X, Ulloa Aguirre A, von Eiff C, Hurtado-Monroy R, Alanis A. Treatment of methimazole-induced severe aplastic anemia with recombinant GM-CSF and glucocorticosteroids. *Acta Haematol* 1992; 87(3):148-50.
8. Sleijfer S, Lugtenburg PJ. Aplastic anemia: a review. *Neth J Med* 2003; 61(5):157-63.
9. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, et al. Cyclosporine and recombinant granulocyte colonystimulating factor in severe aplastic anemia. *New Engl Journ Med* 1990; 323(13):920-1.
10. Jacobs P, Wood L, Martell R. Cyclosporin A in the treatment of severe acute aplastic anemia. *Brit Journ Hemat* 1985; 61:267-72.
11. Stryckmans PA, Dumont JB, Velu TH, et al. Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. *New Engl Journ Med* 1984; 310(10):655-6.
12. Young NS. Aplastic anemia. *Lancet* 1995; 346:228-32.
13. Rosenfeld JS, Kimball J, Vining D, et al. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 5(11):3058-65.
14. Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85(12):3367-77.
15. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Losasciulli A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European group for blood and marrow transplantation (EBMT) working party on severe aplastic anemia and the gruppo italiano trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2000; 95(6):1931-4.
16. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long term outcome. *JAMA* 2003; 289(9):1130.

APLASTIC ANAEMIA CAUSED BY THIAMAZOLE – A CASE REPORT

Rajko MILOSEVIC¹, Marina BOGUNOVIC¹, Nebojsa ANTONIJEVIC²

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

ABSTRACT

Antithyroid drugs are known causative agents of agranulocytosis and, in rare cases, aplastic anaemia as well. This is a case report of a female patient with secondary aplastic anaemia developed two years after continual use of thiamazole. She suffered from exhaustion and massive epistaxis. Physical examination revealed pale skin and mucous membranes, skin hematomas (body and legs) and high body temperature – 39°C. At admission, her blood film revealed pancytopenia with 75 g/l hemoglobin concentration, 1.0×10^9 /l leukocytes and severe thrombocytopenia – 7.0×10^9 /l. Differential count showed 91% of lymphocytes, 1% of monocytes and only 8% of neutrophils. Bone marrow cytology and pathohistologic findings revealed severe hypocellularity, replaced with fat cells and only 10% of active hematopoietic tissue. In the acute phase of illness, in vitro growth of bone marrow progenitors was completely absent. Treatment was initiated with prednisone and danazol. During that time, she suffered from epistaxis, gastro-intestinal bleeding and herpes infection. Due to therapeutic failure cyclosporine A was added after 21 days. Thereupon, slow recovery ensued. After two months, she was discharged from hospital with stable blood film findings (HB 83 g/l, WBC 4.6×10^9 /l, and PLT 30.0×10^9 /l).

She was forbidden thiamazole for her life time. After recovery from the acute phase of illness, in vitro hematopoietic precursor cells examination was repeated. The number of CFU-E colonies stimulated with 1 IU EPO was decreased in comparison with the control values. Upon adding 100 µl of thiamazole (5 mg/ml concentration e.g. 500 mg per culture), the growth of CFU-E was completely prevented, followed by marked cytotoxicity signs. The treatment including low doses (5 mg/kg body weight daily) of cyclosporine A administration was continued on outpatient basis. After one year, blood film showed almost normal results with 120 g/l hemoglobin concentration, 4.3×10^9 /l leukocytes and mild thrombocytopenia 72.0×10^9 /l. She was transfusion free.

Key words: aplastic anaemia, thiamazole, treatment, cyclosporine A.

Rajko MILOŠEVIĆ
Institut za hematologiju
Klinički centar Srbije
Koste Todorovića 2, 11000 Beograd
Tel: 361 77 77 / lokal 3387
E-mail: drrajko@yubc.net

ДИЈАГНОСТИКА МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА КРОЗ ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА СА САНФИЛИПОВИМ СИНДРОМОМ

Јасмина ДУРКОВИЋ

Одсек за генетику, Здравствени центар, Суботица

КРАТАК САДРЖАЈ

Мукополисахаридозе (MPS) су рецесивно наследне, прогресивне болести поремећаја разградње и депоновања киселих глукозаминогликана у лизозомима. У нашем раду је приказано дете узраста од пет година које од друге године заостаје у психомоторном развоју. Клиничким прегледом се уочавају: велика глава са грубим цртама лица, деформације скелета и хепатоспленомегалија. На рендгенском снимку скелета потврђена је дијагноза – *Dysostosis epiphysealis multiplex*. Кариотип: 46, XY. Ментална ретардација: IQ – 48. Клиничка сумња на мукополисахаридозу индиковала је метаболички скрининг из јутарње мокраће, а позитиван тест Толуидин плаво указао је на повећану екскрецију мукополисахарида. Даљу лабораторијску дијагностику чине анализе уринарних глукозаминогликана (квантитативним или електрофоретским фракцијама) и потврда специфичног ензимског дефицита у леукоцитима периферне крви. Дефицит хепаран сулфамидазе дефинитивно поставља дијагнозу Санфилиповог (*Sanfilippo*) синдрома тип А (MPS III). Наш болесник је рођен из близаначке трудноће, у којој је друго дете клинички здраво и уредног метаболичког скрининга. Испитивањем ензимске активности не може се прецизно дефинисати здрав хетерозигот. Велики број мутација на различитим локусима и велика генска хетерогеност мукополисахаридоза отежава молекуларну дијагностику. У следећој трудноћи мајци је препоручена пренатална дијагностика ензимском анализом из култивисаних хорионских ресица. Прогноза за болесника којег смо приказали је лоша, ток је прогресиван, смрт настаје у спастичкој квадриплегији у другој деценији. Лечење је за сада симптоматско.

Кључне речи: мукополисахаридозе, Санфилипов синдром.

УВОД

Санфилипов (*Sanfilippo*) синдром је наследна рецесивна болест из групе мукополисахаридоза. Мукополисахаридозе су наследне, прогресивне болести поремећаја разградње и депоновања киселих глукозаминогликана (ГАГ) у лизозомима. Настају услед наследног дефицита специфичних ензима деградације. Заједничка особина структуре мукополисахарида је у томе да су дуги полимери са протеинским језгром, на који су везане велике полисахаридне гране, састављене од понављаних јединица дисахарида, аминокиселина и глукоронске киселине. Клиничке манифестације резултирају акумулацијом мукополисахарида у различитим органима. Пошто су мукополисахариди главне компоненте екстрацелуларног матрикса коштаног, хрскавичног и везивног ткива, погођен је развој скелета са генерализованим деформитетима (*Dysostosis multiplex*) и ограничен мотилитет зглобова. Депоновањем ГАГ у централном нервном систему долази до прогресивне менталне ретардације. Често су захваћени и кардиоваскуларни систем, јетра, слезина и замућена корнеја. Постоји више типова мукополисахаридоза, са различитим испољавањем симптома, прогресијом и дужином живота. Дијагностика се базира на клиничким и радиолошким манифестацијама, а потврђује се повећаном екскрецијом киселих ГАГ у урину. Специфичан тип мукополисахаридозе се одређује дефицијенцијом специфичног ензима у леукоцитима или култури фибробласта коже.

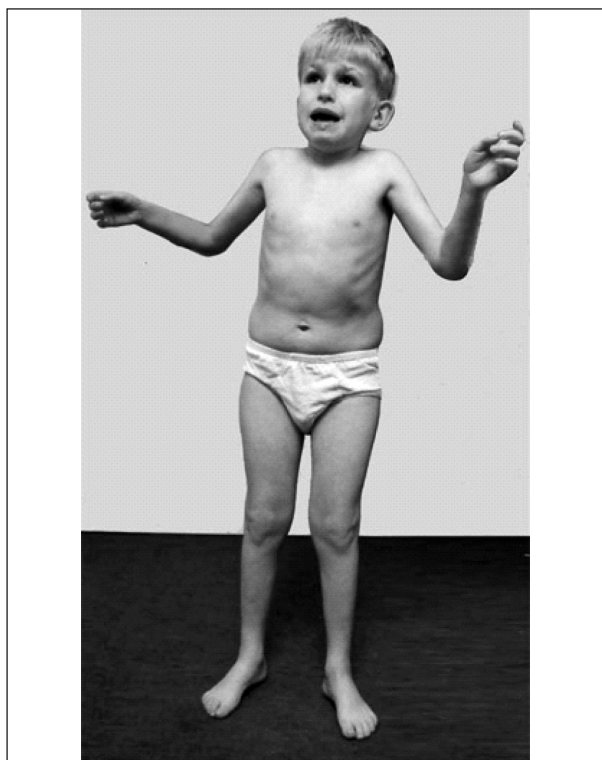
Иако су мукополисахаридозе ретка обољења, MPS III је релативно чест (фреквенција 1:47.000 живо рођене деце) [4]. Постоје четири типа ензимског дефицита, али све карактерише сличан фенотип и повећано излучивање хепаран сулфата у урину. Симптоми

се примећују после друге године. Оболела деца су хиперактивна и агресивна. Клиничку слику карактеришу *Dysostosis multiplex*, хепатоспленомегалија, прогресивна ментална ретардација. Смрт наступа између 13. и 20. године у спастичкој тетраплегији и дисфагији, са тешком деменцијом.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Приказујемо мушко дете узраста од пет година које је у Генетско саветовалиште упућено због психомоторне ретардације. Рођено је као прво дете из контролисаних и уредних близаначких трудноћа. Порођај у термину, порођајна тежина 2480 g, дужина 49 cm, обим главе 33,5 cm, Apgar score 2/4, те је по рођењу спроведена кардиопулмонална реанимација. На вештачкој исхрани од рођења. Рани психомоторни развој протекао уредно. Од друге године дете има понављане инфекције дисајних путева, стално цурење носа, упале уха и бронхија. Мајка уочава промене у понашању, импулсивност, агресивност и сужавање опсега пажње.

Клиничким прегледом се уочавају: грубе црте лица, велика глава, низак раст, испупчено чело, низак раст косе фронтално, кожа бледа, коса и обрве светле, енофталмус, депресија базе носа. Остале карактеристике: широки носни отвори, дебеле усне које проминирају, стално отворена уста из којих истура велики језик, стално цурење пљувачке; секрет у носу и на тонзилама, непце високо уздигнуто; развој дентиције поремећен; ушне шкољке велике; мандибула мала, врат кратак; грудни кош деформисан (*pectus carinatus*), торакална кифоза, изражена лордоза, трбух испупчен и хепатоспленомегалија; шаке крупне, хипотрофичне потколенице, гена валга, ход на широкој основи (Слике 1a и 1b).

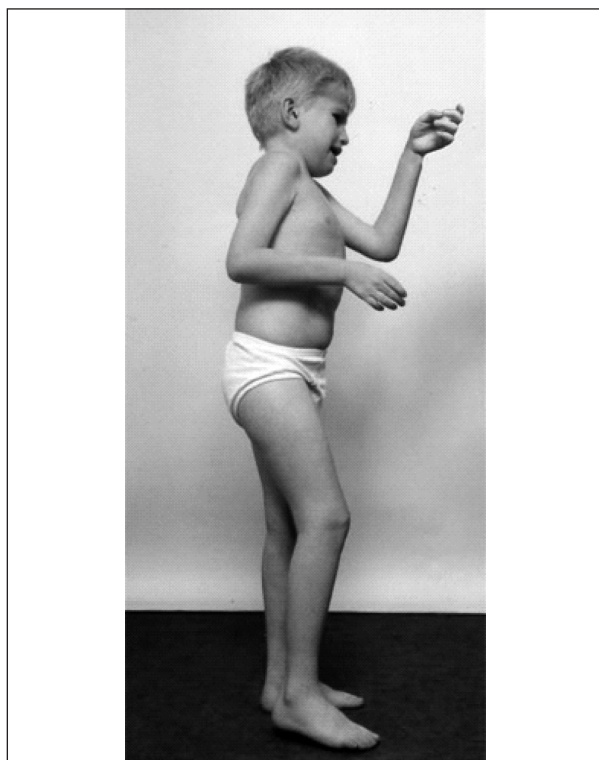


СЛИКА 1a. Болесник са Санфилиповим синдромом (MPS III).
FIGURE 1a. A patient with Sanfilippo syndrome (MPS III).

Рендгенски снимак оба хемиторакса, плућа и срца: стернални крајци ребара су задебљани са израженим епифизним деформацијама; наглашен хиларни цртеж, обострано хилобазално појачан бронховаскуларни цртеж; срце увећано на рачун коморног комплекса (Слика 2).



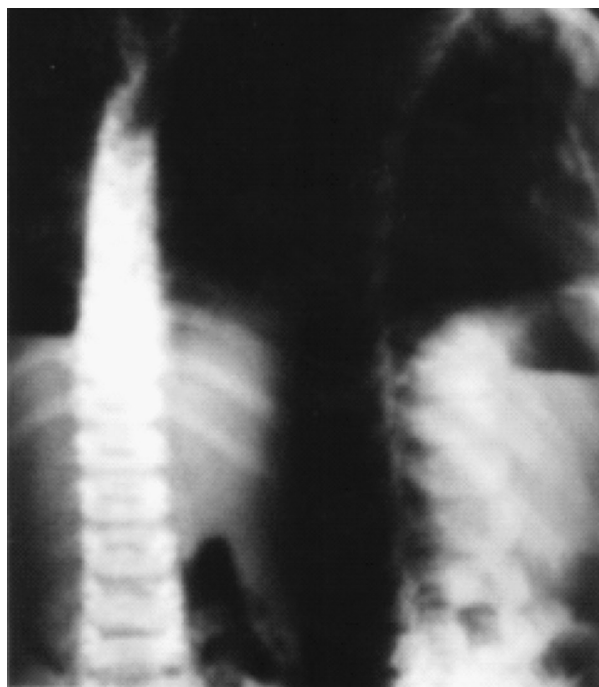
СЛИКА 2. Рендгенски снимак оба хемиторакса болесника са Санфилиповим синдромом.
FIGURE 2. X-ray of both hemithoraces of a patient with Sanfilippo syndrome.



СЛИКА 1b. Болесник са Санфилиповим синдромом (MPS III).
FIGURE 1b. A patient with Sanfilippo syndrome (MPS III).

Рендген *TH* и *LS* кичме у стајању: *Scoliosis dextroconvexa vertebrae thoracalis et lumbalis*. Сви корпуси *TH* и *LS* кичме су аплатирани, са епифизном ирегуларном структуром (Слика 3).

Упоредни снимак шака: коштана старост по Лелонгу одговара узрасту од три године, ретардација у



СЛИКА 3. Рендгенски снимак кичме болесника са Санфилиповим синдромом.
FIGURE 3. X-ray of spine in standing position of a patient with Sanfilippo syndrome.



СЛИКА 4. Рендгенски снимак карлице, кукова и бутне кости болесника са Санфилиповим синдромом.

FIGURE 4. X-ray of pelvis, both hips and femurs of patient with Sanfilippo syndrome.

осификацији; метакарпалне кости су здепасте, са енхондричним променама у пределу епифиза, а радиокарпални индекс је позитиван.

Рендген карлице, кукова и обе горње трећине фемура: епифизе фемура су изразито склеротичне и задебљане (Слика 4).

Рендгенски снимци скелета потврђују дијагнозу – *Dysostosis epifisealis multiplex*. Ултразвук горњег абдомена указује на хепатоспленомегалију.

Офталмолошким прегледом није уочено замућење рожњаче. Од лабораторијских налаза, одступања од нормале указују на сидеропенијску анемију и повишене трансаминазе, *ALT* и *AST*; тиреоидни хормони уредни. Кариотип: 46, XY. Налаз психолога указује на агресивно понашање, логоретардацију и менталну ретардацију – *IQ* је 48.

С обзиром на специфичан фенотип и скелетне аномалије, посумњало се на мукополисахаридозу. Да би се потврдила дијагноза неопходно је одредити елиминацију уринарних ГАГ у урину. Урађен је метаболички скрининг из прве јутарње мокраће и добијен позитиван тест Толуидин-плаво, односно повећана екскреција мукополисахарида. Даља испитивања су морала дефинисати тип мукополисахаридозе.

У сарадњи са Молекуларном лабораторијом Медицинског факултета у Софији (Бугарска) урађене су ензимске анализе које су допринеле постављању коначне дијагнозе. Лабораторијске анализе су се са-

стојале од три поступка: детекција повећаног излучивања ГАГ у урину, квалитативна анализа која одређује могући *MPS* тип и коначна потврда дијагнозе ензимском анализом. Укупно излучивање ГАГ од 34 *mg/mmol* креатинина одређено је коришћењем 1,9-диметилметилен плавило теста и упоређивано са референтним вредностима за узраст (више од 13,5 *mg/mmol* креатинина) [15]. Електрофоретско фракционирање излучених ГАГ по методи Веслера (*Wessler*) [16] указује на то да је хепаран-сулфат доминантна компонента. Резултати ензимских анализа који указују на *MPS III* приказани су у табели 1. Концентрација β -глюкоронидазе и β -галактозидазе у леукоцитима тестирани су као контролни ензими.

На овај начин су прецизно дефинисани група и тип мукополисахаридозе, односно Санфилипов синдром тип А.

ДИСКУСИЈА

Мукополисахаридозе су веома хетерогена група болести депоновања у лизозомима. Депоноване супстанце су делимично разложени мукополисахариди, нарочито продукти деградације дерматан-сулфата и хепаран-сулфата. Разградња киселих мукополисахарида почиње одвајањем глюкозаминогликана (ГАГ) од протеина. Протеински део молекула је комплетно хидролизован, али се полисахаридни део разграђује само делимично услед наследне дефектности специфичних лизозомских хидролаза. Непотпуно хидролизовани макромолекули се нагомилавају у ткивима, а повећава се и њихова уринарна екскреција.

Постављање дијагнозе мукополисахаридозе се базира на клиничком тријасу. Испољаване болести је обично од друге године, када се уочавају фенотип који је сличног аспекта код свих мукополисахаридоза, ружне, грубе црте лица, заостајање у психомоторном развоју, а рендгенски снимак скелета указује на *Dysostosis epifisealis multiplex*.

Када се сумња на мукополисахаридозу, потребно је урадити метаболички скрининг излучивања мукополисахарида (ГАГ) у урину, који нам је најбржи и најсигурнији тест за доказивање постојања мукополисахаридозе. Све типове мукополисахаридозе карактерише повећано излучивање ГАГ. Квалитативна анализа ГАГ хроматографијом или електрофорезом селектује могуће ензимске дефекте које би требало испитати ра-

ТАБЕЛА 1. Ензимска активност код болесника са мукополисахаридозом III тип А и контролне вредности.

TABLE 1. Enzyme activities of patients with mucopolysaccharidosis III type A and controle values.

Материјал Material	Ензими Enzyme	Резултати Result	Нормалне вредности Normal range
плазма plasma	α -N-ацетилглюкозаминидаза α -N-acetylglucosaminidase	34 <i>nmol/h/ml</i>	8-35 <i>nmol/h/ml</i>
плазма plasma	β -глюкоронидаза β -glucuronidase	99.5 <i>nmol/h/ml</i>	14-170 <i>nmol/h/ml</i>
леукоцити leukocytes	β -галактозидаза β -galactosidase	210 <i>nmol/h/mg</i>	80-350 <i>nmol/h/mg</i>
леукоцити leukocytes	ацетил CoA глюкозаминацилтрансфераза acethyl CoA glucosaminacyltransferase	11.65 <i>nmol/17h/mg</i>	4.7-12.3 <i>nmol/17h/mg</i>
леукоцити leukocytes	хепаран сулфамидаза heparan sulfamidase	0.38 <i>nmol/17h/mg</i>	1.8-6.8 <i>nmol/17h/mg</i>

ди коначне дијагнозе. Уколико се потврди повећано излучивање ГАГ, неопходно је испитивање у правцу диференцирања типа болести, што је значајно прогностички и за даље лечење болесника.

Мукополисахаридозе су класификоване у седам типова (I-VII), а многи типови имају и подтипове. Ове болести су од посебног интереса јер показују мутацију на различитим локусима, као и више мутација на једном локусу. Мултипли алели дају сличан фенотип, али различит ензимски дефицит, што резултира различитим продуктима хидролизе. То значи да је ДНК дијагностика (PCR) отежана, те се специфичност дијагностике мукополисахаридоза базира на ензимским испитивањима која се обављају у специјализованим метаболичким лабораторијама. Утврђивање доминације хепаран-сулфата у уринарном ГАГ је дијагноза Санфилиповог синдрома. Једнодимензионална баријум-ацетат електрофореза је подеснија метода од хроматографије у одвајању хепаран-сулфата. Ипак, ензимска анализа у периферним лимфоцитима је неопходна да дефинише специфичан подтип мукополисахаридозе.

