



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 132.

ЈУЛ-АВГУСТ 2004.

СВЕСКА 7-8

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Шарлота Месарош, Небојша Стојсављевић, Ирена Дујмовић,
Едита Мандић, Јелена Друловић
ПРОЦЕНА ДУГОТРАЈНОГ ЕФЕКТА МИТОКСАНТРОНА
НА СТЕПЕН НЕУРОЛОШКОГ ОШТЕЋЕЊА КОД
БОЛЕСНИКА С АКТИВНОМ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗОМ 209
- Радоје Стевановић, Оливера Јовичић
СТАЊЕ ОРАЛНОГ ЗДРАВЉА ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД
ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАРАЛИЗЕ 214
- Суад Ђатовић, Петар Оташевић, Милутин Мирић,
Александар Н. Нешковић, Зоран Поповић
ИСХОД И ПРОГНОЗА ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА
БОЛЕСНИКА СА ТЕШКОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ У
ОДНОСУ НА ПОСТОЈАЊЕ И ТЕЖИНУ ПРИДРУЖЕНЕ
АОРТНЕ РЕГУРГИТАЦИЈЕ 219
- Милош Бјеловић, Предраг Пешко, Марјан Мицев, Вера
Тодоровић, Горан Трајковић, Дејан Стојаков, Предраг С. к
УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ НОДАЛНИХ МИКРОМЕТАСТАЗА КОД
БОЛЕСНИКА С АДЕНОКАРЦИНОМОМ ЖЕЛУЦА 230
- Слободан Николић, Ирина Бањанин, Александар Станојевић
СУБАРАХНОИДАЛНО КРВАВЉЕЊЕ ИЗ САКУЛАРНИХ
АНЕУРИЗМИ КАО УЗРОК ПРИРОДНЕ СМРТИ 236
- Драгана Никић, Душица Стојановић
СИНДРОМ НЕЗДРАВИХ ЗГРАДА – ПОСЛЕДИЦА САВРЕМЕНОГ
НАЧИНА ЖИВОТА 240
- Слађана Вуковић, Срмена Крстев, Милош Максимовић
ОБОЉЕЊА ЛОКОМОТОРНОГ СИСТЕМА КОД РАДНИКА
ЗАПОСЛЕНИХ У ШУМАРСТВУ 246

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

- Душан М. Костић, Лазар Б. Давидовић, Драго Д. Милутиновић,
Радомир Б. Синђелић, Марко В. Драгаш, Момчило У. Ч. х
EX VIVO РЕПАРАЦИЈА АНЕУРИЗМЕ ДЕСНЕ РЕНАЛНЕ
АРТЕРИЈЕ КОЈА ЈЕ УДРУЖЕНА С ОПЕРАЦИОНИМ ЛЕЧЕЊЕМ
АНЕУРИЗМЕ АБДОМЕНСКЕ АОРТЕ 250

- Иван Стојановић, Милан Вуковић, Војислава Нешковић,
Милан Бабић, Мирољуб Златановић, Жељко Бојовић
РЕКОНСТРУКЦИОНА ХИРУРГИЈА ИДИОПАТСКЕ
ХИПЕРТРОФИЧНЕ СУБАОРТНЕ СТЕНОЗЕ СА ДИНАМСКОМ
ОПСТРУКЦИЈОМ ИЗЛАЗНОГ ТРАКТА ЛЕВЕ КОМОРЕ И
ПОСЛЕДИЧНОМ ТЕШКОМ МИТРАЛНОМ
ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ 254
- Рајко Николић, Жарко Пузигаћа, Александра Младеновић
ЛЕЈОМИОМИ У ТРУДНОЋИ:
УЛТРАСОНОГРАФСКА МИМИКРИЈА 258

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Зорица Милошевић, Ненад Спасић
МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦИЈА ДОЈКИ – ДОМЕТИ И
ПЕРСПЕКТИВЕ КЛИНИЧКЕ ПРИМЕНЕ 260
- Дијана Б. Јовановић
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ОДРЕЂИВАЊА
СЕРУМ-АМИЛОИДА А 267
- Нада Куљић-Капулица
ВАРИОЛА – ПРОШЛОСТ ИЛИ НЕ? 272

ИСТОРИЈСКА ПЕРСПЕКТИВА: УМЕТНОСТ И МЕДИЦИНА

- Александар Лешић, Марко Бумбаширевић
ЈОВАН ЈОВАНОВИЋ ЗМАЈ, ПЕСНИК И ЛЕКАР,
СТО ГОДИНА НАКОН СМРТИ 277
- Рајко Игић
СТОГОДИШЊИЦА РОЂЕЊА ПЕСНИКА
ПАБЛА НЕРУДЕ 281

ПРИКАЗИ КЊИГА

- ПРИКАЗ ЗБОРНИКА ПРИЛОГА
ДР ЂОРЂА ЈОАННОВИЋА 282
- ПРИКАЗ УЏБЕНИКА „СПЕЦИЈАЛНА ОРТОПЕДИЈА” 284

IN MEMORIAM

- АКАДЕМИК ИВАН СПУЖИЋ (1928-2003) 285

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.