Санфилипов синдром, *MPS III*, има четири ензимске варијанте:

1. тип А (*OMIM* 25 2900) – ензимски дефицит хепаран сулфамидазе;
2. тип В (*OMIM* 25 2920) – алфа-*N*-ацетилглюкозаминидаза;
3. тип С (*OMIM* 25 2930) – ацетил-*CoA*: алфа-глюкозаминид-*N*-ацетилтрансфераза;
4. тип D (*OMIM* 25 2940) – алфа-*N*-ацетилглюкозаминид-6 сулфат сулфатаза.

Након добијања позитивног метаболичког скрининга из урина код нашег болесника, крв је послата на испитивање дефицијенције специфичних ензима у леукоцитима. С обзиром на то да је ензимска анализа указала на дефицијенцију ензима хепаран-сулфат сулфатазе, постављена је дијагноза Санфилиповог синдрома тип А. Овај ензим је специфична хидролаза која одваја сулфатне везе од аминокрупа глюкозамина.

Сва четири типа Санфилиповог синдрома су аутозомно рецесивно наследна. Четири ензимска дефекта доводе до различитих деградација хепаран-сулфата. Међутим, фенотип и клиничка слика су слични, јер се хепаран-сулфат акумулира у ткивима. До сада је успело клонирање *cDNA* за глюкозамин-6 сулфатазу, чија дефицијенција означава Санфилипов синдром тип D. Ген је локализован на дугом краку хромозома 12 (*12q14*). Ген за остала три ензима (тип А, В, С) још није клониран.

Болесник кога смо приказали је рођен из близанаčke трудноће, где је друго дете клинички здраво а метаболички скрининг уредан. С обзиром на то да је испољавање болести рецесивног типа, може се претпоставити да је здрав близанац хетерозигот за ову мутацију. Нажалост, испитивање ензимских активности не може прецизно дефинисати здраве носиоце мутације [4]. Велики број мутација на различитим локусима, који чине велику генску хетерогеност мукополисахаридоза, отежава детекцију здравих хетерозиготних носилаца молекуларном технологијом [4].

Пренатална дијагноза је могућа – ради се ензимска анализа из култивисаних ћелија хорионских ресица, амнионске течности или леукоцита крви фетуса [9].

Диференцијално дијагностички, у клиничкој слици сличност дају *Gangliosidosis generalisata*, *Mannosidosis*, *Fucosidosis*, *Aspartylglucosaminuria*, *Mucopolidosidosis*, *Spondyloepiphyseal dysplasia* и *Kniest syndrome*. Код ових болести је метаболички скрининг на мукополисахаридозу негативан.

Прогноза за особе са мукополисахаридозом је лоша, ток болести је прогресиван, међутим, дужина живота је различита за сваки тип. Санфилипов синдром карактерише рапидни губитак менталних и моторних функција, а комуникација је онемогућена после шесте године. Смрт настаје између 13. и 21. године у тешкој деменцији, спастичкој тетраплегији и дисфагији, а непосредни узрок смрти је најчешће пнеумонија.

Лечење је и даље неуспешно и углавном симптоматско. Има наговештаја да се изванредан успех може постићи трансплантацијом костне сржи у неким типовима мукополисахаридоза. За Санфилипов синдром ова терапија се није показала ефикасном [10]. Неки аутори су указали на резултате ензимске супституционе терапије која је за сада имала успеха код *MPS I* [11]. Развојем генетског инжењеринга и клонирања велике наде су усмерене ка генској терапији.

ЗАКЉУЧАК

Свако дете са психомоторном ретардацијом, скелетним променама, хепатоспленомегалијом и сумњивим аспектом фенотипа на мукополисахаридозу треба упутити на метаболички скрининг урина. У случају позитивног теста, односно повећане екскреције специфичних ГАГ, мора се радити ензимска анализа из лимфоцита периферне крви или фибробласта коже ради дефинисања типа ензимског дефицита, што има прогностички и терапијски значај.

ЗАХВАЛНИЦА

Испитивања су рађена у сарадњи са Лабораторијом за молекуларну патологију Института за гинекологију и акушерство при Медицинском факултету у Софији, у Бугарској. Иванка Синигерска, молекуларни биолог, обавила је лабораторијске анализе. Проф. др Иво Кременски, начелник Лабораторије, дао је дозволу за сва лабораторијска испитивања и допринео стручној интерпретацији резултата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matalon R, Kaul R, Michals K. The mucopolysaccharidoses and the mucopolipidoses. In: Rosenberg R, Prusiner S, Di Mauro S, Bachi R, Kunkel L. The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease. Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1993: 401-19.
2. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. Arch Dis Child 1995; 72:263-5.

3. Matalon R, Dorfman A, Sanfilippo A syndrome: Sulfamidase deficiency in cultured skin fibroblasts and liver. *J Clin Invest* 1974; 54:907.
4. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D. *The Metabolic basis of Inherited Disease*. Vol II, 6 th ed. New York: McGraw-Hill, 1989: 1565-87.
5. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW and Vogelstein B. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol III, 8 th ed. McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2001: 3421-38.
6. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY. An update on the frequency of the mucopolysaccharidase syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 1990; 85:389-94.
7. Hall CW, Liebaers I, Di Natale P, Neufeld EF. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol* 1978; 50:439-51.
8. Krivit W, Shapiro EG. Bone marrow transplantation from storage diseases. In: Desnick RJ. *Treatment of Genetic Diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1991: 203-21.
9. Masuno M, Tomatsu S, Nakashima Y, et al. Assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate-sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24. *Genomics* 1993; 16:777-83.
10. Young EP. Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alphasiduronidase in chorionic villi. *J Inher Metab Dis* 1992; 5: 224-9.
11. Peters C, Balthazar M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Megland JD, Hensler-Downey PJ. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler Syndrome. *Blood* 1996; 87:4894.
12. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont I, Hoft R, Yu KT, Okazaki S, Lewis D, Thompson JN, Neufeld EF. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis. *N Engl J Med* 2001; 344:182-8.
13. Spranger JA, Langer LO, Wiedemann HR. *Bone Dysplasia. An atlas of constitutional disorders of skeletal development*. Stuttgart and Philadelphia: G Fischer and WB Saunders, 1974.
14. Wiedemann HR, Grosse KR, Diebern H. An atlas of characteristic syndromes. In: Sanfilippo syndrome. London: H Watson - V Limited, 1985:78-9.
15. De Jong JGN, Wevers RA, Laarakkers C, Poortthuis BJHM. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem* 1989; 35(7):1472-7.
16. Wessler E. Analytical and preparative separation of acidic glycosaminoglycans by electrophoresis in barium acetate. *Analit Biochem* 1968; 26:439-44.
17. Marsh J, Fenson AH. 4-Methylumbelliferyl-a-N-acetylglucosaminidase activity for the diagnosis of Sanfilippo B disease. *Clin Genet* 1985; 27:258-62.
18. Glaser JH, Sly WS. β -Glucuronidase deficiency in mucopolysaccharidoses: methods for enzymatic diagnosis. *J Lab Clin Med* 1973; 82:969-77.
19. Ho MW, O'Brien JS. Differential effects of chloride ions of β -galactosidase isoenzymes: a method for separate assay. *Clin Chim Acta* 1971; 32:443-4.
20. Voznyi JaV, Karpova EA, Dudukina TV, Tsvetkova IV, Boer AM, Janse HC, Van Diggelen OP. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease type C (MPS III C). *J Inher Metab Dis* 1993; 16:465-72.
21. Karpova EA, Voznyi JaV, Keulemans JLM, Hoogveen AJ, Winchester B, Tsvetkova IV, Van Diggelen OP. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease type A (MPS III A). *J Inher Metab Dis* 1996; 19:278-85.

DIAGNOSTICS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES PRESENTED THROUGH THE CASE OF SANFILIPPO SYNDROME

Jasmina DURKOVIC

Department of Medical Genetics, Health Centre, Subotica

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are recessive inheritable, progressive diseases of disordered degradation and storage of acid glucosaminoglycans. A five-year old child with psychomotor development retardation, which started at his age of two, was presented in our study. Clinical examination showed big head with rough facial features, skeleton deformities and hepatosplenomegaly. The diagnosis Dysostosis epiphysealis multiplex was also confirmed by the X-ray examination of skeleton. Karyotype: 46, XY. Mental retardation: IQ – 48. Clinically suspected mucopolysaccharidosis called for metabolic screening of first morning urine and the positive toluidine blue test result indicated the increased excretion of mucopolysaccharides. Further enzyme analyses of peripheral blood leucocytes confirmed the heparin sulphate sulphatase deficiency on the basis of which A (MPS III) Sanfilippo syndrome was defined. Our patient was born as a twin sibling. The other sibling is clinically healthy and of normal metabolic screening. It was not possible to define precisely the healthy heterozygote by

testing the enzyme activities. A large number of mutations at various loci and big genetic heterogeneity of mucopolysaccharidoses made molecular diagnostics difficult. In the subsequent pregnancy, the mother was recommended prenatal diagnostics by enzyme analysis from the cultured chorionic villus. The prognosis of the presented patient is bad, the course of the disease is progressive and the patient can be expected to die in spastic tetraplegia in the second decade of life. The treatment is symptomatic for the time being.

Key words: mucopolysaccharidoses, Sanfilippo syndrome.

Jasmina DURKOVIĆ
Odsek za genetiku
Zdravstveni centar Subotica
24000 Subotica
Tel: 024 555 222 / lokal 404

АНОМАЛНИ СПОЈ ХОЛЕДОХУСА И ПАНКРЕАСНОГ ВОДА КОД ЦИСТЕ ХОЛЕДОХУСА

Миодраг ЈОВАНОВИЋ¹, Драгољуб БИЛАНОВИЋ², Радоје ЧОЛОВИЋ¹,
Никица ГРУБОР¹, Миленко УГЉЕШИЋ¹

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

2. Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Цисте холедохуса су ретке конгениталне аномалије. Данас се генеза најчешћег типа ових циста доводи у везу са аномалним уливањем панкреасног вода у холедохус изнад Одијевог (*Odi*) сфинктера, што омогућава рефлукс панкреасног сока у жучни вод и током времена доводи до промена у структури зида и дилатације холедохуса. Аутори приказују болесницу стару 38 година код које је циста холедохуса откривена раније током операције због иктеруса, када је начињена цистојејуностомија. У нашу установу је примљена после 11 година због болова и поновне појаве иктеруса. Болесница је тада поново оперисана. Нађени су циста холедохуса и аномални панкреатикобилијарни спој, потпуна оклузија анастомозе и торквација вијуге јејунума са којом је била урађена анастомоза. Урађене су холецистектомија, дезанастомоза ексцизија највећег дела зида цисте холедохуса, деторквација цревне вијуге и ретроколична холедохојејуностомија по Руу (*Roux*). Ексцизија цисте у целини технички би била тешко изводљива због хроничних инфламаторних промена у хепатодуоденалном лигаменту и озбиљне опасности од крвављења. Постоперациони опоравак је био уредан и болесница је без тегоба већ 14 година.

Кључне речи: циста холедохуса, аномални холедохопанкреасни спој.

УВОД

Цисте холедохуса су ретке конгениталне аномалије, тако да се и у највећим установама бележи свега неколико случајева. Сматрало се да су све цисте холедохуса урођене. Међутим, код најчешћег типа циста изгледа да је примарно у питању урођена грешка у споју панкреасног канала са холедохусом, а да се циста тек касније развија [1-9].

Дуг заједнички канал (дужи од 0,5 cm) и угао спајања већи од нормалног ($26,8 \pm 9,4^\circ$) услед неадекватног сфинктерског механизма доводе до рефлукса панкреасног сока у холедохус, што потврђује повећани ниво амилазе у жучи [1, 5, 7].

Приказана је болесница са цистом холедохуса и аномалним спојем холедохуса и панкреасног вода, која је лечена у нашој установи.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

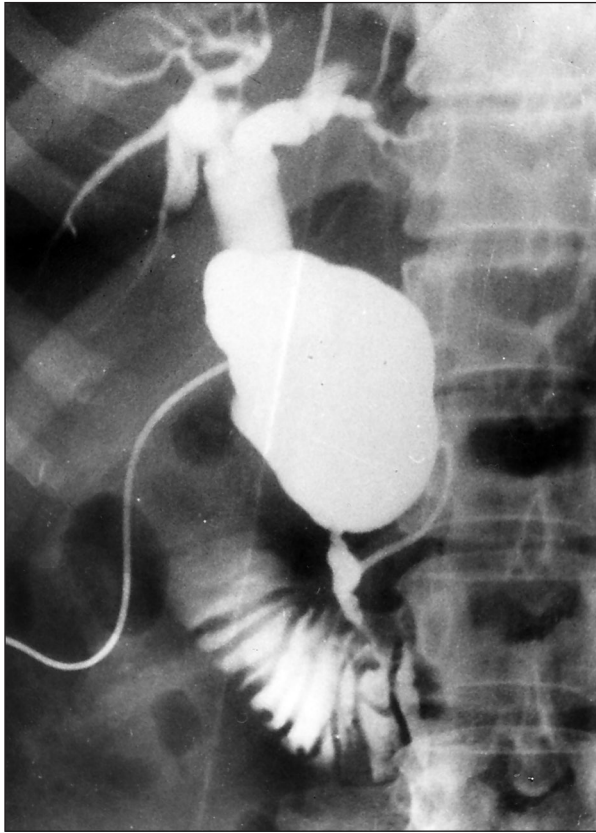
Болесница стара 38 година је 1979, када је имала 27 година, после вишегодишњих повремених болова у горњем десном квадрату трбуха и епизода жутице, оперисана у регионалној хируршкој установи због опструктивне жутице, када је нађена циста холедохуса и начињена цистојејуностомија по Руу (*Roux*) са вијугом постављеном антеколично.

Билирубин се убрзо нормализовао и болесница је отпуштена у добром општем стању. Годину дана касније поново је оперисана у истој установи због адхезивног илеуса. Цревна пасажа се после операције тешко успоставила. Наредних година долазило је до појаве епизода жутице и болова, нарочито у периодима када је долазило и до сметњи у пасажи. Почетком фебруара 1990. године болови су постали јачи и стални, а жутица је била израженија.

У нашу установу примљена је 27. фебруара 1990. године због опструкционог иктеруса, бола испод десног ребарног лука и опстипације.

У време пријема вредност билирубина је била 154 $\mu\text{mol/l}$, алкална фосфатаза 2,6 U/l (нормална вредност је 2,5 U/l), док су SGOT, SGPT, уреа, гликемија и амилазе биле у границама нормалних вредности. Ехотомографијом абдомена виђени су „јак дилатиран холедохус” и жучна кеса задебљаних зидова. Значајније дилатације интрахепатичких жучних водова није било. HIDA је указивала на екстрахепатичку холестазу.

Болесница је оперисана и после опсежне адхезиолизе нађена је торквација цревне вијуге око уздужне осовине са којом је циста била анастомозирана, што је довело до израженог сужења црева. Холедохус је био цистичан а жучна кеса задебљаног зида, без калкулосе, адхерентна за околне структуре. Пероперационом холангиографијом нађени су циста холедохуса и дуг заједнички канал холедохуса и дуктус панкреатикуса (2,5 cm) са сужењем изнад споја (Слика 1). Контраст је, прелазећи из суженог дела, испуњавао цистично проширен холедохус и жучну кесу. Анастомоза се није приказала. Интрахепатички жучни водови нису били знатније проширени. Анастомоза између цревне вијуге и цисте холедохуса била је потпуно опструирана. Након холецистектомије урађена је холедохотомија. На дну дисталног дела цисте нађен је отвор промера од 1 mm. Због јаких адхезија у хепатодуоденалном лигаменту, којим је холедохус био јако адхерентан за хепатичку артерију и портну вену, потпуна ексцизија цисте била је веома опасна због ризика од крвављења. Због тога су урађене широка ексцизија слободног дела зида цисте холедохуса и холедохојејуностомија са цревном вијугом по Руу, која је претходно била потпуно ослобођена, деторквирана и доведена транзмезоко-



СЛИКА 1. Пероперациона холангиографија показује дуг заједнички канал између холедохуса и Вирзунговог (Wirsung) канала и цисту холедохуса.

FIGURE 1. Operative cholangiography showing long duct between choledochus and Wirsung's duct and choledochal cyst.

лично у субхепатички простор. Постоперациони ток је био уредан.

Патохистолошки налаз у зиду жучне кесе и ексцидираном делу зида цисте холедохуса није показао знаке малигне алтерације. Сви лабораторијски налази су се убрзо нормализовали, а болесница је и данас без тегоба.

ДИСКУСИЈА

Први опис цисте холедохуса дао је Тод (Todd) 1817. године. Фланиган (Flanigan) [4] наводи 955 публикованих случајева, а Јамагући (Yamaguchi) [10] даје анализу 1.433 случаја који су објављени у јапанској литератури. Тан (Tan) и Хауард (Howard) [11] наводе више од 3.000 случајева саопштених до 1988. године. Из тих података закључује се да су цисте четири пута чешће код жена (више од 80%) [2, 10].

Данас се аномалије споја холедохуса и панкреасног вода сматрају могућим узроком настанка цисте холедохуса тип I. Наиме, нађено је да се спој панкреасног и главног жучног вода код њих налази изван зида дуоденума и изнад сфинктера холедохуса, што омогућава рефлукс панкреасног сока у холедохус, те се он временом шири, добијајући цистичан изглед. Показало се да 90% болесника са конгениталним цистама холедохуса и 16% болесника са карциномом билијарног стабла има аномални спој холедохуса и пан-

креасног вода [7]. Ове аномалије настају пре осме недеље феталног развоја [12]. Кузуноки (Kusunoki) и сарадници [3] су показали да код неких болесника постоји олигоганглиоза дисталног дела холедохуса.

У литератури постоји класификација самих циста холедохуса и класификација аномалних спојева холедохуса и панкреасног вода.

Према извештају Тоданија (Todani) и сарадника [8], постоје два типа дилатације холедохуса: цистични (чешћи, око 80% болесника) и цилиндрични (ређи, око 20% болесника). Цистична дилатација холедохуса обично има аномални спој два дуктуса – панкреасног и холедохусног – са дуготом и израженом стенозом дисталног холедохуса. У цилиндричној дилатацији стеноза дисталног холедохуса или не постоји, или је кратка.

Класификацију конгениталних циста жучних водова на три типа, коју су дали Алонзо-Леј (Alonso-Lej) и сарадници [13], модификовали су и допунили Тодани и сарадници [2] 1977. године.

Спој холедохуса и панкреасног вода код болесника са конгениталном дилатацијом жучног вода може се, према истраживањима Тоданија и сарадника [8], класификовати у пет група: 1. под правим углом (55%); 2. под оштрим углом (15%); 3. комплексни спој (9%); 4. нормални спој под углом од око 27° (7%); 5. непознат спој (није испитиван или се не визуелизује на холангиографији, 14%).

Суда (Suda) и сарадници [6] су приказали три типа панкреасно-холедохусног споја канала, са два подтипа, у светлости обновљеног концепта постојања аномалија у споју панкреасног и главног жучног вода као узрока настанка цисте холедохуса и карцинома билијарног тракта. Ову хипотезу су први поставили Кизуми (Kizumi) и Кодама (Kodama) [14] 1916. године, а затим Бебит (Babbitt) [5] 1969.

Наша болесница је често имала холангитисе и тип I цисте холедохуса са аномалним дугим заједничким каналом. Холедохусне цисте често су праћене секундарном дифузном дилатацијом интрахепатичких жучних водова, која је код наше болеснице била умерена, са тенденцијом повлачења после операције.

У клиничкој слици доминирају жутица, бол и палпабилни тумор, али се сва три симптома ређе јављају истовремено, већ најчешће постоји само један од ових знакова [13]. Код деце је често повраћање.

Код старије деце и млађих одраслих особа зид цисте често има тенденцију стварања инфламаторних ожиљака и ишчезавања епитела. На тако дегенерисаној мукози, као резултат хроничне иритације, улцерација и регенерације епитела, може се развити карцином [2]. Инциденција холангиокарцинома је око 2,5%, али се са узрастом повећава – од 0,7% у првој деценији до 14,3% после двадесете године [2, 6, 9, 15]. У опису 29 циста холедохуса код одраслих Нагорни (Nagorney) и сарадници [16] наводе 28% карцинома.

Ако се циста холедохуса не ексцидира у потпуности, може се појавити аденокарцином у остатку цисте или карцином жучне кесе, вероватно услед инфламаторне дегенерације зида жучног вода, стазе жучи и рефлукса цревног садржаја и панкреасног сока у лумену жучног вода [4, 6, 15].

ЗАКЉУЧАК

Дијагноза анормалног споја се данас најчешће поставља помоћу *ERCP* и *PTC*, али се понекад може визуелизовати неком другом холангиографијом. Значајно већа инциденција карцинома него у општој популацији наметнула је став да цисте треба ресецирати, па се напуштају раније билиодигестивне анастомозе [2, 16-18]. Ресеција се не врши само онда када је због хроничних инфламаторних промена у зиду цисте и у хепатодуоденалном лигаменту дошло до такве адхеренције за портну вену и хепатичку артерију да би ексцизија цисте била исувише ризична. Због хроничне опструкције и рецидивне инфламације зид цисте срста са крвним судовима, па ексцизија може резултирати чак и фаталним крвављењем. Нажалост, код приказане болеснице могућност ресекције није искоришћена током прве операције, када су за то постојали добри услови. Зато смо морали да урадимо парцијалну ексцизију цисте и широко цистојејуностомију.

ЛИТЕРАТУРА

1. Todani T, Watanabe Y, Fujii Y, Uemura S. Anomalous arrangement of the pancreatobiliary ductal system in patients with a choledochal cyst. *Am J Surg* 1984; 147:672-6.
2. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts. Classification, operative procedures and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 1977; 134:263-9.
3. Kusunoki M, Saitoh N, Yamamura T, Fujita S, Takahashi T, Utsunomiya J. Choledochal cyst-oligoganglionosis in the narrow portion of the choledochus. *Arch Surg* 1988; 123:984-6.
4. Flanagan P. Biliary cyst. *Ann Surg* 1975; 182:635-43.
5. Babbitt DP. Congenital choledochal cyst: new etiological concept based on anomalous relationships of common bile duct and pancreatic bulb. *Ann Radiol* 1969; 12:231-40.
6. Suda K, Miyano T, Konuma I, Matsumoto M. An abnormal pancreatobiliary ductal junction in cases of biliary tract carcinoma. *Cancer* 1983; 52:2086-8.
7. Loria LE, Yamamoto K, Eto T, Tomioka T, Miyamoto T, Mochigana N, Tsuchiya R. A case of a rare anomaly of the common bile duct associated with an abnormal arrangement of the pancreatobiliary ductal union. *JPN J Surg* 1988; 18:718-24.
8. Todani T, Watanabe Y, Fujita T, Toki A, Uemura S, Koike Y. Cylindrical dilatation of the choledochus: a special type of congenital bile duct dilatation. *Surgery* 1985; 98:964-8.
9. Ristić M. Ciste holohepata (kongenitalna ili idiopatska dilatacija holohepata). *Hirurgija jetre i žučnih puteva, Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb* 1986; 174-8.
10. Yamaguchi M. Congenital choledochal cyst - analysis of 1433 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980; 140:653-7.
11. Tan KC, Howard ER. Choledochus cyst: a 14-year surgical experience with 36 patients. *Br J Surg* 1988; 75:892-5.
12. Jona JZ, Babbitt DP, Starshak RJ, et al. Anatomic observations and surgical considerations in choledochal cyst. *J pediatr Surg* 1979; 14:315-20.
13. Alonso-Lej F, Rever WB Jr, Pessagno DJ. Congenital choledochal cyst with a report of 2 and analysis of 94 cases. *Int Abstr Surg* 1959; 108:1-29.
14. Kizumi K, Kodama T. A case of cystic dilatation of the common bile duct and etiology of the disease. *Tokyo Med J* 1916; 30:1413-23.
15. Voyles CR, Smadja C, Shands WC, Blumgart LH. carcinoma in choledochal cyst. *Arch Surg* 1983; 118:986-8.
16. Nagorney DM, McIlrath DC, Adson MA. Choledochal Cyst in adults: clinical management. *Surgery* 1984; 96:656-63.
17. Todani T, Watanabe Y, Toki A, Urushihara N. Reoperation for congenital choledochal cyst. *Ann Surg* 1988; 207:142-7.
18. Nagata E, Sakai K, Kinoshita H, Kobayashi Y. The relation between carcinoma of the gallbladder and an anomalous connection between the choledochus and the pancreatic duct. *Ann Surg* 1985; 202:182-90.

ANOMALOUS CHOLEDOCHO-PANCREATIC DUCTAL JUNCTION IN A CHOLEDOCHAL CYST – A CASE REPORT

Miodrag JOVANOVIĆ¹, Dragoljub BILANOVIĆ², Radoje COLOVIĆ¹, Nikica GRUBOR¹, Milenko UGLJESIC¹

1. Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Clinical Hospital Centre "Bezanijska kosa", Belgrade

ABSTRACT

Choledochal cysts are rare congenital anomalies, mostly detected in adults. Pathogenesis of these cysts seems to be in anomalous junction between pancreatic and common bile duct, above the papillary sphincter and outside of the duodenal wall. The absence of the sphincter above the junction is followed by reflux of the pancreatic juice into the bile duct leading to dilatation and fibrous changes of bile duct wall. A 38-year-old female is presented in whom a choledochal cyst was found 11 years earlier, during the operation performed for obstructive jaundice, when cystojejunostomy with Roux-en Y jejunal limb was carried out. In February 1990, she was admitted to our Institution for jaundice and biliary colic. The patient was reoperated. Operative cholangiography showed an anomalous pancreatobiliary junction, choledochal cyst, dilated cystic duct and moderate dilatation of intrahepatic bile ducts. Cholecystectomy, desanastomosis with partial

excision of choledochal cyst, and retrocolic choledochojejunostomy with the same Roux-en-Y jejunal limb were performed. Total excision of choledochal cyst was too risky due to chronic inflammatory changes in the hepatoduodenal ligament. Postoperative recovery was uneventful and the patient remained symptom-free so far.

Key words: choledochal cyst; anomalous bilio-pancreatic ductal junction.

Miodrag JOVANOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Prva hirurška klinika
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 07 15 / lokal 133

СИНДРОМ СИСТЕМСКОГ ЗАПАЉЕЊСКОГ ОДГОВОРА КОД ХИРУРШКИХ БОЛЕСНИКА СА СЕПСОМ

Драган Ј. МИЛИЋ¹, Миљко А. ПЕЈИЋ², Саша С. ЖИВИЋ¹, Александар Д. КАРАНИКОЛИЋ¹,
Слободан ЈОВАНОВИЋ¹, Милан РАДОЈКОВИЋ¹

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Синдром системског запаљењског одговора и сепса честа су појава код хируршких болесника и представљају један од главних фактора морталитета и морбидитета у јединицама интензивне неге. Патогенеза овог синдрома сваки дан бива све јаснија, што ће у блиској будућности вероватно довести и до повољнијег исхода лечења болесника са овим синдромом. Ипак, до сада примењивани терапеутски приступи, који су уведени након великих и обећавајућих студија спроведених како *in vitro*, тако и *in vivo* условима (експериментални модели), нису испунили очекивања. Циљ овог прегледног рада је да представи савремена схватања настанка и третмана системског запаљењског одговора код хируршких болесника са сепсом.

Кључне речи: синдром системског запаљењског одговора, хируршки болесници, сепса.

УВОД

Сепса је значајан проблем у савременој медицини и један од најтеже решивих проблема у јединицама хируршке интензивне неге. Процењује се да је сваке године у Сједињеним Америчким Државама и у Европи од 400.000 до 500.000 болесника погођено овим стањем. Морбидитет и смртност су остали високи упркос побољшањима у реанимационим и антимикробним терапијским процедурама. Стопа смртности се креће од 40%, за некомплицоване сепсе, до 80%, за болеснике са септичким шоком и мултиорганском дисфункцијом (MODS) [1].

Патогенеза овог озбиљног стања данас је много јаснија. Веће разумевање сложеног међуодноса имунолошких, запаљењских и хематолошких медијатора може довести до развоја нових ефикасних терапијских процедура. Рано препознавање сепсе и синдрома системског запаљењског одговора (*systemic inflammatory response syndrome – SIRS*) код тешко оболелих и предузимање адекватне терапије доводи до смањења морбидитета, морталитета, као и дужине њихове хоспитализације. Овај прегледни рад представља патофизиолошку основу појаве клиничких знакова сепсе и *SIRS*, како би се омогућило рано препознавање ових стања и благовремено предузимање одговарајуће терапије.

Сепса се раније доводила у везу са бројним терминима и номенклатурама, одражавајући како сложеност овог стања, тако и сличност запаљењског одговора на различите етиолошке факторе. Америчко друш-

тво грудних лекара и Америчко друштво за интензивну негу је 1991. године објавило дефиниције за *SIRS* и сепсу, са циљем разјашњења дијагнозе и третмана ових стања и олакшавања тумачења резултата истраживања у овој области (Табела 1).

Схема физиолошких параметара приказана је у овој табели код критично оболелих као одговор на различите агенсе који нарушавају интегритет организма (траума, опекотине, панкреатитис, инфекција). Ови различити одговори на запаљење – леукоцитоза или тешка леукопенија, хипертермија или хипотермија, тахикардија и тахипнеја – заједнички су названи синдром системског запаљењског одговора (*SIRS*). Ова дефиниција наглашава значај запаљењског процеса у овим стањима без обзира на присуство инфекције. Термин сепса се користи за *SIRS* када се сумња на инфекцију или је, пак, она доказана.

Сепса се дели на тешку сепсу, када постоји присутна органска хипоперфузија која се манифестује знацима органске дисфункције, као што су хипоксемија, олигурија, лактичка ацидоза или измењена церебрална функција. Септички шок представља тешку сепсу компликовану хипотензијом (која се дефинише систолним крвним притиском нижим од 90 mmHg упркос адекватној ресусцитацији) [2]. Сепса и *SIRS* се могу компликовати инсуфицијенцијом два или више органа, што се назива мултиорганском дисфункцијом (MODS), као последица развоја хипоперфузије органа и следствене неадекватне оксигенације.

Системски запаљењски одговор може се јавити и код других тешких запаљењских стања, као што су

ТАБЕЛА 1. Дефиниција постојања синдрома системског запаљењског одговора и сепсе.

<i>SIRS</i>	Присуство два или више од наведених параметара: 1. температура >38°C или <36°C 2. тахикардија >90 откуцаја у минути 3. број респирација >20 удисаја у минути или $PaCO_2$ <4,3 kPa 4. број белих крвних зрнаца >12×10 ⁹ /l или <4×10 ⁹ /l или >10% незреле форме
Сепса	<i>SIRS</i> настао услед инфекције
Тешка сепса	Сепса са постојањем хипоперфузије органа
Септички шок	Тешка сепса са присуством хипотензије (сistolни крвни притисак <90 mmHg) упркос адекватној ресусцитацији или потреба за применом вазопресора – инотропних лекова, како би се одржао нормалан крвни притисак

панкреатитис и опекотине. Појава знакова запаљењског одговора лошије је дефинисана код трауме. У јединицама интензивне неге, грам-негативне бактерије су присутне код 50-60% болесника са сепсом, док су грам-позитивне бактерије присутне код 35-40% болесника. Преостали случајеви се јављају као последица дејства мање уобичајених проузроковача, као што су гљивице, вируси и протозое.

Термин који се раније често користио, а који је данас одбачен – септикемија – означавао је присуство бактерија које се размножавају у циркулацији (да би се разликовало од бактеријемije). Овај термин се, као што је већ речено, више не користи.

Имунозапаљењски одговор

Сличност запаљењског одговора, упркос великом броју различитих етиолошких узрока, наводи на закључак да постоји заједничка патофизиолошка основа овог стања. Постоје све јаснији докази који указују на продукцију проинфламационих цитокина, вазоактивних медијатора и адхезивних молекула у имунозапаљењском процесу, који је заједнички и за *SIRS* и за сепсу. У сепси се активација имунских ћелија, предоминантно фагоцита, појављује као одговор на присуство ендотоксина, који је по свом саставу липополисахарид (*LPS*). Он је компонента ћелијског зида грам-негативних бактерија који се у циркулацији везује за липополисахаридни везујући протеин. Овај комплекс се може везати за *CD-14* рецептор на ћелијској површини макрофага и циркулишућих моноцита, изазивајући њихову активацију [3].

Други агенси који могу стимулирати исти процес су егзотоксини грам-позитивних бактерија или продукти активације комплементног система, као што је *C5a*. Цитокини су растворљиви гликопротеини нискомолекуларне тежине који регулишу специфични имунски одговор и уједно делују као медијатори запаљења. Цитокине могу продукovati бројне ћелије и оне су плеотропне у свом дејству на мултипле таргет-ћелије. Делују на различите начине, у зависности од концентрације. У нижим концентрацијама имају паракрини ефекат, док у повећаним концентрацијама, као у сепси, цитокини испољавају ендокрини ефекат и делују системски. Дефинисано је неколико цитокина који учествују у развоју *SIRS* и сепсе, као на пример: *tumor necrosis factor a* (*TNFa*), интерлеукини (*IL-1*, *IL-1b*, *IL-8*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-4*, *IL-13*), интерферон *g* (*IFNg*) и трансформишући фактор раста *b* (*TGFb*) [4]. Циркулишуће концентрације појединих цитокина, као што су *TNFa*, *IL-1b*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-10*, директно су повезане са морбидитетом и морталитетом код болесника са сепсом [5-7].

Продукција цитокина у сепси и *SIRS* раније је описивана као каскадна реакција. Ово није потпуно тачно јер постоје бројне студије које указују на амплификациони пут. Због тога је адекватније ову интеракцију цитокина посматрати као мрежну (*network*). *TNFa* и *IL-1b* су у највећој мери продукт мононуклеарних леукоцита и настају као одговор на присуство ендотоксина. Они узрокују међусобно повећану синтезу и стимулишу продукцију *IL-6*, *IL-8* и *IL-10*. *TNFa* и

IL-1b изазивају грозницу и активирају коагулациони систем. *IL-6* стимулише продукцију протеина акутне фазе у јетри и делује инхибирајуће на продукцију *TNFa* и *IL-1b*. Високе циркулишуће концентрације *IL-6* у директној су вези са негативним исходом сепсе, што је одраз озбиљности болести пре него директна последица ефекта *IL-6*.

Контрола експресије инфламационих цитокина у генима одговорним за њихову продукцију под директним је утицајем интрацелуларних транскриптивних фактора, нарочито нуклеарног фактора *karpa B* (*NFkB*). Високе вредности *NFkB* код болесника са сепсом повезане су са лошим исходом болести [8]. Као одговор организма на проинфламационе медијаторе постоји ендогена продукција антиинфламационих цитокина и њихових антагониста. Неколико антиинфламационих цитокина (*IL-4*, *IL-10*, *IL-13*) инхибирају продукцију цитокина у леукоцитима. *IL-1* антагонист рецептор (*IL-1ra*), растворљиви антагонист цитокина, инхибира активност *IL-1*, компетитивно се везујући за *IL-1* рецепторе.

Растворљиви *TNF* рецептори (*sTNFr*) су рецептори присутни у циркулацији. Сматра се да је њихова улога антагонистичка у односу на *TNF*, јер се везују за њега и спречавају његову биолошку акцију, мада у нижим концентрацијама *sTNFr* може деловати као носач цитокина.

Примена *IL-10* смањује продукцију *TNFa* и морталитет, док анти-*IL-10* повећава смртност код експерименталних животиња са сепсом [9, 10]. *IL-10* је пронађен у високим циркулишућим концентрацијама код болесника са сепсом који су умрли [11], док су ниже концентрације повезане са лошим исходом код болесника код којих се развио акутни респирациони дистрес синдром (*ARDS*) [12].

Озледа ткива и запаљењски одговор

Патогенеза ткивне повреде је комплексна и не може се приписати једном појединачном фактору. Оштећење ткива јавља се током запаљења и представља прогресиван процес који се може завршити органском дисфункцијом или инсуфицијенцијом.

Циркулишући неутрофили интерреагују са васкуларним ендотелијумом у тростепеном процесу, који подразумева њихово прикупљање, адхезију и миграцију. Прикупљање леукоцита је под контролом проинфламационих цитокина, док се адхезија појављује као последица везивања леукоцитних *b2* интегрина за ендотелни интрацелуларни адхезивни молекул 1 (*ICAM-1*) [13]. Експресија адхезивних молекула је повећана код најтеже оболелих болесника са сепсом, а најјаче изражена код болесника са *MODS* [14, 15]. Након тога адхерирани леукоцити су способни да мигрирају у ткиво. Полиморфонуклеарни леукоцити су један од главних целуларних медијатора ткивног оштећења. Они се акумулирају у ткиву као одговор на присуство ендотоксина и проинфламационих цитокина, делујући преко *IL-8*, који је моћан хемоатрактант и активатор полиморфонуклеарних леукоцита.

Оштећење ткива се појављује након дегранулације леукоцита, коју продукују протеазе (еластазе и ма-

трикс-металопротеиназе, које денатуришу структуралне протеине), и продукције реактивног кисеониковог радикала. Активирани неутрофили продукују велике количине реактивних кисеоникових радикала из мембране која је везана за *NADPH* оксидазу. Она је такође део микробиолошког цитотоксичног система неутрофила [16].

Органска дисфункција и запаљењски одговор

Дисфункција респирационе система

Плућна дисфункција је честа код болесника са сепсом или *SIRS* и манифестује се тахипнејом, хипоксемијом и респирационом алкалозом. Када је јако изражена, може напредовати до акутног оштећења плућа (*acute lung injury* – *ALI*) и акутног респирационог дистрес синдрома. *ARDS* се може јавити код 60% болесника са септичним шоком [17]. Примарни патолошки процес представљен је дисфункцијом ендотела плућних капила, што доводи до интерстицијалног и алвеоларног едема богатог протеинима и фагоцитним имунским ћелијама. Ендотелна пермеабилност је повећана као одговор на дејство проинфламационих цитокина, са прогресијом до алвеоларне денудације и деструкције базалне мембране. Неутрофили су секвестрирани у плућима као одговор на дејство *IL-8*, при чему је доказано да је концентрација *IL-8* у бронхоалвеоларном испирку код болесника са *ARDS* директно повезана са смртним исходом ових болесника [12].

Дисфункција кардиоваскуларне система

И срце и крвни судови су сензитивни на ефекте проинфламационих цитокина, као и на вазоактивне супстанце присутне у великим количинама код болесника са сепсом. Азот-оксид (*NO*) синтетише азот-оксид синтаза у васкуларном ендотелијуму и глатким мишићним ћелијама као одговор на дејство проинфламационих цитокина. Азот-оксид је вазоактивни медијатор одговоран за пад отпора у системском крвотоку, што доводи до хипотензије код болесника у септичком шоку [18]. Ова хипотензија може бити рефрактарна на примену течности, инотропних лекова и конвенционалних вазоконстриктора.

NO синтетишу из *L*-аргинина све *NO* синтазе изoenзима. Примена *L-N*-монометил-аргинина, који је аналог *L*-аргинину, блокира продукцију *NO* и у стању је да поврати васкуларни тонус код болесника који су у септичном шоку. У недавно објављеној студији показано је да доводи до повећања морталитета код болесника са септичним шоком [19]. Као одговор на пад крвног притиска јавља се повећани срчани аутпут (*output*). Барорецептори регулишу тахикардију и ударни волумен, повећавајући их као последицу смањеног афтерлоада (*afterload*), при чему хиповолемија може смањити прилоуд (*preload*), па сходно томе и срчани аутпут. Ендотоксин и проинфламациони цитокини доводе до депресије миокарда. Ови ефекти се дешавају под дејством *NO*. Конститутивни *NO* у срцу је одговор на леукотропију, способност миокарда да се

релаксира, повећавајући на тај начин енд-дијастолно пуњење и перфузију коронарних артерија. *NO* смањује контрактилност миокарда и осетљивост на бета-адренергичке агенсе, делујући преко повећаних концентрација цикличног *GMP* (*cGMP*) [20].

Метаболички поремећаји

Промена у хемодинамској регулацији доводи до неадекватне перфузије и артериовенског шанта, што за последицу има ткивну хипоксију и развој ацидозе. Многи савремени приступи у терапији имају за циљ да оптимизују дистрибуцију кисеоника у ткивима, побољшавајући перфузију и спречавајући настапак хипоксемије. На ћелијском нивоу постоје докази који указују да на нивоу митохондрија *NO* блокира ланац преноса цитохром-оксидазе на нивоу терминалних рецептора. Ово за последицу има настапак целуларне хипоксије, као и повећање концентрације реактивних кисеоникових радикала [21].

Бубрежна дисфункција

Акутна бубрежна инсуфицијенција компликује 50% свих случајева септичног шока и значајно повећава морталитет, представљајући део *MODS*. Неколико механизма сматра се одговорним за патогенезу акутне бубрежне инсуфицијенције, која се јавља током сепсе. У нормалним стањима бубрег одржава проток крви и гломеруларну филтрацију путем ауторегулационих механизма, који зависе од тонуса аферентних и еферентних артериола. Овај ауторегулациони механизам поремећен је у сепси. Системска вазодилатација изазвана цитокинима и следствена релативна хиповолемија код болесника са сепсом одговорни су за настапак бубрежне хипоперфузије. Бубрежна васкуларизација различито реагује на медијаторе системске вазодилатације, а и код експерименталних животиња се показало да бубрежни крвни проток има променљиве особине. Због тога је веома тешко предвидети и одредити бубрежни крвни проток на основу системских параметара крвног притиска.