ЈУЛ-АВГУСТ 2004.

СВЕСКА 7-8

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

ejusdem societatis sodali secretario

Professore Dre VLADAN OJONJEVIĆ.

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 Илле,
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

ИНТЕРНАЦИОНАЛНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Бернард Мајш, Немачка

Рајко Игић, САД

Веселин Митровић, Немачка

Власник и издавач: Српско лекарско друштво, Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд

Председник: проф. др Зоран Иванковић

Председник Издавачког савета: проф. др Драгољуб Манојловић

Уредништво и администрација: 11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19, телефон 011/3245-149

Адреса електронске поште (E-mail): srparhiv@eunet.yu

Претплатна и експедиција: 11000 Београд, Џорџа Вашингтона 19, телефон 011/3246-829

Текући рачун: Српско лекарско друштво, Београд, бр. 205-8041-21

Поштански број: бр. 36

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

Штампа: Панграф, Станка Пауновића 49, 11000 Београд

УПУТСТВА САРАДНИЦИМА

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

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

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

Чланци се не хоноришу, а радови се не враћају.

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

ОПШТА УПУТСТВА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Избегавати коришћење апстракта као референце.

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

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

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Шарлота Месарош, Небојша Стојсављевић, Ирена Дујмовић, Едита Мандић, Јелена Друловић ПРОЦЕНА ДУГОТРАЈНОГ ЕФЕКТА МИТОКСАНТРОНА НА СТЕПЕН НЕУРОЛОШКОГ ОШТЕЋЕЊА КОД БОЛЕСНИКА С АКТИВНОМ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗОМ	209
Радое Стевановић, Оливера Јовичић СТАЊЕ ОРАЛНОГ ЗДРАВЉА ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАРАЛИЗЕ.	214
Суад Ђатовић, Петар Оташевић, Милутин Мирић, Александар Н. Нешковић, Зоран Поповић ИСХОД И ПРОГНОЗА ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА БОЛЕСНИКА СА ТЕШКОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ У ОДНОСУ НА ПОСТОЈАЊЕ И ТЕЖИНУ ПРИДРУЖЕНЕ АОРТНЕ РЕГУРГИТАЦИЈЕ.	219
Милош Бјеловић, Предраг Пешко, Марјан Мицев, Вера Тодоровић, Горан Трајковић, Дејан Стојаков, Предраг Сабљак УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ НОДАЛНИХ МИКРОМЕТАСТАЗА КОД БОЛЕСНИКА С АДЕНОКАРЦИНОМОМ ЖЕЛУЦА	230
Слободан Николић, Ирина Бањанин, Александар Станојевић СУБАРАХНОИДАЛНО КРВАВЉЕЊЕ ИЗ САКУЛАРНИХ АНЕУРИЗМИ КАО УЗРОК ПРИРОДНЕ СМРТИ.	236
Драгана Никић, Душица Стојановић СИНДРОМ НЕЗДРАВИХ ЗГРАДА – ПОСЛЕДИЦА САВРЕМЕНОГ НАЧИНА ЖИВОТА	240
Слађана Вуковић, Срмена Крстев, Милош Максимовић ОБОЉЕЊА ЛОКОМОТОРНОГ СИСТЕМА КОД РАДНИКА ЗАПОСЛЕНИХ У ШУМАРСТВУ	246

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Душан М. Костић, Лазар Б. Давидовић, Драго Д. Милутиновић, Радомир Б. Синђелић, Марко В. Драгаш, Момчило У. Чолић EX VIVO РЕПАРАЦИЈА АНЕУРИЗМЕ ДЕСНЕ РЕНАЛНЕ АРТЕРИЈЕ КОЈА ЈЕ УДРУЖЕНА С ОПЕРАЦИОНИМ ЛЕЧЕЊЕМ АНЕУРИЗМЕ АБДОМЕНСКЕ АОРТЕ	250
Иван Стојановић, Милан Вуковић, Војислава Нешковић, Милан Бабић, Мирољуб Златановић, Жељко Бојовић РЕКОНСТРУКЦИОНА ХИРУРГИЈА ИДИОПАТСКЕ ХИПЕРТРОФИЧНЕ СУБАОРТНЕ СТЕНОЗЕ СА ДИНАМСКОМ ОПСТРУКЦИЈОМ ИЗЛАЗНОГ ТРАКТА ЛЕВЕ КОМОРЕ И ПОСЛЕДИЧНОМ ТЕШКОМ МИТРАЛНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ	254
Рајко Николић, Жарко Пузигаћа, Александра Младеновић ЛЕЈОМИОМИ У ТРУДНОЋИ: УЛТРАСОНОГРАФСКА МИМИКРИЈА	258