Бубрег продукује унутрашње вазоконстрикторе као одговор на цитокине и ренин-ангиотензин-алдостерон систем. Нарочито метаболити арахидонске киселине из тромбоксана и леукотријена редукују крвни проток бубрега, док антагонисти ових материја имају протективне ефекте на бубрег. Слично другим ткивима, и бубрег је осетљив на ткивну озледу леукоцитима са агрегацијом неутрофила, која настаје као одговор на присуство хемокина и продукцију протеаза и реактивних кисеоникових радикала [22].

Хематолошки поремећаји

Сепса је често удружена са поремећајима коагулације, и то секундарно, путем активације коагулационих путева цитокинима. Овако настала дисеминована интраваскуларна коагулација изазива како крвавења, тако и настапак микроваскуларних тром-

бова, за које се сматра да су један од механизма развоја MODS. Активација коагулације цитокинима се код болесника са сепсом одвија путем активације спољашњег пута коагулације, који зависи од ткивног фактора. Ткивни фактор је активатор кофактора за фактор VIIa, који је неопходан за активацију фактора IX и X у спољашњем путу коагулације. Моноцити и ендотелне ћелије стварају ткивни фактор као одговор на присуство ендотоксина, фракције комплекса или IL-6 и IL-8 [23]. Супресија антикоагулантног система даље продубљује прокоагулантно стање код ових болесника.

Антитромбин III (AT III) је инхибитор серин-протеазе, која је одговорна за коагулационе факторе IXa, Xa, XIa, XIIa и тромбин. Циркулишући нивои анти-тромбина III су смањени у сепси и шоку, при чему је запажено да је његова плазма-концентрација директно повезана са степеном морталитета. Недавно објављене студије су показале да надокнада антитромбина III значајно повећава преживљавање код болесника са септичним шоком [24].

Тромбомодулин је инхибитор коагулације којег продукују ендотелне ћелије и активатор је фибринолизе. Делује као протеин који се везује за тромбин, смањујући ефекте тромбина. Комплекс тромбин-тромбомодулин показује антикоагулантна својства тако што активира протеин C, који заједно са својим кофактором – протеином S – инаktivира факторе V и VIII. У сепси је продукција тромбомодулина од стране ендотелних ћелија регулисана проинфламационим цитокинима, при чему се циркулишући ниво протеина S смањује [25].

Лечење хируршких болесника са сепсом

Лечење тешко оболелих болесника са сепсом одвија се у јединицама интензивне неге. Рано откривање сепсе је важно за успех лечења јер се тако омогућује рана примена адекватне терапије. Циљ иницијалне ресусцитације и супортивне терапије је да одржи адекватну перфузију органа и обезбеди ткивну оксигенацију. Хипоксемија се лечи давањем кисеоника у високој концентрацији, а мониторинг се врши пулсним оксиметром и редовним проверама гасних анализа крви. Механичка вентилација је често неопходна као подршка нарушеној респираторној функцији. Кардиоваскуларна подршка се обезбеђује надокнадом течности, давањем инотропних лекова и вазоконстриктора. Неопходна је микробиолошка анализа узорака – хемокултуре, уринокултуре и спутума, ради идентификације одговорних патогена. Антибиотска терапија започиње антибиотицима широког спектра, да би се касније, на основу антибиограма, преписали специфични антибиотици. Изостанак одговарајуће промптне антибиотске терапије је повезано са повећаним степеном морталитета. Треба истаћи да је некада неопходна хируршка интервенција у циљу ерадикације извора инфекције, извођењем лапаротомије, дренажом апсцеса или дебридманом ране. По могућству, треба одржати ентералну нутрицију код ових болесника, јер се на тај начин спречава атрофија цревне мукозе [26].

Нови терапијски модалитети, тзв. *magic bullets*, усредсређени на имунолошке компоненте одговорне за патогенезу сепсе и SIRS, нису дали очекивана побољшања у односу на конвенционалне терапијске модалитете. Покушало се са применом антитела који би деловали на ендотоксин и TNF α . Егзогена администрација антагониста IL-1ra и sTNF α , кортикостероида и ибупрофена такође није дала жељене резултате. Истраживања у овој области се настављају и даље, са посебним освртом на примену антиоксиданса и антиинфламационих цитокина. Недавно је откривено да постоји генетски полиморфизам многих цитокина и инфламационих медијатора. Неки од ових полиморфизама су функционални, те је могуће да постоји различит одговор цитокина на стандардни стимулус. Ово такође указује на могућност постојања генетске предиспозиције са повећаним морталитетом од сепсе код појединих болесника. Први овакав полиморфизам описан је код TNF, али су они примењени и код IL-1b, IL-1ra и IL-10 [27]. Прецизна улога ових генетских варијација на исход сепсе тек треба да се објасни.

ЗАКЉУЧАК

Сепса и SIRS прате бројна патолошка стања, при чему постоји комплексна патофизиологија њиховог настанка, коју треба расветлити. Боље познавање патологије клиничких стања омогућиће рационалну употребу савремених терапијских процедура. Нови терапијски модалитети, који се базирају на промени имунског одговора, упркос обећавајућим *in vitro* и *in vivo* резултатима, нису дали очекиване резултате у клиничким студијама. Лечење ових болесника често се заснива на древној максими тражења извора инфекције и елиминацији гноја кад год је то могуће. Треба обратити посебну пажњу на проток крви кроз ткива и органе и њихову оксигенацију, што је од кључног значаја за успешан третман ових болесника. Значај брзих одлука је есенцијалан у лечењу ових болесника, од којих, нажалост, многи и даље умиру.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salvo I, De Cian W, Mussico M. The Italian sepsis study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21:244-9.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB. ACCP/SCCM consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.
3. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiol Res* 1996; 32:752-63.
4. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1317:84-94.
5. Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokines and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119:771-8.
6. Hack CE, Aarden LA, Thijs LG. Role of cytokines in sepsis. *Adv Immunol* 1997; 66:101-95.
7. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, Alegre M, Kahn RJ, Dupont E. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993; 103:565-75.
8. Paterson RL, Galley HF, Webster NR. Nuclear factor KB activation in the critically ill. *Br J Anaesth* 1998; 81:285-6.

9. Gerard C. Interleukin-10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993; 177:547-50.
10. Standiford TJ, Strieter RM, Lukacs NW, Kunkel SL. Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia. *J Immunol* 1995; 155:2222-9.
11. Lehmann AK, Halstensen A, Sornes S. High levels of interleukin-10 in serum are associated with fatality in meningococcal disease. *Infect Immune* 1995; 63:2109-12.
12. Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at risk patient groups. *Lancet* 1993; 341:643-7.
13. Xu H, Gonzalo JA, Pierre YS. Leukocytosis and resistance to septic shock in intercellular adhesion molecule 1 deficient mice. *J Exp Med* 1994; 180:95-109.
14. Cowley HC, Heney D, Gearing AJ. Increased circulating adhesion molecules concentration in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study. *Crit Care Med* 1994; 22:651-7.
15. Moss M, Gillespie MK, Ackerson L, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1782-6.
16. Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med* 1995; 21:277-85.
17. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 1995; 332:27-37.
18. Rees DD, Monkhouse JE, Cambridge D, Moncada S. The role of nitric oxide in a conscious mouse model of endo-toxin shock. *Br J Pharmacol* 1995; 114:123.
19. Grover R, Lopez A, Lorente J. Multi-center, randomized, placebo-controlled, double blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:133.
20. Grocott-Masson RM, Shah AM. Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998; 24:286-95.
21. Poderoso JJ, Carreras MC, Lisdero C. Nitric oxide inhibits electron transfer and increases superoxide radical production in rat mitochondria and submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys* 1996; 328:85-92.
22. Thijs A, Thijs LG. Pathogenesis of renal failure in sepsis. *Kidney Int* 1998; 53:34-37.
23. Neumann F, Ott I, Marx N. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:3399-405.
24. Baudo F, Caimi TM, De Cataldo F. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multi-center study. *Intensive Care Med* 1998; 24:336-42.
25. Karima R, Matsumoto S, Hidemitsu H, Matsushima K. The molecular pathogenesis of endotoxic shock and organ failure. *Mol Med Today* 1999; 98:123-33.
26. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *New Engl J Med* 1999; 340:207-14.
27. Vincent J. New therapies in sepsis. *Chest* 1997; 112:330-8.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN SURGICAL PATIENTS WITH SEPSIS

Dragan J. MILIĆ¹, Miljko A. PEJIC², Sasa S. ZIVIC¹, Aleksandar D. KARANIKOLIC¹, Slobodan JOVANOVIĆ¹, Milan RADOJKOVIC¹

1. Surgical Clinic, Clinical Centre, Nis; 2. Department of Surgery, Health Centre, Uzice

ABSTRACT

Systemic inflammatory response syndrome and sepsis are common in surgically treated patients. Systemic inflammatory response syndrome represents a major factor of morbidity and mortality in these patients. The pathogenesis of these syndromes has been increasingly clarified. The objective of this review is to present an overview of our current understanding of the physiology underlying these conditions.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, surgical patients, sepsis.

Dragan J. MILIĆ
Hirurška klinika
Klinički centar Niš, 18000 Niš
Tel: 018 531 950
E-mail: dmilic@ptt.yu

ПОВЕЗАНОСТ ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗНЕ ОСОВИНЕ И ТИМУСА, ИМУНОМОДУЛАЦИЈА ХОРМОНИМА

Љиљана МАРКОВИЋ

Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Савршено пројектован и беспрекорно створен систем жлезда са унутрашњим лучењем прецизно регулише најделикатније имунске процесе. Између неуроендокриног и имунског система постоји комуникација преко цитокина, пептидних неуротрансмитера и пептидних хормона, који у оба система делују преко истих рецепторских молекула. Неуроендокрина контрола тимуса је врло комплексна, уз истовремено постојање интратимичке секреције хипофизних хормона, као и експресију одговарајућих рецептора на тимусним ћелијама. Осовина хипоталамус–хипофиза–гонаде–тимус (ХХГТ) делује по принципу негативне повратне спреге тако што тимозин бета 4 подстиче лучење АСТН. То смањује ниво полних стероида, а повећава лучење тимусних хормона. Дејство хормона раста на бластогени одговор Т-лимфоцита у култури је дозно зависно. Тиреоидни хормони утичу на секрецију тимулина и смањују супресорске лимфоците у Грејвсовој болести. Естроген подстиче развој и сазревање тимоцита. И целуларни и хуморални имунски одговор код одраслих здравих жена је јачи него код мушкараца исте доби, што значи да постоји полни диморфизам. Хормони су, несумњиво, снажни имуномодулатори, будући да утичу на функције имунског система и у здрављу и у болести.

Кључне речи: хипоталамус, хипофиза, тиреоидеја, тимус, имуномодулација.

Болести долазе из царства природе, а излечења из царства духа.

Парацелзус

УВОД

Савршено пројектован и беспрекорно створен систем жлезда са унутрашњим лучењем прецизно регулише најделикатније имунске процесе. Између неуроендокриног и имунског система постоји комуникација преко цитокина, пептидних неуротрансмитера и пептидних хормона, који у оба система делују преко истих рецепторских молекула [1, 3, 4]. Хормони и неуропептиди су снажни имуномодулатори (Схема 1).

Када је Ханс Сели саопштио хипотезу да организам на стресогене стимулусе одговара стандардном хормонском реакцијом, тј. хипофизно-адренортикалном активацијом, коју је назвао општим адаптационим синдромом (ОАС), сматрао је да се ОАС састоји од тријаса: хипертрофије надбубрежних жлезда, инволуције тимуса и улцерација дуж гастроинтестиналног тракта [2, 3, 6]. Данас је познато да овај тријас представља у ствари пример маладаптације, а не адаптације [2].

У регулацији хомеостазе хипоталамус учествује примањем информација директно из унутрашње средине и директним деловањем на унутрашњу средину, што се разликује од других система, који делују на спољашњост [2, 3, 5].

Једна од најзначајнијих функција хипоталамуса је, с једне стране, његово учешће у регулацији ендокриног система и хипофизе, а, с друге стране, учешће у регулацији имунског система. Улога хипоталамуса, као центра који регулише функције ендокриног система, повезана је са чињеницом да се у овој области упоредо налазе типични неурони, који своје поруке преносе неуротрансмисијом, и неуросекрети-

оне пептидергичне ћелије. Аксонски завршеци пептидергичних ћелија налазе се у близини капилара, у које ослобађају свој садржај, или то чине индиректно – секрецијом неурохормона који делују на аденохипофизу [2, 4].

Осовина хипоталамус–хипофиза–гонаде–тимус (ХХГТ) делује по принципу негативне повратне спреге тако што тимозин бета 4 подстиче лучење АСТН. То смањује ниво полних стероида, а повећава лучење тимусних хормона. Интерлеукин 1 из моноцита и ефекторских лимфоцита преко инхибиторних фактора делује на хипоталамус и хипофизу и има по-

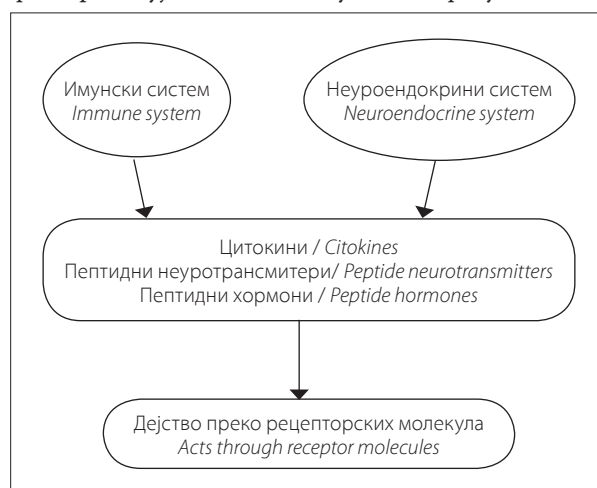


СХЕМА 1. Комуникација имунског и неуроендокриног система обавља се цитокинима, неуротрансмитерима и пептидним хормонима преко истих рецепторских молекула [3].

SCHEME 1. There is communication between immune and neuroendocrine system via cytokines, neurotransmitters and peptide hormones, acting through the same receptor molecules [3].

зитивно повратно дејство на лучење коре надбубрега [11]. Тимус је физиолошки под неуроендокрином контролом. Ниво одређених пептидних хормона и неуропептида у циркулацији обезбеђује серију биолошких функција, како микросредине тимуса, тако и лимфоидних ћелија у тимусу [5, 8, 9].

Интеракција неуроендокриног система и тимуса

Имуномодулација хормонима

Пептидни хормони утичу на функције имунског система и у здрављу и у болести. Ендокрине, паракрине и аутокрине функције везане за пептидне хормоне и неуропептиде контролишу физиолошке процесе у тимусу. Неуроендокрина контрола тимуса је врло комплексна, уз истовремено постојање интратимичке секреције хипофизних хормона и експресије одговарајућих рецептора на тимусним ћелијама. Паракрина и аутокрина секреција пролактина такође утиче на контролу физиолошких функција тимуса.

Хормон раста стимулише интратимички *T*-ћелијски саобраћај и делимично зависи од међудејстава у екстрацелуларном матриксу. Хормон раста подстиче адхезију тимоцита на тимусне епителијалне ћелије. Праћењем обележених *CD4* и *CD8* лимфоцита, установљено је да је после давања хормона раста више њих изашло из тимуса [7, 8]. Хипофизитис код пацова настаје као реакција на хормон раста, тиротропин и лутеинизирајући хормон као антиген [5, 12]. Естроген подстиче развој и сазревање тимоцита помоћу многих механизма, између осталих, преко остеопротегеринског лиганда (ОПГЛ) [10]. Кастрација код људи и животиња води увећању периферних лимфних чворова и слезине, учесталијој појави болести транспланта у односу на домаћина (*GVH*), скраћује време одбацивања кожног транспланта и смањује одговор *T*-лимфоцита на митогену стимулацију *in vitro* [3, 12]. Дакле, ако нема полних жлезда, имунски одговор јединке је појачан.

Ефекат гонадектомије на хуморални имунитет је контроверзан, а сва испитивања сагласна су у томе да жене имају виши титар свих класа циркулишућих антитела него мушкарци [3, 12]. Давање естрогена подстиче стварање антитела у циркулацији. И целулари и хуморални имунски одговор код одраслих здравих жена јачи је него код мушкараца исте доби. Имуни одговор је различит код полова, тј. постоји полна диморфиза [12], међутим, до пубертета се та разлика не примећује [4, 5]. Имуни одговор код носећих жена битно се разликује од жена које нису гравидне. Реакције касне преосетљивости, мерене туберкулинским тестом, знатно су слабије, као и лимфоцитни одговор на стимулацију фитохемаглутинаном (ФХА) у мешаној лимфоцитној култури. Од три месеца до шест месеци након порођаја аутоимунске болести, Хашимотов тиреоидитис и Базедовљева болест, погоршавају се. Уочено је да терапијска супституција хормонима у менопаузи смањује каснију преосетљивост коже. Естрогени такође скраћују време одбацивања транспланта и све реакције где учеству-

ју ефекторски *T*-лимфоцити. Активност *NK* ћелија и *T*-лимфоцита се смањује деловањем естрогена, као и ослобађањем тимусних хормона [3, 12, 25].

Бурзектомија и тимектомија у патогенези ендокринопатија

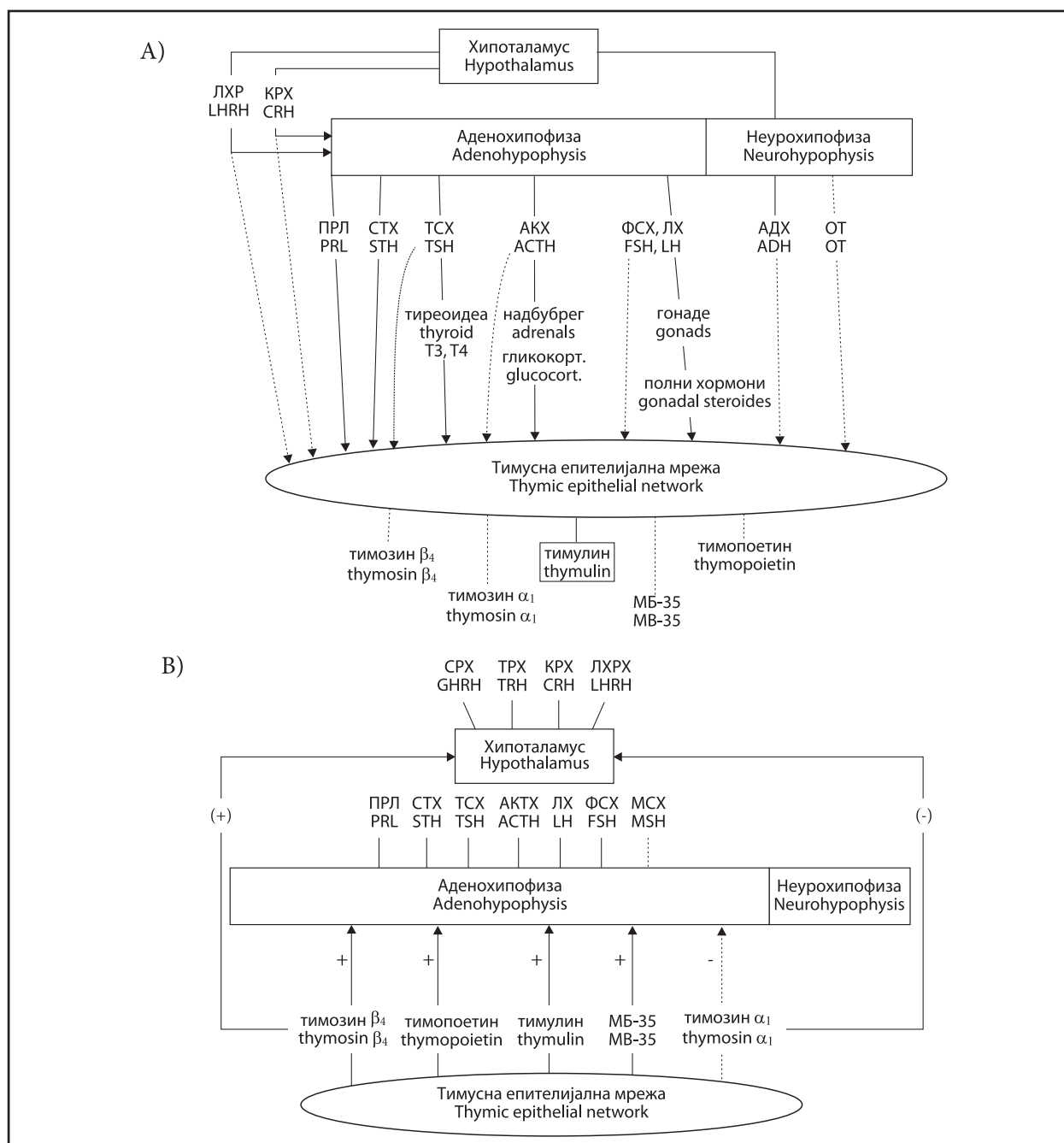
Неонатална бурзектомија смањује спонтани развој тиреоидитиса, сугеришући значај антитела у патогенези оштећења [11]. Парадоксално, уклањање тимуса на рођењу погоршава болест, указујући на контролну улогу *T*-супресора [12]. Познато је да бурзектомија код пилића *OS* соја који су се тек изгледли смањује запаљењске лезије штитне жлезде, док тимектомија изазива егзацербацију већ спонтано насталог тиреоидитиса [13]. Аблација *T*-ћелијске популације код пилића убризгавањем антипилећег *T*-ћелијског серума потпуно спречава стварање антитиреоидних антитела и запаљење жлезде.

BioBreeding-Worcester (BB-W) пацови спонтано добијају инсулин-зависни дијабетес мелитус и лимфоцитни тиреоидитис (ЛТ). Истраживања су показала да *BB-W (Saitama-Tokyo colony)* пацови добијају ЛТ око 10. недеље старости [2, 13]. Код њих се ниво серумског *TCX* повећава током развоја ЛТ, док ниво тиреоидних хормона остаје нормалан. То значи да овај сој пацова има супклинички хипотиреоидизам. Експериментални лимфоцитни тиреоидитис са хипотиреоидизмом није утицао на масу ни морфологију тимуса, нити на постотак *CD4*⁺ и *CD8*⁺ тимоцита [14, 15].

Код *Buffalo (Buf)* пацова неонатална тимектомија олакшава спонтани настанак ЛТ. У истраживањима где је комбинована тимектомија са повећаним уношењем 0,05% раствора јодида у пијаћој води током 12 недеља пацови су оболевали од ЛТ, у серуму је био повишен ниво *TCX*, као и титар антитиреоглобулинских антитела, слично као код интраперитонеалног уношења јодида [14, 15].

Диферентовање епителних ћелија тимуса

Епител тимуса је главна компонента тимусне микросредине, која обезбеђује важне ране фазе *T*-ћелијске диференцијације. Тимусна епителна мрежа је веома хетерогено ткиво и фенотипски и морфолошки, тако да свака подгрупа сродних тимусних епителних ћелија (ТЕЋ) има специфична дејства на диферентовање тимоцита. Матичне ћелије, претходнице *T*-лимфоцита, миграцијом из костне сржи у тимус пролазе комплексан процес сазревања, да би потом мигрирале у *T*-лимфоцит-зависне *T*-зоне периферних лимфних органа. Овај процес диферентовања исказује се појединачном експресијом различитих мембранских маркера због реаранжмана гена *T*-ћелијског рецептора. Даља миграција и диферентовање већине лимфоцита тимуса прекинути су апоптозом током негативне селекције. Лимфоцити који су „спасени смрти”, као резултат позитивне селекције, обезбеђују главнину *T*-ћелијског репертоара. Овај кључни догађај диферентовања у тимусу обезбеђен је тиму-



СЛИКА 1. Међусобна хормонска повезаност хипоталамо-хипофизне осовине и тимусног епитела.

A) Доказани утицаји хипоталамо-хипофизних хормона на ендокрину функцију тимуса приказани су пуном линијом, а вероватни испрекиданом. Ови утицаји могу се вршити директно на тимусне епителне ћелије или преко циљних жлезда чији хормони делују на те ћелије. B) Утицај тимусних хормона на хипоталамо-хипофизну осовину. Тимусни пептиди могу имати директно дејство и на хипоталамус и на хипофизу. То може бити позитивно (+) или негативно (-) дејство, у зависности од тимусног пептида. Дејства меланостимулирајућег хормона и соматотропин релизинг хормона још треба потврдити.

FIGURE 1. Hormonal interactions involving the hypothalamus-pituitary axis (H-P) and the thymic epithelium.

A) The influence of H-P derived hormones on thymic endocrine activity, as fully demonstrated (solid arrow) or partially demonstrated (dotted arrow). These interactions may occur directly on thymic epithelial cells, or via target glands that release their hormones, which in turn act upon these cells. B) The influence of thymic hormones on the H-P axis. Thymic peptides can exert direct effect both on pituitary and hypothalamic cells. In addition, the release of hypothalamic or pituitary hormones can be positively (+) or negatively (-) triggered depending upon the thymic peptides. Putative effects on melanocyte-stimulating hormone or growth hormone releasing hormone remain to be demonstrated.

CRH – соматотропин релизинг хормон, LHRH – лутеотропин релизинг хормон, CRH – кортикотропин релизинг хормон, CTX – соматотропин хормон раста, TSH – тиреостимулирајући хормон, ACTH – аденокортикотропин хормон, PRL – пролактин, T3 – тријод тиронин, T4 – тироксин, FSH – фоликулостимулирајући хормон, MSH – меланостимулирајући хормон, VP – вазопресин, OT – окситоцин, MB-35 – пептидна компонента тимозина, TRH – тиреотропин релизинг хормон (према подацима Dardene и Savino, 1994)

GHRH – growth hormone releasing hormone, LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone, CRH – corticotropin releasing hormone, STH – somatotropin hormone, TSH – thyroid-stimulating hormone, ACTH – adreno-corticotropin releasing hormone, PRL – prolactin, T3 – triiodothyronine, T4 – thyroxine, FSH – follicle-stimulating hormone, MSH – melanocyte-stimulating hormone, AVP – arginine vasopressin, OT – oxytocin, MB-35 – peptide component of thymosin, TRH – thyrotropin-releasing hormone (according to Dardene and Savino, 1994)

сном микросредином, тродимензионалном мрежом која садржи тимусне епителне ћелије (ТЕЋ), макрофаге и дендритичне ћелије, као и елементима ванцелуларног матрикса [9, 23].

Фенотипизација хетерогене микросредине тимуса пацова је коришћењем антикератинских антитела показала изразиту хетерогеност ћелија тимусног епитела у поређењу са мезенхималном стромом [9]. Кортикалне ћелије исказују антиген *gp200-MP6*, који је важан у диференцијацији тимоцита [10]. Деловање ТЕЋ и тимоцита је узајамно, те представља важан унутрашњи биолошки циклус [1, 23]. Процес диферентовања исказује се појединачном експресијом различитих мембранских маркера (*Thy-1+*, *A2B5+*, *TT+*, *UJ13/A+*, *UJ127.11+*, *UJ167.11+*, *UJ181.4+*, *common leukocyte antigen – CLA+*) [8, 12], због реаранжмана гена *T*-ћелијског рецептора (ТЋР) [7, 8, 12]. То се исказује секрецијом различитих полипептида, тимусних хормона и цитокина, односно остваривањем међућелијског контакта као интеракције међу класичним адхезионим молекулама, што обезбеђује међуделовање протеина класе ГХК (исказаних на ТЕЋ), и ТЋР у склопу одговарајућих *CD4* или *CD8* молекула [22].

Тимусни хормони, неуропептиди и хормони

Зна се да су хормони тимуса модулатори *T*-ћелијског диферентовања и да су показали имуностимулишући ефекат код бројних клиничких случајева. Међу њима су изоловани тимулин, тимозин α_1 и β_4 , тимопоедин и тимички хуморални фактор γ_2 [7]. Уз остале функције већина ових хормона активира и терминалну деоксинуклеотидил трансферазу (*TdT*) у незрелим тимоцитима, као и исказивање ћелијског маркера *Thy-1* [7]. Ефекти неуроендокриних фактора су плејотропни и доводе до модулације експресије многих гена на различитим ћелијама, без обзира на то којим путем су започети. Тимусни неуроендокрини полипептиди су извор сопствених антигена презентованих са ГХК молекулама при диференцијацији хематопоетских стем ћелија.

Осим тога, многе функције *T*-лимфоцита, пре свега помажућа и супресорска, бивају модификоване тимусним пептидима, што доводи до промене у врсти цитокина и у ћелијској пролиферацији. Показало се да на секрецију тимулина утичу бројни природни и експериментални услови. Употреба антитимулинских моноклонских антитела мења ниво тимулина, регулишући његову секрецију у ТЕЋ *in vivo* и *in vitro* [7, 8].

Тиреоидни хормони утичу на секрецију тимулина, чак и код старијих људи, што зависи од *de novo* стварања тимулина, док *in vitro* може бити спречено давањем циклохексамида [21]. У инфилтрату штитњаче болесника са тиреоидитисом има пропорционално мање укупних *T*-лимфоцита и *CD4+* ћелија него у периферној крви [17], што ми нисмо потврдили у нашем оригиналном експерименталном моделу лимфоцитног тиреоидитиса [14, 15]. Повећан је постотак *B*-лимфоцита, што одговара постојању герминативних центара у жлездама. Лимфоцити изоловани из ових ткива стварају *IgG* и тиреоидна антитела у култури без митогенског подражаја [12]. *B*-лим-

фоцити болесника са аутоимунским тиреоидитисом стварају антитела на тиреоглобулин ако су истовремено стимулирани *PWM* и антигеном тиреоглобулина. Ово указује на то да је штитњача главно место синтезе тиреоидних антитела, мада се антиминокрозмална и антитиреоглобулинска антитела стварају и у дубоким вратним лимфним жлездама, као и у костној сржи. Код оболелих од тиреоидитиса углавном је нормална функција супресорских лимфоцита [13, 14]. Модификованим тестом инхибиције миграције са *T*-лимфоцитима показано је да постоји антиген-специфична супресија [19]. Ови механизми су оштећени код болесника са аутоимунским тиреоидитисом [20, 25].

Поред тога класични хипофизни хормони, као што су пролактин и хормон раста, регулишу секрецију тимулина у организму, како код људи, тако и код мишева и паса. Код људи у стањима хиперфункције аденохипофизе долази до раста нивоа тимулина у серуму [21]. Смањено лучење хормона раста код деце удружено је са ниским нивоом серумског тимулина, а терапија хормоном раста поправља и ендокрине функције тимуса [21]. Хормони хипофизе делују директно на ТЕЋ, што је посматрано на чистим ћелијским линијама ТЕЋ у култури, а показано је и постојање специфичних рецептора на њима за сваки хормон. Неоспорно је да и тимусни хормони такође утичу на стварање пептидних хормона и неуропептида (Слика 16).

Први подаци потичу из експеримената на атимичним мишевима, код којих је измерен значајно низак ниво серумског пролактина и хормона раста, као и гонадотропних хормона, лутеотропног и фоликуло-стимулирајућег хормона. Тимопентин, синтетички, биолошки активан пентапептид из тимопоедина, подстиче стварање деривата проопиомеланокортина, као што су *ACTH*, β ендорфин и β липотропин, али не мења ниво *LH*, *FSH*, *TSH*, пролактина, као ни хормона раста [28]. Тимозин α_1 може *in vivo* да утиче на секрецију *TSH*, *ACTH* и пролактина, али не и на ниво хормона раста [13]. Ови утицаји се одвијају кроз хипоталамичке путеве, док се стварање одговарајућих хормона ослобађања у хипоталамичким неуронима смањује *in vitro* условима, где је култивисан медијални базални део хипоталамуса са тимозином α_1 [13].

Тимулин *in vitro* условима при перфузији хипофизе пацова олакшава стварање хормона раста и пролактина, а мање утиче на ослобађање *TSH* и *LH* [16]. Студије на деци су показале да давање тимопоедина повећава ниво серумског кортизола и *STX* [8]. Трансформишући фактор раста бета подстиче стварање надбубрежних стероида код фетуса [19]. Такође, на лучење разних хормона тимопоедин делује и преко никотинских ацетилхолинских рецептора [22]. То деловање објашњава налазе да тимопоедин може да утиче на промену понашања животиња које имају тумор. Поред дејства хормона на ендокрину функцију тимуса, и други видови физиолошких функција ТЕЋ могу се модификовати хормонима и неуропептидима, што показује њихов плејотропни утицај на тимусни епител. Тиреоидни хормони и хормони хипофизе увећавају број лиганата и рецептора ТЕЋ [23].

Експресија хормонских рецептора на тимусним ћелијама

Разним методолошким поступцима показало се да ТЕЋ и/или лимфоцити тимуса имају рецепторе (или везна места) за поменуте молекуле, што је показано у табели 1. Најновија истраживања су показала да се у тимусу стварају молекули дефинисани као хормони и неуропептиди. У тимусним ћелијама су имунолошким методама одређени хормони хипофизе: хормон раста, пролактин, АСТН, ТСХ, ФСХ и ЛХ [23].

ТАБЕЛА 1. Интратимусни рецептори за пептидне хормоне и неуропептиде.

Хормони	ТЕЋ	Тимоцити
СТН	+	+
пролактин	+	+
T ₃	+	+
β-ендорфин	+	+
вазопресин	-	+
окситоцин	-	+

Установљено је да за пролактин, ЛХ, СТХ и вазопресин у тимусу постоји специфичан весник РНК. Као и класична неуроендокрина ткива, и тимус поседује специфичне ћелије за стварање појединих хормона. На пример, пролактин стварају лимфоцити у тимусу, а окситоцин ТЕЋ. Типични „рилизинг“ (*releasing*) хормони хипоталамуса, као што су хормон који ослобађа кортикотропин и хормон који ослобађа лутеотропин (*LTRH*), такође су нађени у тимусу.

ЗАКЉУЧАК

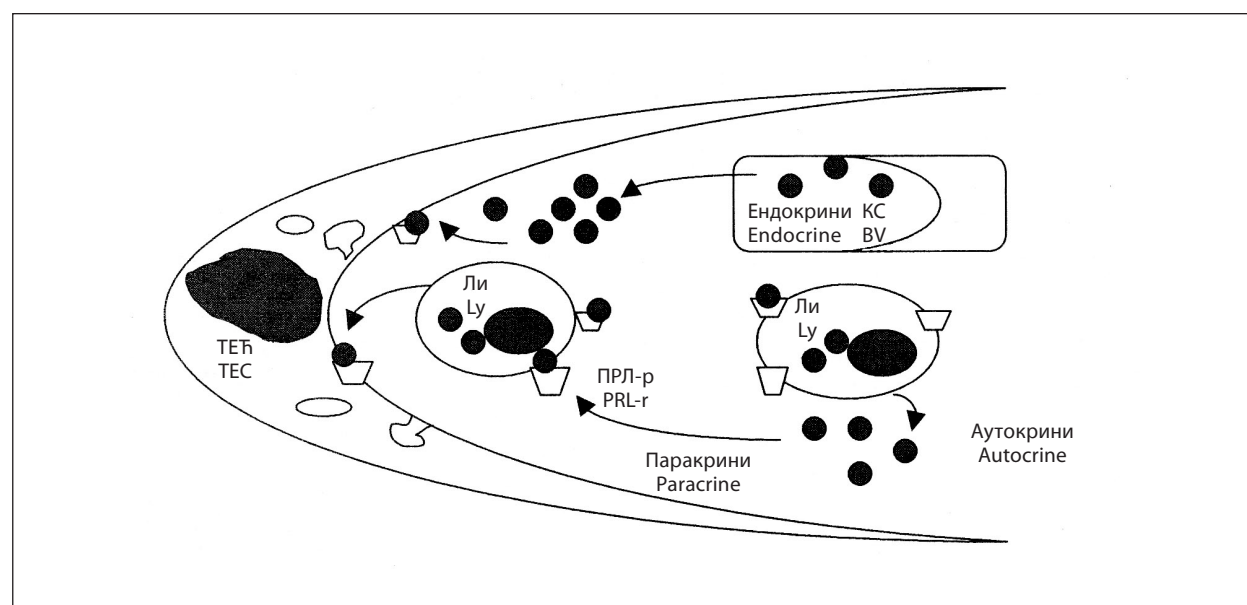
Неуроендокрина контрола тимуса је врло комплексна, уз истовремено постојање интратимичке секреције хипофизних хормона, као и експресије одговарајућих рецептора на тимусним ћелијама. Осим класичне ендокрине контроле, приказане на сликама 1а и 1b, паракрина и атокрина секреција, рецимо, пролактина (Слика 2), такође утиче на контролу физиолошких функција тимуса [24].

Без обзира на који начин делују неуроендокрини фактори, учинци њихових дејстава су плејотропни и доводе до промене у експресији појединих гена у одређеним ћелијама [27]. Ова хипотеза је поткрепљена подацима истраживања која су показала да генски реаранжман ТЋР није потпуно случајан, већ да може бити измењен естрадиолом, CsA и IL-4.

Лечење овако комплексних поремећаја биће нам лакше ако имамо на уму истину потврђивану два миленијума, а која каже да је „болест време Божје посете“ [30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Grossman CJK. Immunoendocrinology. In: Roitt IM, Brostoff J, Male D. Autoimmunity and autoimmune disease in immunology. Churchill Livingstone, Melbourne, 1989; 40-52.
2. Protić S. Uloga hipotalamusa u neuroendokrinog regulaciji. U: Opšta patološka fiziologija. Beleslin B, Jovanović B i sar (ur), Medicinske komunikacije, Beograd, 1997; 43-60.
3. Blalock JE. Shared ligands and receptors as a molecular mechanism for communication between the immune and neuroendocrine systems. Ann NY Acad Sci 1994; 741:292-8.



СЛИКА 2. Могући начин деловања секретованог пролактина на тимусне ћелије (као модел дејства других пептидних хормона). Пролактин из хипофизе или из тимоцита има ендокрини, паракрини и аутокрини утицај на тимусне епителне ћелије и тимоците преко специфичних рецептора пролактина. Уз остале ефекте може да поспеши лучење тимулина из тимусних епителних ћелија.

FIGURE 2. Possible secretion pathways for prolactin action on thymic cells. Prolactin secreted by pituitary cells or thymocytes exerts endocrine, paracrine and autocrine influence on thymic epithelial cells and thymocytes via specific prolactin receptors. This may enhance the secretion of thymulin by thymic epithelial cells.

КС – крвни судови, Ли – тимоцити, ТЕЋ – тимусне епителне ћелије, ПРЛ – пролактин, ПРЛ-р – рецептори пролактина; крупне тачке = ПРЛ, ситне тачке = тимулин

BV – blood vessel, Ly – thymocytes, TEC – thymic epithelial cells, PRL – prolactin, PRL-r – prolactin receptors; large dots = PRL, small dots = thymulin

4. Blalock JE. Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock. *J Exp Med* 2002; 195(6):F25-8.
5. Janković BD, Isaković K, Mičić M. The thymus-hypophysis interaction in the developing chicken embryo: thymic epithelial cells in hypophysectomized embryos. *Adv Exp Med Biol* 1982; 149: 343-8.
6. Sikić B, Čupić D. Stres – opšti adaptacioni sindrom. U: Opšta patološka fiziologija. Beleslin B, Jovanović B i sar. (ur), Medicinske komunikacije, Beograd, 1997; 60-9.
7. Dardene M, Savino W. Control of thymus physiology by peptide hormones and neuropeptide. *Immunol Today* 1994; 15(11): 518-23.
8. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotto S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand J Immunol* 2002; 55(5):442-52.
9. Čolić M, Matanović D, Hegediš L, Đujić A. Immunohistochemical characterization of rat thymic non lymphoid cells. Epithelial and mesenchymal components defined by monoclonal antibodies. *Immunology* 1988; 65:277-84.
10. Mičić M, El Deeb S, Čolić M, Isaković K. Expression of antigens on rat thymic epithelial cells during ontogenesis. *Dev Comp Immunol* 1991; 15(4):443-50.
11. Armstrong MD, Klein JR. Immune-endocrine interactions of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis: integration, communication and homeostasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2001; 49(3):231-7.
12. Grossman CJ. Are there underlying immune neuroendocrine interaction responsible for immunological sexual dimorphism? *Prog Neuro Endocrin Immunol* 1990; 3:75-81.
13. Sakagushi S, Rose NR. Immune mechanism in autoimmune disease of endocrine organs. In: *Diagnosis of pathology of endocrine diseases*. Mendelson G ed., Philadelphia, 1998; 619-64.
14. Marković Lj. Mehanizmi indukcije eksperimentalnog tireoiditisa kalijum-jodidom u pacova. Doktorska disertacija, Medicinski fakultet, Beograd, 1996.
15. Stanković AK, Marković Lj, Vujić D, Đorđević-Denić G, Isaković K. Induction of thyroiditis in rats by intraperitoneal administration of potassium iodine. Abstract of 11th European Immunology Meeting, Helsinki, 1991.
16. Milićević Z, Mičić M, Isaković K, Milićević NM, Mujović S. Effects of neonatal gonadectomy on the differentiation of prolactin and growth hormone cells in the chicken adenohypophysis: a quantitative electron microscopic study. *Poult Sci* 1987; 66(4):741-51.
17. Milenković L, McCann SM. Effects of thymosin abandoning alpha-1 on pituitary hormone release. *Neuroendocrinology* 1992; 55:14-9.
18. Napolitano LA, Lo JC, Gotway MB, Mulligan K, Barbour JD, Schmidt D, et al. Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. *AIDS* 2002; 16(8):1103-11.
19. Stanković AK, Din LD, Parker CRJ. Effects of transforming growth factor-beta on human fetal adrenal steroid production. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 99:145-51.
20. Homo-Delarche F, Dardenne M. The neuroendocrine-immune axis. *Springer Semin Immunopathol* 1993; 14(3):221-38.
21. Murphy WJ, Longo DL. Growth hormone as an immunomodulating therapeutic agent. *Immunol Today* 2000; 21(5):211-3.
22. Kanariou M, Huby R, Ladyman H, Čolić M, Sivolapenko G, Lampert I, Ritter M. Immunosuppression with cyclosporin A alters the thymic microenvironment. *Clin Exp Immunol* 1989; 78(2):263-70.
23. Čolić M, Vučević D, Gašić S, Popović P, Milosavljević P. Biochemical and functional characterization of a molecule expressed by a subset of thymic medullary epithelial cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2001; 47(1):33-42.
24. De Mello-Coelho V, Savino W. Role of prolactin and growth hormone on thymus physiology. *Dev Immunol* 1998; 6(3-4):317-23.
25. Rose NR, Lorenci M, Lewis M. Endocrine bolesti. U: *Osnovna i klinička imunologija, Savremena administracija*, Beograd, 1987; 583-91.
26. Li CL, Toda K, Saibara T, Zhang T, Ono M, Iwasaki S, et al. Estrogen deficiency results in enhanced expression of Smoothed of the Hedgehog signaling in the thymus and affects thymocyte development. *Int Immunopharmacol* 2002; 2(6):823-33.
27. Cummings KJ, Gray SL, Simmons CJ, Kozak CA, Sherwood NM. Mouse pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP): gene, expression and novel splicing. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 192(1-2):133-45.
28. Watanabe K, Tada H, Shimaoka Y, Hidaka Y, Tatsumi K, Izumi Y. Characteristics of experimental autoimmune hypophysitis in rats: major antigens are growth hormone, thyrotropin, and luteinizing hormone in this model. *Autoimmunity* 2001; 33(4):265-74.
29. Brelinska R, Paczkowska A, Kowalska K, Jaroszewski J. Lympho-epithelial interactions in rat thymus during pregnancy. Age-related changes in rat thymic epithelial cells. *Folia Histochem Cyto-biol* 2002; 40(2):173-4.
30. Sv. Teofan Zatvornik. Bolest, lečenje, smrt, život posle smrti, vaskrsenje (Iz pisama bolesnim duhovnim čadima). U: *Kako pomoći bolesnima*, Prot. Sergej Filimonov, Svetigora, Cetinje, 2000.