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Зорица Милошевић, Ненад Спасић МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦИЈА ДОЈКИ – ДОМЕТИ И ПЕРСПЕКТИВЕ КЛИНИЧКЕ ПРИМЕНЕ	260
Дијана Б. Јовановић КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ОДРЕЂИВАЊА СЕРУМ-АМИЛОИДА А	267
Нада Куљић-Капулица ВАРИОЛА – ПРОШЛОСТ ИЛИ НЕ?	272

ИСТОРИЈСКА ПЕРСПЕКТИВА: УМЕТНОСТ И МЕДИЦИНА

Александар Лешић, Марко Бумбаширевић ЈОВАН ЈОВАНОВИЋ ЗМАЈ, ПЕСНИК И ЛЕКАР, СТО ГОДИНА НАКОН СМРТИ	277
Рајко Игић СТОГОДИШЊИЦА РОЂЕЊА ПЕСНИКА ПАБЛА НЕРУДЕ.	281

ПРИКАЗИ КЊИГА

ПРИКАЗ ЗБОРНИКА ПРИЛОГА ДР ЂОРЂА ЈОАННОВИЋА	282
ПРИКАЗ УЏБЕНИКА „СПЕЦИЈАЛНА ОРТОПЕДИЈА”	284

IN MEMORIAM

АКАДЕМИК ИВАН СПУЖИЋ (1928-2003)	285
--	-----

CONTENTS

ARTICLES

- Sarlota Mesaros, Nebojsa Stojasavljevic, Irena Dujmovic, Edita Mandic, Jelena Drulovic
THE IMPACT OF MITOXANTRONE ON NEUROLOGICAL DISABILITY IN ACTIVE
MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS. 213
- Radoje Stevanovic, Olivera Jovicic
DENTAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY 218
- Suad Catovic, Petar Otasevic, Milutin Miric, Aleksandar N. Neskovic, Zoran Popovic
THE OUTCOME AND PROGNOSIS FOLLOWING THE SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS
WITH SEVERE AORTIC STENOSIS WITH RESPECT TO THE PRESENCE AND SEVERITY OF ASSOCIATED
AORTIC REGURGITATION 229
- Milos Bjelovic, Predrag Pesko, Marjan Micev, Vera Todorovic, Goran Trajkovic, Dejan Stojakov, Predrag Sabljak
PREVALENCE AND IMPORTANCE OF NODAL MICROMETASTASIS IN PATIENTS
WITH GASTRIC ADENOCARCINOMA. 235
- Slobodan Nikolic, Irena Banjanin, Aleksandar Stanojevic
SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGE FROM BERRY ANEURYSMS AS A CAUSE OF NATURAL DEATH 239
- Dragana Nikic, Dusica Stojanovic
SICK BUILDING SYNDROME – A DISEASE OF MODERN AGE 245
- Sladjana Vukovic, Srmena Krstev, Milos Maksimovic
MUSCULOSKELETAL DISEASES IN FORESTRY WORKERS 249

CASE REPORTS

- Dusan M. Kostic, Lazar B. Davidovic, Drago D. Milutinovic, Radomir B. Sindjelic,
Marko V. Dragas, Momcilo U. Colic
EX VIVO REPAIR OF RENAL ARTERY ANEURYSM ASSOCIATED WITH SURGICAL TREATMENT
OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM. 253
- Ivan Stojanovic, Milan Vukovic, Vojislava Neskovic, Milan Babic, Miroljub Zlatanovic, Zeljko Bojovic
RECONSTRUCTIVE SURGERY OF IDIOPATHIC HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY,
SYSTOLIC ANTERIOR MOTION AND SEVERE MITRAL REGURGITATION. 257
- Rajko Nikolic, Zarko Puzigaca, Aleksandra Mladenovic
LEIOMYOMA IN PREGNANCY: ECHOSONOGRAPHIC MIMICRY 259