INTERACTION INVOLVING THE THYMUS AND THE HYPOTHALAMUS-PITUITARY AXIS, IMMUNOMODULATION BY HORMONES

Ljiljana MARKOVIĆ

Institute for Pathophysiology, School of Medicine, University of Beograd, Srbija

The ailments do come from the realm of the nature and the cure comes from the realm of the spirit.

Paracelsus

ABSTRACT

Perfectly projected and impeccably created, the endocrine system precisely regulates the most delicate immune processes. The immune and neuroendocrine systems are two essential physiological components of mammalian organisms important for protection from the infection and disease on one hand, and on the other, for regulation of metabolism and other physiological activities; namely, the evidence has been found indicating that there is active and dynamic collaboration of these systems in the execution of their designated functions [1, 2, 4]. These interactions occur at many stages of embryonic and neonatal development, and they are a continual part of normal homeostatic balance necessary to preserve health. There is communication between neuroendocrine and immune system via cytokines, neurotransmitters and peptide hormones which act, in both systems, through the same receptor molecules (Scheme 1). Many investigators have reported the increased thymic weight in experimental animals due to both castration and adrenalectomy [4]. The discovery from 1898 revealing that thymus was enlarged in castrated rabbits has been considered the embryo of hybrid medical discipline, i.e. the immunendocrinology [1]. In the actual literature, at least in that available to us, it has not been noted that the appearance of the eunuchs, i.e. the castrates, stimulated the analytical approach to this phenomenon.

Endocrine influences appear to be a part of bidirectional circuitry, namely, thymic hormones also regulate the release of hormones from the pituitary gland. Physiologically, thymus is under neuroendocrine control. It is apparent that the circulating levels of distinct peptide hormones are necessary to maintain a series of biological functions related both to microenvironmental and lymphoid cells of the organ. The neuroendocrine control of the thymus appears to be extremely complex, with apparent presence of complete intrathymic biological circuitry involving the production of pituitary hormones, as well as the expression of their respective receptors by thymic cell [7-9]. The influence of gonadectomy on the humoral immunity has been controversial. All investigations agree that women have higher titres of all classes of circulating antibodies than men [1, 3]. The application of estrogens stimulated the formation of antibodies in the circulation [17]. Then, if there were no sex glands, the immune response of the individual would be enhanced. Both the cellular and the humoral immune response is more powerful in the adult normal women than in men of the same age. The immune response is different in different sexes meaning that there is a sexual dimorphism. This difference has not been noted before the puberty [4].

It has been noticed that the substitution therapy has alleviated the late skin hypersensitivity [9]. The estrogens have also curtailed the rejection time of the transplant and all reactions in which T-effector lymphocytes have been involved.

NK-cells and T-lymphocytes activities have been decreased by the action of estrogens, as well as the release of thymus hormones [27].

Cortical RE cells express a surface antigen, gp200-MR6, which plays a significant role in thymocyte differentiation [7, 9]. Irrespectively of which pathway may be triggered by neuroendocrine factors, the effects are pleiotropic and result in modulation of the expression of several genes in different cell types. Thymic neuroendocrine polypeptides are the source of self-antigens presented by MHC molecules enabling the differentiation of haematopoietic stem cells [10]. Thymic nurse cells also produce thymosins beta 3 and beta 4 and display a neuroendocrine cell specific immunophenotype (IP): Thy-1+, A2B5+, TT+, TE4+, UJ13/A+, UJ127.11+, UJ167.11+, UJ181.4+ and presence of common leukocyte antigen (CLA+) [7, 16]. GH enhances thymocyte release from TNCs, as well as the reconstitution of these lymphoepithelial complexes [11]. Similar to its role as a regulator of bone metabolism through regulating osteoprotegerin (OPG) production, the estrogen is involved in the processes of thymocyte development although aromatase mRNA has not been detectable in the thymus. While the increase of TNC number during lactation may be linked to the process of reconstruction of the thymic lymphoid population, the increased activity of lymphoepithelial interactions on GD14 may be associated with thymic engagement in pregnancy-induced immune processes [27, 29]. The major antigens in the experimental autoimmune hypophysitis in rats are growth hormone, thyrotropin, and luteinizing hormone [12].

The intrathymic T-lymphocyte selection is a complex, multistep process, influenced by several functionally specialised RE cells and under immuno-neuroendocrine regulation control reflecting the dynamic changes of the mammalian organism. In HIV-1-infected adults treated with growth hormone [25], thymic mass and circulating naive CD4 T cells are increased. The treatment would be easier for the diseased, as well as to us, the physicians, if we were aware of two millennia old wisdom - that the disease is a visit of God.

Key words: hypothalamus, pituitary, thymus, hormones, immunomodulation.

Ljiljana MARKOVIĆ
Institut za patološku fiziologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1a, 11000 Beograd
Tel: 011 316 03 81
E-mail: docmarkovic@yubc.net

НАПРАСНА СРЧАНА СМРТ СПОРТИСТА

Александра АРАНЂЕЛОВИЋ¹, Синиша ПАВЛОВИЋ¹, Сања МАЗИЋ²,
Бранимир АЛЕКСАНДРИЋ³

1. Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд; 2. Институт за физиологију, Медицински факултет, Београд; 3. Институт за судску медицину, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Напрасна срчана смрт спортиста је редак, трагичан догађај. Смрт на спортском терену окупира пажњу јавности и представља шок за околину, будући да спортисти важе за најздравији део популације. Најчешћи разлог напрасне срчане смрти младих спортиста (млађих од 35 година) јесу урођене срчане мане, пре свега, хипертрофична кардиомиопатија и аномалије коронарних артерија. Након 35. године најчешћи разлог напрасне срчане смрти је коронарна болест. Када овај трагични догађај настане, намеће се питање да ли га је било могуће спречити. Америчко удружење за спортску медицину и Америчко кардиолошко друштво формулисали су препоруке за испитивање младих спортиста пре него што се укључе у систем интензивног тренинга и такмичења, а које обухватају потпуну кардиоваскуларну анамнезу и објективни преглед.

Кључне речи: напрасна смрт, вежбање, спортско срце.

Изненадна смрт из претходно „пуног здравља” одувек је представљала шок за јавност и непосредну околину, носећи истовремено и страх и питања зашто је до ње дошло и да ли се то може догодити сваком од нас. Када се то деси на спортском терену младој и добро утренираној особи, очи јавности упрте су најпре у лекаре одговорне за здравље спортиста, будући да спортисти важе за најздравији део популације.

Не постоји прецизна дефиниција напрасне смрти спортиста. Најчешће се овај догађај дефинише као нетрауматски изненадни застој срца који настаје током шест сати (1-24 h) код особа које су претходно биле доброг здравственог стања. Она такође подразумева нагли губитак свести, који наступа један сат од појаве симптома [1].

Основна одлика овог феномена је да настаје током и/или непосредно после тренинга, односно такмичења, чиме указује на то да је интензиван физички напор био преципитирајући фактор [2].

Први случај напрасне срчане смрти услед физичког напора забележен је давне 490. године пре нове ере, када је Грк Феидипидес (*Pheidippides*) трчао од Мара-

тонског поља до Атине, желећи да што пре саопшти вест о победи Атињана над Персијанцима [3]. Тако је у спорту дефинисана дисциплина дугопругаша, позната под називом маратон, а у медицини феномен напрасне смрти услед великог физичког оптерећења.

Напрасна срчана смрт младих спортиста је ипак ретка појава. Резултати студија које су обухватале велики број испитаника показали су да је међу спортистима средњошколског узраста учесталост 1:100.000, а у популацији студената 1:300.000 годишње. У односу на животно доба, у категорији спортиста млађих од 35 година регистрована је годишња смртност при физичком напору од 8% , док је у популацији спортиста старијих од 35 година та учесталост износила 3% годишње. Заступљеност мушког пола била је пет пута већа у односу на жене спортисте [4, 5]. Оно због чега је напрасна срчана смрт посебна јесте чињеница да њу чини 50% свих цереброваскуларних смрти на спортским теренима, и то најчешће међу кошаркашима и фудбалерима [6].

Бројни су разлози услед којих настаје напрасна срчана смрт (Табела 1). Међу младим спортистима то

ТАБЕЛА 1. Узроци напрасне срчане смрти младих спортиста.
TABLE 1. Causes of sudden cardiac death in young athletes.

	Најчешћи The most frequent	Ређи Less frequent	Најређи Least frequent
1	хипертрофична кардиомиопатија hypertrophic cardiomyopathy	Марфанов синдром Marfan's syndrome	WPW синдром syndroma WPW
2	аномалије коронарних артерија coronary artery anomalies	миокардитис myocarditis	продужен QT интервал >500 ms prolonged QT interval >500 ms
3		дилатативна кардиомиопатија dilated cardiomyopathy	пролапс митралне валвуле mitral valve prolapse
4		дисплазија десне коморе right ventricular dysplasia	комоција срца commotio cordis
5		аортна стеноза aortic stenosis	лекови drugs
6		„тунел” коронарних артерија coronary arteries tunnel	синдром спортског срца athletic heart syndrome
7		атеросклероза коронарних артерија coronary atherosclerosis	непознато unknown

је обично прикривена срчана болест. Хипертрофична кардиомиопатија (36%) и урођене аномалије коронарних артерија (19%) јављају се у популацији спортиста који су млађи од 35 година, док је у популацији спортиста старијих од 35 година најчешћа атеросклеротска болест коронарних артерија (80%) [7, 8].

Хипертрофична кардиомиопатија

Хипертрофична кардиомиопатија је урођена болест срчаног мишића која се наслеђује аутозомно доминантно. Основна карактеристика болести је хипертрофија зида леве коморе ($>21\text{ mm}$), без увећања њене шупљине, а јавља се у одсуству других срчаних или системских обољења која могу довести до ових промена. Хистолошки доминирају поремећаји архитектуре миокардних ћелија, фиброзно везиво и несразмерно мале коронарне артерије. Динамичка опструкција леве коморе клинички се манифестује недостатком ваздуха при напору, вртоглавицом, несвестицом, наглим губицима свести, а може бити и потпуно асимптоматска. Спортисти са овом болешћу, нарочито уколико нема симптома, умиру напрасно и врло млади – између дванаесте и тридесете године. Фактори ризика који указују на овај проблем и основни параметри сумње су: већ регистрован застој срца, устаљена (*sustained*) коморска тахикардија, повећање хипертрофије зида леве коморе и генетска предиспозиција. Дијагноза се потврђује ехокардиографским прегледом [9].

Аномалије коронарних артерија и стечена коронарна болест

Аномалије коронарних артерија су по заступљености други по реду разлог напрасне срчане смрти особа млађих од 35 година. Приликом аутопсије се често види почетак леве коронарне артерије из десног Валсалвиног синуса (17-19%). Постоје подаци који на-

воде да је само 31% умрлих имало симптоме болести – синкопе при напору, аритмије, диспнеју, бол у грудима, напетост [7].

Стечена коронарна болест се понекад испољи и код особа млађих од 35 година, сходно генетској предиспозицији и другим факторима ризика. Код свих спортиста, а посебно код младих, неопходно је обратити пажњу на факторе ризика и ране симптоме исхемије [7, 9].

Миокардитис

Акутни миокардитис је ретка, али потенцијално опасна болест, најчешће узрокована вирусима. Познати вирус *Coxsackie B* може трајно да оштети срце. Рани симптоми, уколико су присутни, могу бити: замор при уобичајеном напору, гушење, кашаљ и упоран убрзан рад срца. Клинички ток је понекад веома тешко дефинисати. У литератури се наводи да је највећи број болесника са миокардитисом који су напрасно умрли услед коморских поремећаја ритма имало неколико знакова и/или симптома болести, или их уопште није имало. Лечење првенствено захтева мировање, а спортисти морају бити поштеђени сваког физичког напора најмање шест месеци [7, 9].

Патофизиолошки механизам напрасне срчане смрти током физичког оптерећења или непосредно након њега најчешће је у вези са поремећајем електричног система срца, који је као пумпа одговоран за његову добру функцију. Убрзан рад срца, пораст крвног притиска и повећана контрактилност миокарда као последице напора, с једне, и обично препозната болест срца, с друге стране, основни су механизам електричне дисфункције. Услед електричне нестабилности, срчане коморе почињу да трепере – што је стање некономичног рада – и не могу адекватно да пумпају крв. Спонтани опоравак од овог поремећаја ритма није могућ и, уколико се брзо не интервенише, може да доведе до леталног исхода [9].

ТАБЕЛА 2. ЕКГ промене – знаци упозорења потенцијалног ризика за напрасну срчану смрт.
TABLE 2. ECG changes – the signs of precaution for potential risk of sudden cardiac death.

1	Силазна/хоризонтална депресија ST сегмента Downslope/horizontal ST segment depression
2	Хипертрофија леве коморе са силазном депресијом ST сегмента и инверзија T таласа који се не нормализују са оптерећењем Left ventricular hypertrophy with downslope ST segment depression and T wave inversion without normalisation during exercise.
3	Одржавање AV блока другог степена током оптерећења Second degree AV block persistent during exercise
4	AV блок трећег степена Third degree AV block
5	Сложене коморске аритмије Complex ventricular arrhythmias
6	Значајан пораст QRS волтаже* Significant progress of QRS voltage*
7	Истакнут Q зубац* Abnormal Q wave*
8	Дубоки негативни T таласи* T wave inversion*
9	Увећање леве преткоморе* Left atrial enlargement*

* знаци хипертрофичне кардиомиопатије;
* the signs of hypertrophic cardiomyopathy

ТАБЕЛА 3. Диференцијална дијагноза између спортског срца и хипертрофичне кардиомиопатије.
TABLE 3. Differential diagnosis between athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy.

Хипертрофична кардиомиопатија Hypertrophic cardiomyopathy		Спортско срце Athlete's heart
+	Необичан модел хипертрофије леве коморе Unusual pattern of the left ventricle hypertrophy	–
+	Шупљина леве коморе <45 mm Left ventricle cavity <45 mm	–
–	Шупљина леве коморе >55 mm Left ventricle cavity >55 mm	+
+	Сива зона дебљине зида леве коморе 13-15 mm Gray zone of the left ventricle wall thickness 13-15 mm	+
+	Увећана лева преткомора Left atrium enlargement	–
+	Необичан изглед ЕКГ Bizarre ECG patterns	–
+	Поремећај пуњења леве коморе Abnormal left ventricular filling pattern	–
+	Женски пол Female gender	–
–	↓ дебљине зида са престанком тренинга ↓ thickness with deconditioning	+
+	Породична анамнеза или генска мутација за хипертрофичну кардиомиопатију Family hystory or gene mutation for hypertrophic cardiomyopathy	–

ТАБЕЛА 4. Препоруке Америчког кардиолошког друштва за селекцију и проверу кардиоваскуларног система спортиста.
TABLE 4. Recommendations of American Heart Association for participation screening and the assessment of cardiovascular disease in athletes.

Породична анамнеза / Family history	
1	Прерана изненадна смрт у породици* Premature sudden death in family
2	Срчана болест међу живим члановима породице Heart disease in surviving relatives
Лична анамнеза / Personal history	
1	Знање о постојању шума на срцу Heart murmur
2	Системска хипертензија Systemic hypertension
3	Замор Fatigue
4	Губитак свести Syncope
5	Диспнеја при напору Exertional dyspnea
6	Бол у грудима при напору Exertional chest pain
Физикални преглед / Physical examination	
1	Шум на срцу (систолни шум ≥3/6, сваки дијастолни шум) Heart murmur (systolic murmur ≥3/6, each diastolic murmur)
2	Феморални пулсеви Femoral pulses
3	Стигмата за Марфанов синдром Stigmata of Marfan's syndrome
4	Мерење крвног притиска Blood pressure measurement

* У случају позитивне породичне анамнезе за прерану напрасну смрт, неопходно је сваких 12-18 месеци урадити серијске електрокардиографске прегледе до 18. године старости, будући да се фенотип за хипертрофичну кардиомиопатију не мора испољити до престанка раста и сазревања.

Током систематског прегледа спортиста посебну пажњу треба обратити на ЕКГ налаз и тражити знакове упозорења потенцијалног ризика за напрасну смрт (Табела 2) [10]. Обазривост је неопходна превасходно када постоје граничне ситуације у виду елемената за сумњу на хипертрофичну кардиомиопатију и могућност постојања феномена „спортског срца“ (Табела 3) [11, 12].

Вођене су многе полемике око начина прегледа и провере младих спортиста пре него што се укључе у систем интензивног тренинга и такмичења, како би се број немилих догађаја свео на што мању меру. Америчко кардиолошко друштво (АНА) формулисало је препоруке здравствене селекције, које су данас општеприхваћене (Табела 4) [13].

ЗАКЉУЧАК

Врхунски спорт је велики изазов, али и огроман психофизички напор, те захтева потпуно здрав организам. Понекад спортисти, жељни успеха, а неретко и чланови њихових породица прикривају постојање болести. Нажалост, болест се покаже сама, понекад и трагично. Међутим, оно што је за нас забрињавајуће јесу подаци који довољно говоре:

„Од 68 прегледаних младих фудбалера кандидата за репрезентацију Југославије, 65 није било здраво и морало је да се подвргне лечењу!“ (Др Исмет Арсланагић, „Политика“, 5. октобар 2001.)

„Од 154 случаја срчаног инфаркта код особа од 18 до 39 година старости, 14 су били спортисти савезног или републичког ранга!“ (Др Светислав Трифунковић, „Политика“, 5. октобар 2001.)

„Имена петнаестогодишњака Станковића, Марка Томовића, Лукића или првотимца Црвене звезде Димитријевића можда и нису у овом тренутку била пре-

познатљива на спортским страницама медија, или име студента Факултета физичке културе Немање Симуновића из Куле, чије срце није издржало напоље у дресу Славије. Чињеница је да су сви они умрли јер нису смели да се баве спортом, бар не на такмичарском нивоу, а сви су имали и лекарске прегледе!” (Јован Танурџић, „Дневник”, 6. децембар 2002.)