REVIEW ARTICLES

- Zorica Milosevic, Nenad Spasic
MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BREASTS: CLINICAL PRACTICE AND
FURTHER DEVELOPMENT. 266
- Dijana B. Jovanovic
SERUM AMYLOID A IN CLINICAL PRACTICE. 271
- Nada Kuljic-Kapulica
SMALLPOX – PAST OR NOT PAST? 276

HISTORICAL PERSPECTIVE: ART AND MEDICINE

- Aleksandar Lesic, Marko Bumbasirevic
JOVAN JOVANOVIĆ ZMAJ, POET AND PHYSICIAN, ON THE OCCASION OF ZMAJ CENTENARY 280

ПРОЦЕНА ДУГОТРАЈНОГ ЕФЕКТА МИТОКСАНТРОНА НА СТЕПЕН НЕУРОЛОШКОГ ОШТЕЋЕЊА КОД БОЛЕСНИКА С АКТИВНОМ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗОМ

Шарлота МЕСАРОШ, Небојша СТОЈСАВЉЕВИЋ, Ирена ДУЈМОВИЋ,
Едита МАНДИЋ, Јелена ДРУЛОВИЋ

Институт за неурологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Недавно се показало да митоксантрон може имати повољан терапијски ефекат код болесника с ремитентном и секундарно прогресивном формом мултипле склерозе у смислу побољшања или стабилизације функционалног стања болесника, израженог степеном Курцкеове (*Kurtzke*) Проширене скале функционалне онеспособљености (*EDSS* скор). Циљ ове студије је био праћење продуженог ефекта митоксантрона након завршеног шестомесечног терапијског протокола (20 mg митоксантрона *i. v.* и 1 g метилпреднизолонa *i. v.* једном месечно) код 35 болесника с активном ремитентном (10 болесника) и хронично прогресивном (25 болесника) мултипле склерозом. Просечна вредност *EDSS* скорa пре започињања терапије од 6,3 била је статистички значајно виша у односу на вредност после завршеног терапијског протокола, а која је била 5,5 ($p=0,0001$). Болесници су затим били клинички надгледани током периода од 20 до 46 месеци (средња вредност 30 месеци) након завршетка терапије. *EDSS* скор након периода надгледања болесника износио је 5,9 и био је и даље нижи у односу на вредност пре започињања терапије, али разлика није више била статистички значајна ($p=0,08$). Током периода надгледања код 16 болесника није дошло до промене *EDSS* скорa, док се код два болесника показало благо снижење, а код 17 повећање вредности у односу на вредности после завршетка терапијског протокола. Значајни нежељени ефекти нису регистровани. Резултати наше студије потврђују повољан терапијски ефекат митоксантрона на смањење активности мултипле склерозе, али указују на потребу измене терапијског протокола у смислу продужавања периода током којег би се ова терапија примењивала до укупне дозе од 120 mg/m² без губитка клиничког ефекта.

Кључне речи: мултипле склероза, митоксантрон, *EDSS* скор, активност болести.

УВОД

Митоксантрон је антрацендионски антинеопластични агенс који је снажан инхибитор синтезе дезоксирибонуклеинске и рибонуклеинске киселине [1, 2]. Неколико *in vivo* и *in vitro* студија су показале да митоксантрон испољава имуномодулациони ефекат супресијом хуморалног имунитета, као и смањењем броја Т-лимфоцита, пре свега Т-помажућих ћелија [3, 4]. Осим тога, показало се да митоксантрон може спречити и развој акутног експерименталног алергијског енцефаломијелитиса (ЕАЕ), анималног модела мултипле склерозе [5, 6] али и да може спречити или одложити погоршање у моделу хроничног ЕАЕ [7].

До сада је спроведено неколико плацебо-контролисаних, двоструко слепих истраживања о ефектима митоксантрона на активност болести код болесника с активном ремитентном и секундарно прогресивном формом мултипле склерозе, у којима је показано да митоксантрон значајно смањује број напада болести, степен неуролошког оштећења, који се мери Курцкеовом (*Kurtzke*) скалом Проширене функционалне онеспособљености (*EDSS* скор) [8], и активност болести, која је праћена испитивањем помоћу магнетне резонанције мозга [9-11].

Према протоколу који је коришћен у француско-енглеској мултицентричној студији [12], спровели смо истраживање о ефекту митоксантрона код наших болесника са врло активном формом мултипле склерозе [12].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био праћење продуженог ефекта митоксантрона после његове шестомесечне примене у лечењу.