ЛИТЕРАТУРА

1. Maron BJ, Roberts WC, McAllister HA, Rosing DR, Epstein SE. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980; 62:218-29.
2. Maron B. Triggers for sudden cardiac death in the athlete. *Cardiology Clinics* 1996; 14(2):195-210.
3. Maron BJ, Poliac LC, Roberts WO. Risk for sudden cardiac death associated with marathon running. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(2):428-31.
4. Francis G, John Kugler, Ralph Oriscello. Sudden death in young athletes: screening for the needle in a haystack. *American Academy of Family Physicians* 1998; 1-12.
5. Maron BJ, Araujo CS, Thompson PD, Fletcher GF, De Luna A, Fleg JL, Pelliccia A, Balady GJ, Furlanello F, Van Camp SP, Elosua R, Chaitman BR, Bazzarre TL. Recommendations for preparticipation screening and the assessment of cardiovascular disease in masters athletes. *Circulation* 2001; 103:327-345.
6. Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276:199-204.
7. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Causes of sudden death in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(1):204-14.
8. Corrado D, Thiene G, Nava A, Rossi L, Pennelli N. Sudden death in young competitive athletes: clinicopathologic correlations in 22 cases. *Am J Med* 1990; 89:588-96.
9. Burke AP, Farb A, Virmani R. Sudden death in athletes. *Cardiol Clin* 1992; 10:303-1710.
10. Jonathan Drezner. Sudden cardiac death in young athletes. *Postgrad Med* 2000; 108(5):37-50.
11. Pluim BM, Zwinderman AH, Van der Laarse A, Van der Wall EE. The athlete's heart. *Circulation* 2000; 101:336-349.
12. Mont L, Brugada J. Endurance athletes: exploring the limits and beyond. *European Heart Journal* 2003; 24:1469-70.
13. Maron BJ, Thompson PD, Puffer JC, McGrew CA, Strong WB, Douglas PS, Clark LT, Mitten MJ, Crawford HM, Atkins DL, Driscoll DJ, Epstein AE. Cardiovascular preparticipation screening of competitive athletes. *Circulation* 1996; 94:850-6.

SUDDEN CARDIAC DEATH

Aleksandra ARANDJELOVIC¹, Sinisa PAVLOVIC¹, Sanja MAZIC², Branimir ALEKSANDRIC³

1. Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Physiology, University School of Medicine, Belgrade;
3. Institute of Forensic Medicine, School of Medicine, University of Belgrade

ABSTRACT

Sudden cardiac death in an athlete is rare and tragic event. An athlete's death draws high public attention given that athletes are considered the healthiest category of society. The vast majority of sudden cardiac death in young athletes is due to congenital cardiac malformations such as hypertrophic cardiomyopathy and various coronary artery anomalies. In athletes over age 35, the usual cause of sudden cardiac death is coronary artery disease. With each tragic death of a young athlete, there is a question why this tragedy has not been prevented.

The American College of Sports Medicine and the American Heart Association recommend that a pre-participation exam should include a complete cardiovascular history and physical examination.

Key words: sudden death, exercise, athlete's heart.

Aleksandra ARANĐELOVIĆ
Dalmatinska 13, 11000 Beograd
Tel: 011 323 77 85
E-mail: daria@beotel.yu

ЛЕКАРИ УТЕМЕЉИВАЧИ ОРТОПЕДСКЕ ХИРУРГИЈЕ У СРБИЈИ

Марко БУМБАШИРЕВИЋ, Александар ЛЕШИЋ

Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Почеци развоја ортопедске хирургије у Србији везују се за име др Николе Крстића и његове прве радиографије шакe 1908. године. Оснивање Одељења за ортопедију при Општој државној болници у Београду 1919. године, са др Николом Крстићем на челу, означава дефинисање ортопедије као посебне хируршке гране. Осим др Николе Крстића, на Ортопедском одељењу су између два рата радили и др Боривоје Лаловић и приватни доцент др Боривоје Градојевић, који 1934. године објављује први уџбеник из ортопедије на српском језику. Рад на Ортопедском одељењу, које је 1947. године прерасло у клинику, настављају проф. др Милош Симовић, проф. др Светислав Стојановић и проф. др Љубиша Ђорић. Њихови наследници постићи ће високе домете: проф. др Живојин Бумбаширевић постаје једини ортопед редовни члан Српске академије наука и уметности, а прим. др Предраг Клисич и проф. др Бранко Радуловић оснивају Специјалну ортопедску болницу „Бањица“.

Кључне речи: ортопедски хирурзи, Србија, историја.

Почетак ортопедске хирургије као хируршке дисциплине тешко је одредити и одвојити од рада општих хирурга у Србији, чије је поље деловања у 19. веку било врло широко, будући да је обухватало абдоминалну, коштану-зглобну, мождану и гинеколошку проблематику и оперативу. Међутим, како коштану-зглобни систем са развојем радиологије постаје видљив, ортопедија као грана хирургије узима замаха. Године 1895. пронађен је рендген апарат. Није прошло ни десет година, а рендген апарат је стигао у Србију, што је за ондашње прилике био врло кратак период. Први подаци о радиологији скелета и ортопедији код нас везани су за име др Николе Крстића.

Др Никола Крстић (1878-1947) рођен је у Београду, а медицину је студирао у Бечу, где је дипломирао 1904. године. Од 1905. запослен је на Хируршком одељењу Опште државне болнице (ОДБ) као сарадник др Војислава Субботића, који ће касније бити један од оснивача Медицинског факултета у Београду. Ради заједно са др Леоном Коеном, чија су интересовања више усмерена ка урологији, док се др Никола Крстић опредељује за ортопедију. Усавршава се у Берлину код професора Хофе (*Hoffa*) и Дезнера (*Desner*). Године 1908. у Београд је донет рендген апарат и урађен први радиографски снимак, и то шаке краља Петра Првог Карађорђевића. Ортопедско-радиолошка амбуланта у којој је радио др Крстић била је смештена у бившој згради Клинике за дерматовенерологију [1, 2].

У току Првог светског рата, од 1914. до 1915. године, др Никола Крстић, др Коен и војни хирург др Михајло Петровић (касније генерал и професор хируршке пропедевтике Медицинског факултета у Београду) врше обраде рана прелома, примењујући секундарни шав. Са др Хиршефелдом др Крстић даје рањенику прву директну трансфузију крви, а касније на Солунском фронту и прву трансфузију конзервисане крви [1]. После 1919. године др Крстић постаје велики поборник оформљења службе за трансфузију, која би била спремна да врши трансфузију крви код повређених болесника. Др Никола Крстић је по завршетку Првог светског рата добио чин мајора санитета и осам одликовања (Слика 1).

Већ тада је Уредбом о лекарима специјалистима потврђено постојање специјализације ортопедије с механотерапијом и електротерапијом. Дана 6. јула 1919. године др Никола Крстић бива постављен за шефа Ортопедског одељења Опште државне болнице и добија звање физикуса [2]. Треба напоменути да у то време чак ни развијене западне земље нису имале ортопедску хирургију као дефинисану и одвојену дисциплину. Као што је у Енглеској клиника „Сер Вотсон Џонс“ (*Sir Watson Jones*), тако се и у Београду Одељење ортопедске хирургије спаја са Одељењем трауматологије, што је и данас начело савремене ортопедије. Др Крстић је то схватио и разумео још давне 1919. године. Такође, стручни публиковани радови др Крстића и др Субботића указују на то да, иако је ортопедска хирургија и даље формално у оквиру опште хирургије, др Никола Крстић се развијао од општег ка ортопедском хирургу.

Поред рада у државној болници, др Никола Крстић заједно са др Коеном, др Здравковићем и др Генчићем постаје сувласник приватног санаторијума „Врачар“, који се налазио у згради данашње Клинике за урологију [3].

Др Крстић је 1931. и 1932. године личним средствима помогао изградњу зграде Ортопедског одељења Опште државне болнице, која се и данас ту налази, али под именом Института за ортопедску хирургију и трауматологију Клиничког центра Србије. Орто-



СЛИКА 1. Др Никола Крстић (први здесна), Први светски рат, 1918.

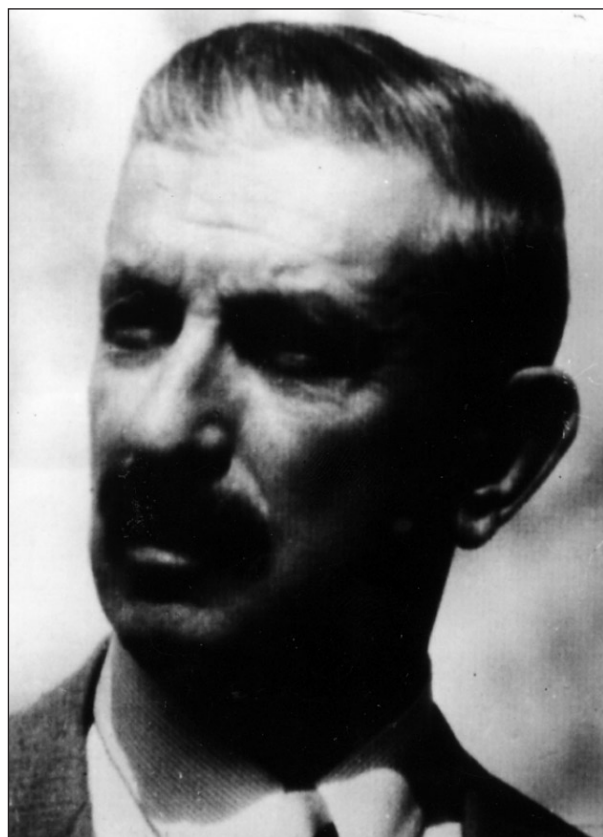
педско одељење ОДБ је тада имало 64 кревета, операциони блок и Одељење за физикалну медицину (у сутерену), које је водила госпођа Пешкић, први школовани физиотерапеут [1]. Да би се сагледао значај ове установе, требало би знати да је по попису практичних лекара из 1933. године у Београду било четири ортопеда (Крстић, Градојевић, Ђуровић, Симовић), од којих су тројица уз др Лаловића радили на Ортопедском одељењу ОДБ [3] (Слика 2).

Др Крстић је заједно са др Милошем Симовићем и др Боровојем Лаловићем био један од оснивача Југословенског ортопедског друштва и члан Светског удружења ортопеда (SICOT), чиме се ортопедија као струка у Србији коначно дефинисала.

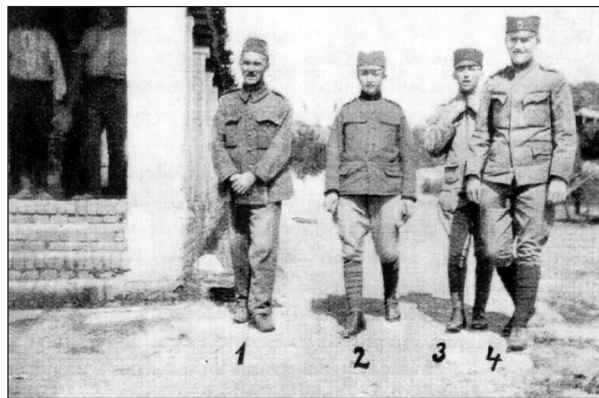
Др Никола Крстић је највише објављивао радове и приказе болесника у часопису „Српски архив за целокупно лекарство“, што је и те како вредан допринос у области ортопедије [8-15].

Др Крстић је био шеф Ортопедског одељења од 1918. до 1941. године, када одлази у пензију. После дуге болести умире 1947. године.

Др Боровоје Градојевић (1894-1979) рођен је у Београду, где је завршио основну и средњу школу (Слика 3). Медицински факултет уписује у Бечу 1913, али студије прекида због ратова у којима учествује као медицинар добровољац. Повлачи се са српском војском преко Албаније и на Крфу ради у Српској болници до 1918. године, када одлази у Берн да би наставио студије. Медицину завршава 1922. и враћа се у Београд, где ради у ОДБ као лекар волонтер, а потом као „секундарац“. Године 1924. одлази у Париз на специјализацију ортопедије. Специјалистички испит полаже 1926. године и поново долази у Београд, где



СЛИКА 2. Др Никола Крстић



СЛИКА 3. Др Боровоје Градојевић (изнад броја 4), Први светски рат.

отвара Одсек за ортопедију на Хируршком одељењу ОДБ, код проф. др Миливоја Костића. Потом бива изабран за асистента. Године 1933. изабран је за приватног доцента, а од 1937. постаје стални доцент за предмет ортопедија на Медицинском факултету у Београду. Дана 10. октобра 1944. постављен је за ванредног професора. Пензионисан је крајем 1945, да би затим волонтерски радио у многим здравственим установама. Објавио је први уџбеник из ортопедије на српском језику (Слика 4) и већи број чланака у иностраним часописима [16-43]. Први је наш аутор који је објавио рад у часопису *The Journal of Bone and Joint Surgery* [50]. Носилац је Албанске споменице и Карађорђевог ордена са мачевима [4].

Др Боровоје Лаловић студирао је у Прагу, а од 1928. године радио на Ортопедском одељењу ОДБ. Од 1942. до 1944. године био је управник Ортопедског одељења

ОРТОПЕДИЈА

УЏБЕНИК
НАМЕЊЕН МЕДИЦИНАРИМА И ЛЕКАРИМА

НА ПИСАО
Д-р БОРИВОЈЕ ГРАДОЈЕВИЋ
прив. доцент за Ортопедију Медицинског факултета
Универзитета у Београду

ИЗДАЊЕ ФРАНЦУСКО-СРПСКЕ КЊИЖАРЕ
А. М. ПОПОВИЋА БЕОГРАД

СЛИКА 4. Насловна страна уџбеника „Ортопедија“ прив. доц. др Боровоја Градојевића, 1934.



СЛИКА 5. Др Боровоје Лаловић

и заменик управника ОДБ. Ликвидиран је 1944. године, по ослобођењу Београда, без суђења. Објавио је већи број радова [44-49], али о њему нема више података (Слика 5).

Др Милош Симовић (1898-1950) рођен је у Крагујевцу (Слика 6). Као добровољац учествовао је у Првом светском рату и заједно са војском повукао се преко Албаније у Грчку. Учествовао је у борбама на Солунском фронту. По завршетку рата одлази у Француску на студије медицине. Завршава факултет у Паризу. Године 1924. враћа се у Београд и ради на Ортопедском одељењу ОДБ код др Николе Крстића, као и на Грудном одељењу [6]. Звање примаријуса добија 1938.

Године 1941. преко Грчке одлази у Египат, где ради у енглеској, грчкој и белгијској болници у Каиру. Брат је генерала Душана Симовића. Обојица се 1945. године враћају у земљу. По повратку у Београд др Симовић постаје начелник Одељења за грудну хирургију и истовремено ради на Ортопедском одељењу. Од 1945. до 1947. године био је начелник Одељења за грудну хирургију Главне војне болнице, а када је Ортопедско одељење ОДБ прерасло у клинику, постављен је за управника те клинике [1]. Године 1949. изабран је за професора за предмет ортопедија на Медицинском факултету у Београду. Умире 1950. године у 52. години. Објавио је више радова из области ортопедије [50-82].

Др Светислав Стојановић (1898-1977) рођен је у Рашкој. Као ђак учествује у Првом светском рату у чувеном ђачком батаљону. По завршетку рата 1919. године завршава гимназију, а медицину студира у



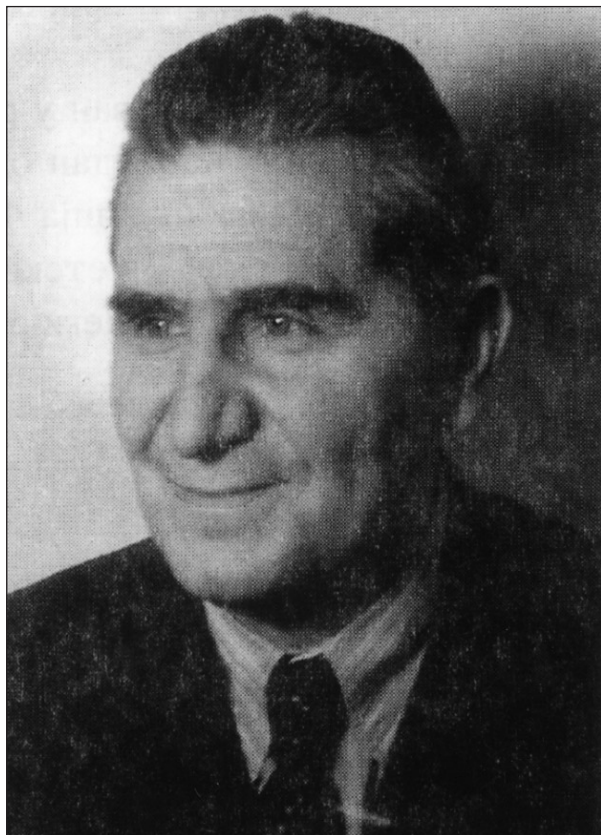
СЛИКА 6. Др Милош Симовић

Паризу од 1920. до 1926. године, где је одбранио докторску тезу [1]. Ради на Хируршкој клиници у Паризу. Године 1927. изабран је за асистента, а годину дана касније за доцента за предмет општа хирургија [7]. У Београд се враћа 1929, где ради на Одељењу за дечју хирургију (1932), чији је тадашњи управник био др Димитрије Јовчић.

Др Стојановић се бавио септичком хирургијом, туберкулозом и обољењима дечјег кука. Сарађивао је са др Кетрин Мекфејл (Слика 7) и у Београду и у Сремској Каменици [5], која је читав живот посветила развоју наше медицине – о чему речито говори књига проф. др Желимира Микића [5] – улажући сву своју снагу, као и новац за спас деце оболеле од коштано-зглобне туберкулозе. Од 1944. до 1947. године др Све-



СЛИКА 7. Проф. др Светислав Стојановић са краљицом Маријом приликом посете Дечјој болници у Сремској Каменици.



СЛИКА 8. Проф. др Светислав Стојановић

тислав Стојановић је био управник Ортопедског одељења ОДБ. После смрти проф. др Симовића, 1950. је постављен за директора Клинике за ортопедију у Београду (која настаје од Ортопедског одељења ОДБ) и на том месту остаје до одласка у пензију 1966. године (Слика 8). Окупио је групу врло способних медицинара који ће касније постати чувени ортопеди (проф. др Бумбаширевић, др Клисић, проф. др Милошевић). Објавио је већи број радова [83-97]. Одликован је Орденом Светог Саве и Орденом француске Легије части.

Поред домаћих лекара, за српску ортопедију битно је и име једне странкиње, која је и те како оставила трага. Др Кетрин Мекфејл (Слика 9), пореклом из Шкотске, почетком Првог светског рата долази у Ср-



СЛИКА 9. Др Кетрин Мекфејл, после Првог светског рата.

бију као лекар добровољац, где остаје и после 1918. године. Иако није била ортопед, бавила се деčјом ортопедијом, оснивајући 1919. и 1920. године српско-енглеске деčје болнице у Вишеградској улици 22 (зграда данашње Очне клинике). Године 1932. подигла је болницу санаторијум у Сремској Каменици [5], дајући тиме велики допринос српској ортопедији. У тој болници стални сарадник био је проф. др Светислав Стојановић, касније управник Ортопедске клинике у Београду, који је са колегама са клинике након одласка др Кетрин Мекфејл 1947. године наставио надзор над радом болнице.

Проф. др Љубиша Ђорић (1902-1984) рођен је у Неготину. Његов отац, др Никола Ђорић, био је познати лекар и књижевник. Проф. др Љубиша Ђорић је такође оставио литерарни опус иза себе. Медицински факултет завршио је у Београду 1927. године. Специјализацију опште хирургије обавио је у ОДБ у Београду, затим у Прагу, Грацу и Бечу (Слика 10). Од 1950. године ради на Клиници за ортопедију, где је 1956. године (после хабилитације) изабран за доцента, 1964. године за ванредног професора, а потом за редовног професора. Његова докторска дисертација касније је преточена у књигу под насловом „Акутне гнојне инфекције шакe”, која је и данас вредан и актуелан текст о проблемима шакe. Године 1966. др Љубиша Ђорић дошао је на чело Ортопедске клинике, где је остао до пензије 1971. године. Био је члан ЈУОТ, међународних удружења и Немачког ортопедског друштва [2]. Написао је бројне радове [98-111].

Осим имена горенаведених лекара који су били утемељивачи ортопедске хирургије у Србији, данаш-



СЛИКА 10. Проф. др Љубиша Ђорић (у средини, седи) са особљем болнице у Тополи, између два рата.

њи развој срpska ортопедија у великој мери дугује првим послератним ученицима, првим лекарима који су полагали специјалистички испит из ортопедије: проф. др Живојину Бумбаширевићу, директору Ортопедске клинике у Београду и редовном члану САНУ, прим. др Предрагу Клисићу и проф. др Бранку Радловићу. Бројни ортопеди су наставили њихово дело.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bumbaširević Ž. Sedamdeset pet godina ortopedske hirurgije u Srbiji. *Srp Arh Celok Lek* 1981; 109(3):425-38.
2. Milošević Đ. Ortopedsko-rendgenološka ambulanta pri Opštedržavnoj bolnici – Ortopedskohirurško odeljenje Opšte državne bolnice – Ortopedska klinika – Klinika za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju u Beogradu. *Acta Orthopaedica Iugoslavica*, 50 godina JUOT 1982; 54-65.
3. Milovanović Vojislav. Medicinski godišnjak Kraljevine Jugoslavije. *Jugoreklama*, Beograd, 1933.
4. Radulović B. Preobražaj ortopedije u Jugoslaviji. *Acta Orthopaedica Iugoslavica* 2001; 32:5-15.
5. Mikić Ž. Uvek vaša. *Život i delo Ketrin Mekfejl*. Matica Srpska, Novi Sad, 1998.
6. Bibliografija radova iz ortopedske hirurgije i traumatologije 1872-1972. Udruženje ortopeda i traumatologa Jugoslavije. *Acta Orthopaedica Iugoslavica* 1980.
7. Milenković P. Miloš Simović i profesori Medicinskog fakulteta u Beogradu. Savičević M. (ur). *CIBIF* 1999; 186-7.
8. Krstić N. Kongenitalni defekt fibule. *Srp Arh Celok Lek* 1911; 17:634.
9. Krstić N. Jedan slučaj poliomyelitis anterior acuta. *Srp Arh Celok Lek* 1923; 3:135.
10. Krstić N. Prikaz bolesnice koja je imala ankilozu oba lakatna zgloba posle preležanih velikih boginja. *Srp Arh Celok Lek* 1923; 8-9:416.
11. Krstić N. O jednom slučaju obostrane habitualne luksacije patele sa planom za jednu novu metodu operacije. *Srp Arh Celok Lek* 1924; 12:518.
12. Krstić N. Jedan slučaj traumatične luksacije patele. *Srp Arh Celok Lek* 1925; 8:441.
13. Krstić N. Jedan slučaj transplantacije m. tensora fasciae latae na mesto paralizovanog mišića. *Srp Arh Celok Lek* 1925; 7:379.
14. Krstić N, Simović M. Slučaj masne embolije sa egzitusom. *Srp Arh Celok Lek* 1934; 2:105.
15. Krstić N, Simović M. Spondylolisthesis. *Srp Arh Celok Lek* 1934; 12:881.
16. Gradojević B. Proba aglutinacije kod variole i vakcinacije. *Inaugural dissertation*, Bern, 1922.
17. Gradojević B. De l'astragalectomie dans le traitement de la tumeur blanche tibio-tarsienne. *Rev Chir Orth* 1926; 13(3):200.
18. Gradojević B. Jedan slučaj preloma patele lečen krvavom repozicijom. *Srp Arh Celok Lek* 1928; 7:570.
19. Gradojević B. O novijoj terapiji fraktura gornjih i donjih ekstremiteta. *Med Pregl* 1928; 2(11):386-90.
20. Gradojević B. Lečenje preloma potkolenice po principu Delbetovog ambulatnog zavoja. Tehnika, indikacije, statistika i rezultati prema 61 slučaju. *Med Pregl* 1929; 4(7):227-32.
21. Gradojević B. O novijoj terapiji fraktura gornjih i donjih ekstremiteta. *Med Pregl* 1929; 4(4):131-3.
22. Gradojević B. O prelomima kičme. Lečenje, statistika i indikacije prema 20 slučajeva. *Med Pregl* 1930; 5(9):249-55.
23. Gradojević B. Un cas de luxation dorsale de l'extremite superieure des metacarpines. *Rev Chir Orth* 1930; 17(2):132.
24. Gradojević B. Trajna ekstenzija po Codvilla-Steinmann-u kod preloma femura. Tehnika, indikacija i rezultati prema 35 slučajeva. *Med Pregl* 1930; 5(7):193-201.
25. Gradojević B. Stvaranje koštanog kalusa pod uticajem injekcija Staphilococcus vakcine. *Med Pregl* 1930; 5(11):322-7.
26. Gradojević B. Uticaj injekcije bazičnih i kiselih regulatornih rastvora na stvaranje kalusa. *Med Pregl* 1932; 7(9):180-4.
27. Gradojević B. O ankilopoetičnim oboljenjima kičme. *Med Pregl* 1932; 7(3):55-8.
28. Gradojević B. Modifikovana Schedeova operacija kod lečenja hal-lux valgusa. *Slov Sbor Ortop* 1933; 8:198-203.
29. Gradojević B. Jedan slučaj osteosinteze kod preloma hirurškog vrata ramenjače. *Srp Arh Celok Lek* 1934; 1:58.
30. Gradojević B. Ortopedija. *Franc Srp Knjiž*, Beograd, 1934.
31. Gradojević B. Traitement orthopaedique des deformations rachitiques. *Rev Chr Orthop* 1934; 21(2):148.
32. Gradojević B. Pouce valgus congenital. *Journ Med Bordeaux* 1936; 627.
33. Gradojević B. Paraplegija donjih ekstremiteta usled preloma kičme lečena ranom laminektomijom. *Srp Arh Celok Lek* 1938; 6:31; Suppl 1938; 2:31.
34. Gradojević B. Jedan slučaj rupture medijalnog meniskusa kolena (pneumoartrografija). *Srp Arh Celok Lek* 1939; 1:60.
35. Gradojević B. Maladie de Little traitée par la radicotomie posterieure (operation de Foerster). *Review Prof. E. Sorrel in the Academie Chir* 1939; 65(2):50.
36. Gradojević B. Koracoclavicular Joit. *J Bone Joint Surg* 1939; 21:918.
37. Gradojević B. Scoliosis douloureuse causée par un sarcome amyeloplax de la colonne vertebrale. *Journ Med Bordeaux* 1939; 401.
38. Gradojević B. Slučaj tabične artropatije lakta. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:411.
39. Gradojević B, Bukurov S. Exostosis multiplex cartilaginea. *Med Pregl* 1939; 5:90.
40. Gradojević B. Omarthrititis chronica. *Srp Arh Celok Lek* 1940; 6-7:297.
41. Gradojević B. Osteopathia progressiva defformans Pageti (Morbus Paget). *Srp Arh Celok Lek* 1940; 6-7:290.
42. Gradojević B. Hemofilicne artropatije kuka. *Srp Arh Celok Lek* 1941; 43:219.
43. Gradojević B, Đorđević Čamba Đ. Spondylitis gumosa. *Srp Arh Celok Lek* 1947; 5:365.
44. Lalović B. Flegmona potkolenice i gnojavi artritis kolena prouzrokovani Strepotococcusom haemoliticusom. *Srp Arh Celok Lek* 1933; 10-11:765.
45. Lalović B. Izolovana luksacija. *Srp Arh Celok Lek* 1938; 9-12:125.
46. Lalović B. Jedan slučaj lateralne luksacije lakta. *Srp Arh Celok Lek* 1933; 7-8:468.
47. Lalović B. Ortopedija i njen značaj u medicinskoj nauci. *Lekar* 1937; 11-12(11): 222.
48. Lalović B. Povrede kičmenog stuba i kičmene moždine. *Srp Arh Celok Lek* 1937; 2:103.
49. Lalović B. Lečenje preloma infiltracijom novokaina (Lerišova metoda). *Vs Glas* 1940; 11(1):99-106.
50. Simović M. Les affections renales dans le Mal de Pott. *Doktorska disertacija*, Pariz, 1924.
51. Simović M. Prilog izučavanju mehanizma luksacije ramena. *Srp Arh Celok Lek* 1931; 8:639.
52. Simović M. Jovanović I, Stajić S. Prilog izučavanju spine bifide okulte. *Srp Arh Celok Lek* 1931; 9:720.
53. Simović M. Jedan slučaj Klippel-Feilovih malformacija. *Srp Arh Celok Lek* 1932; 3:206.
54. Simović M. Slučaj kongenitalne skolioze, posledica embrionalne osteogenetičke anarhije. *Srp Arh Celok Lek* 1932; 8:27.
55. Simović M. Slučaj melanosarkoma kože sa metastatičkom frakturom tibije. *Srp Arh Celok Lek* 1933; 7-8:463.
56. Simović M. Aparat za lašku izradu gipsanih longeta. *Srp Arh Celok Lek* 1933; 2:98.
57. Simović M. Fractura male sanata kostiju ekstremiteta. *Zbor I Kong. Jug Hir Druš Beograd*, 1934; 173-184.
58. Simović M. O posledicama dečje paralize. *Srp Arh Celok Lek* 1937; 9(1):534.
59. Simović M. O vežbanju i ukazivanju prve pomoći kod preloma kostiju. *Vs Glas* 1938; 9(2):345-53.
60. Simović M. Prelom kičmenog stuba lečen neposrednom delimičnom i poznom potpunom paraplegijom, laminektomijom. *Srp Arh Celok Lek* 1938; 9(12):110.
61. Simović M. Prikaz pseudoartroze humerusa udružene sa paralizom radijalisa. *Srp Arh Celok Lek* 1938; 1:20.
62. Simović M. Osteitis fibroza cystica, uzrok tri zastopne frakture. Ispražnjenje sadržaja, umetanje dva koštana kalema. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:379.
64. Simović M. Slučaj pseudoartroze humeralnog konila. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:414.
65. Simović M. Slučaj tabične artropatije dva susedna zgloba. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:394.
66. Simović M. Balkanski medicinski arhiv. Hirurgija i njene specijalnosti. *Med Pregl* 1939; 14(11):228.

67. Simović M. Ankiloza kuka kao uzrok nakaznog izgleda tela i hoda. Lečenje osteotomijom. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:397.
68. Simović M. Jedan slučaj gigano-celularnog sarkoma tendovagine fleksora kažiprsta. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:400.
69. Simović M. Krvava repozicija preloma ključnjače bez osteosinteze. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:392.
70. Simović M. Krvava repozicija preloma obeju kosti podlaktice bez osteosinteze. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:389.
71. Simović M. Jedna neizvesna dijagnoza cistične formacije u tibiji. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:374.
72. Simović M. Jedan slučaj gigano-celularnog sarkoma izlečene operacijom po Bazyu. *Srp Arh Celok Lek* 1946; 1:74.
73. Simović M. Frakture olekrana. *Vs Pregl* 1947; 4(9-10):262-3.
74. Simović M. Dr Nikola P. Krstić. In memoriam. *Srp Arh Celok Lek* 1947; 10:846.
75. Simović M. Prva lekcija iz ortopedije. *Vs Pregl* 1947; 4(11-12):311-7.
76. Simović M. Ankiloze i kontrakture zgloba posle ratnih povreda ekstremiteta. *Vs Pregl* 1948; 244.
77. Simović M. O lečenju trauma i njihovih posledica Lerichovom metodom. *Med Pregl* 1948; 1(2):167-70.
78. Simović M. O lečenju preloma kičme. *Med Pregl* 1948; 1(2):22-36.
79. Simović M. O operativnom lečenju koštane i zglobne tuberkuloze. *Med Pregl* 1948; 1(1):7-21.
80. Simović M. Naša iskustva o metodama i rezultatima ortopedске pomoći bolesnicima kod poliomijelita. *Zbor I Kong Lek FNRJ* 1949; 1:225-35.
81. Simović M. O funkcionalnom obnavljanju i osposobljavanju ukrućenog laktata (artroplastika). *Srp Arh Celok Lek* 1949; 12:882.
82. Simović M. O operativnoj repoziciji frakture bez stranog materijala. *Med Pregl* 1950; 6:1.
83. Simović M. Pronatio dolorosa male dece. Epifiziliza kao patogenetski faktor. *Med Pregl* 1950; 8:27-3.
84. Stojanović S. Ruptura du tendon d'Achile. *Rev Chir* 1929; 3:176.
85. Stojanović S. Resection des nerfs. *Bull Soc Chir* 1932; 58:8.
86. Stojanović S. Strano telo čašice. *Srp Arh Celok Lek Suppl* 1938; 2:54.
87. Stojanović S. Urođena hipertrofija prstiju i stopala levog donjeg ekstremiteta. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:382.
88. Stojanović S, Mitrović M. Povodom jednog slučaja retikulosarkoma kalkaneuma. *Srp Arh Celok Lek* 1939; 7-8:426.
89. Stojanović S. Određivanje tipa bacila tuberkuloze kod hladnog apscesa koštano-zglobne tuberkuloze. *Srp Arh Celok Lek* 1949; 7-8:517.
90. Stojanović S, Đorić Lj, Bumbaširević Ž. Statistički klinički podaci traumatološke službe Ortopedske klinike. *Srp Arh Celok Lek* 1953; 81(11):1087.
91. Stojanović S, Simić P, Došen M. Kliničko-statistički podaci na odeljenju za OAT u Sremskoj Kamenici 1934-1958. *Med Pregl* 1960; 13(1-2):131-7.
92. Stojanović S. Stanje koštano-zglobne tuberkuloze u NR Srbiji i problematika brinjanja obolelih od OAT. *Med Pregl* 1960; 13(1-2):53-62.
93. Stojanović S, Đorić Lj, Pajantić S. Centralna traumatska luksacija kuka. *Vs Pregl* 1961; 5:441-6.
94. Stojanović S, Bumbaširević Ž, Simić P. Hirurške intervencije kod nestabilnih preloma kičmenog stuba. *Srp Arh Celok Lek* 1963; 91(9):847-52.
95. Stojanović S, Bumbaširević Ž, Simić P. Hiperekstenziona povreda cervikalnog dela kičme sa paraplegijom. *Vs Pregl* 1964; 21(6):385-92.
96. Stojanović S, Bumbaširević Ž, Kenig I. Mijeloplaksični tumori kostiju (osteoklastoma). *Srp Arh Celok Lek* 1964; 4:379-85.
97. Stojanović S, Bumbaširević Ž, Ristić K. Prelomi u amputiraca. *Vs Pregl* 1965; 22(1):16-19.
98. Stojanović S, Bumbaširević Ž. Lečenje mijeloplaksičnih tumora. *Srp Arh Celok Lek* 1965; 1:49-58.
99. Stojanović S, Ukropina D. Lečenje preloma u predelu vrata femura Kuntscherovom metodom. *Srp Arh Celok Lek* 1966; 94(2):119-26.
100. Đorić Lj. Hirurški rad Vladana Đorđevića. *Srp Knjiž Glas* 1934; 43:415-9.
101. Đorić Lj. Akutne gnojne infekcije šake. Medicinska knjiga, Beograd – Zagreb, 1953.
102. Đorić Lj. Lečenje suprakondilarnih preloma femura sa dva intramedularna klina. *Srp Arh Celok Lek* 1956; 84(2):156-9.
103. Đorić Lj, Radulović B. Primena akrilične proteze pri luksacionim prelomima humerusa. *Vs Pregl* 1956; 13(11-12):606-9.
104. Đorić Lj, Milošević Đ. Pseudoartroza femura kao komplikacija ishiofemorale artroze kuka po Brittain-u. *Acta Chir Jug* 1960; 7(8):304-9.
105. Đorić Lj, Maksimović B, Šijaković Lj, Trauma i košano-zglobna tuberkuloza. *Med Pregl* 1960; 13(1-2):113-5.
106. Đorić Lj, Stojanović S. Zadnje traumatično iščašenje ramena. *Srp Arh Celok Lek* 1961; 1:29-41.
107. Đorić Lj, Bumbaširević Ž. Povratno iščašenje ramena. Metoda obrade prema Putti-Platt-u. *Med Pregl* 1962; 1:15-21.
108. Đorić Lj, Simjanović M. Dezintegracija sinteze kod transtrohantnih preloma femura. *Med Pregl* 1962; 11:663-7.
109. Đorić Lj. Prilog lečenju velikih defekata kostiju. *Srp Arh Celok Lek* 1962; 110:989-95.
110. Đorić Lj, Ristić K, Bumbaširević Ž. Zastarela iščašenja i ankiloze lakatnog zgloba. *Acta Chir Jug* 1962; 1:36-46.
111. Đorić Lj, Ristić K, Maksimović B. Operativno lečenje zastarelih akromioklavikularnih luksacija. *Med Čas, Kragujevac*, 1964; 3-4:285-294.
112. Đorić Lj, Ristić K. Über unsere Operativ behandelten Falle von Sprengler-Deformität. *Verhand Deutch Gesellsch Orthop Traum* 1965; 451.
113. Đorić Lj, Ristić K. Unsere Rfhahrungen mit der Operation nach Putti-Platt bei rezidivierender Schulterluxation. *Verhand Deutch Gesellsch Orthop Traum* 1966; 164.
114. Đorić Lj, Ristić K, Buždon P. Unsere Rfhahrungen in der Behandlung der Verletzungen des alten Menschen. *Verhand Deutch Gesellsch Orthop Traum* 1969; 129.

PHYSICIANS FOUNDERS OF ORTHOPEDIC SURGERY IN SERBIA

Marko BUMBASIREVIC, Aleksandar LESIC

Institute of Orthopaedic and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The beginnings of the development of orthopedic surgery in Serbia have been related to the name of Dr Nikola Krstić and his first radiography of the hand in 1908. The foundation of the Orthopedic Ward, led by Dr Nikola Krstić, within the General State Hospital in Belgrade, in 1919, marks the definition of orthopedics as a separate branch of surgery. In addition to Dr Nikola Krstić, Dr Borivoje Lalović and Temp. Docent Dr Borivoje Gradojević, who published the first orthopedics textbook in Serbian in 1934, also worked at the orthopedic ward between the two world wars. The work at the orthopedic ward, which grew into a clinic in 1947, was continued by Prof. Dr Miloš Simović, Prof. Dr Svetislav Stojanović and Prof. dr Ljubiša Đorić. Their successors would

have high achievements: Prof. Dr Živojin Bumbaširević became the only orthopedist who was a regular member of the Serbian Academy of Sciences and Arts, and Chief of Staff Dr Predrag Klisić and Prof. Dr Branko Radulović provide impetus for further development of orthopedics by founding Specialist Orthopedics Hospital "Banjica".

Key words: orthopedic surgeons, Serbia, history.

Marko BUMBASIREVIĆ
Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 132

MAY - JUNE 2004

NUMBER 5-6

CONTENTS

ARTICLES

- Zagorka B. Jovanovic, Mirka Ilic, Jasna Zidverc-Trajkovic,
Aleksandra M. Pavlovic, Milija Mijajlovic, Nadezda Sternic,
Sanja Stankovic, Ljiljana Beslac-Bumbasirevic, Vladimir S. Kostic
PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1
IN THE EVOLUTION OF STROKE 147
- Snezana Jesic, Vladimir Nesic
EUSTACHIAN TUBE MUCOCILIARY TRANSPORT
IN CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA 151
- Vanja Opacic-Galic, Slavoljub Zivkovic
FREQUENCY OF THE EXTERNAL RESORPTIONS
OF ROOT APEX. 156
- Lazar B. Davidovic, Milan S. Mitric, Dusan M. Kostic,
Zivan V. Maksimovic, Slobodan D. Cvetkovic, Ilijas S. Cinara,
Andreja D. Dimic, Nikola S. Ilic
AXILLOBIFEMORAL BYPASS GRAFTING 162
- Milan D. Dokic, Dusan V. Perisic
CONSERVATIVE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCIES:
COMPARISON OF VELOCITY OF DECREASE OF BETA-HCG
BETWEEN SPONTANEOUS AND METHOTREXATE
INDUCED RESORPTIONS 166
- Slobodan Nikolic, Jelena Micic
CORRELATION BETWEEN OUTLIVING PERIOD
AND TRAUMA SEVERITY IN PERSONS DIED FROM
POSTTRAUMATIC FAT EMBOLISM 170

CASE REPORTS

- Rajko Milosevic, Marina Bogunovic, Nebojsa Antonijevic
APLASTIC ANAEMIA CAUSED BY THIAMAZOLE –
A CASE REPORT 173
- Jasmina Durkovic
DIAGNOSTICS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSES PRESENTED
THROUGH THE CASE OF SANFILIPPO SYNDROME 178
- Miodrag Jovanovic, Dragoljub Bilanovic, Radoje Colovic,
Nikica Grubor, Milenko Ugljesic
ANOMALOUS CHOLEDOCHO-PANCREATIC DUCTAL
JUNCTION IN A CHOLEDOCHAL CYST – A CASE REPORT. 181

FROM THE LITERATURE

- Dragan J. Milic, Miljko A. Pejic, Sasa S. Zivic, Aleksandar D.
Karanikolic, Slobodan Jovanovic, Milan Radojkovic
SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME
IN SURGICAL PATIENTS WITH SEPSIS. 186
- Ljiljana Markovic
INTERACTION INVOLVING THE THYMUS AND THE
HYPOTHALAMUS-PITUITARY AXIS,
IMMUNOMODULATION BY HORMONES 193
- Aleksandra Arandjelovic, Sinisa Pavlovic, Sanja Mazic,
Branimir Aleksandric
SUDDEN CARCIAC DEATH. 197