МЕТОД РАДА

У студију је укључено 35 болесника са мултипле склерозом, која је клинички доказана према критеријумима Позера (*Poser*) и сарадника [13], који су болнички лечени у Институту за неурологију Клиничког центра Србије од марта 1996. до августа 2000. године. Степен неуролошког оштећења је одређиван употребом *EDSS* скорa пре започињања лечења, по завршетку шестомесечног терапијског протокола, а затим је праћен сваких шест месеци до августа 2000. године. У студију су укључени болесници с активним обликом болести према следећим критеријумима: а) најмање две егзацербације болести у последње две године за ремитентни облик болести, и б) пораст *EDSS* скорa за најмање 1,0 степени на *EDSS* скали током шест месеци за прогресивни облик болести. Ни код једног болесника није примењивана имunosупресивна терапија шест месеци пре укључивања у студију. Клиничке одлике и демографски подаци болесника приказани су у табели 1.

Терапијски протокол је примењиван на следећи начин: болесници су једном месечно добијали 20 mg митоксантрона у интравенској инфузији 0,9-процен-

ТАБЕЛА 1. Клиничке одлике и демографски подаци болесника са мултипле склерозом.
TABLE 1. Clinical and demographic characteristics of patients with multiple sclerosis.

Број Number	35
Однос полова (мушки/женски) Sex ratio (male/female)	17/18
Просечна дужина трајања болести (године), (интервал) Mean disease duration (years), (range)	8.3 (2-18)
Просечни EDSS скор на почетку болести (интервал) Mean baseline EDSS score (range)	6.3 (2.5-8.0)
Просечна животна доб болесника (године), (интервал) Mean age (years), (range)	37 (22-61)
Ток болести (број) Disease course (number)	Ремитентан (Relapsing Remitting) 10 Примарно прогресиван (Primary Progressive) 4 Секундарно прогресиван (Secondary Progressive) 21

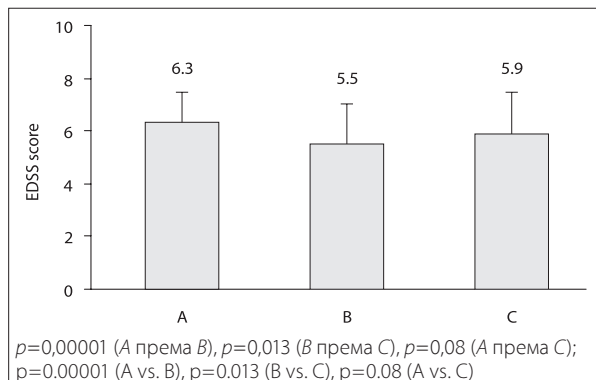
тног раствора натријум-хлорида, а сутрадан 1000 mg метилпреднизолон у истој интравенској инфузији. Ова терапија је примењивана током шест месеци. Код свих болесника су пре почињања лечења обављена следећа допунска испитивања: лабораторијске анализе крви (комплетна крвна слика, стандардне биохемијске анализе са хепатограмом), преглед мокраће, уринокултура, интернистички и кардиолошки преглед, електрокардиографија (ЕКГ) и ултразвучни преглед срца. Након тога једном месечно су пре примене терапије поново обављани: анализе комплетне крвне слике, стандардне биохемијске анализе са хепатограмом, преглед мокраће и уринокултуре, кардиолошки преглед и ЕКГ. По завршетку шестомесечног терапијског протокола рађен је контролни кардиолошки преглед, ЕКГ и ехокардиографски преглед срца. Женама је саветована употреба контрацептивних средстава током примене митоксантрона.

По завршетку лечења код болесника је неуролошко стање праћено у временском интервалу од 20 до 46 месеци (просечно 30 месеци).

За статистичку обраду податка коришћен је Студентов *t*-тест.

РЕЗУЛТАТИ

Просечна вредност EDSS скорa непосредно по завршетку терапијског протокола била је значајно ни-

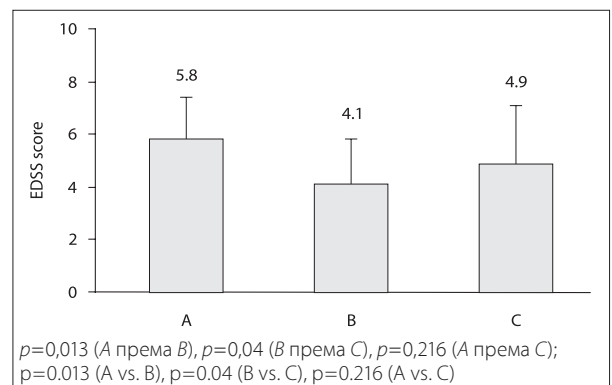


ГРАФИКОН 1. Просечна вредности EDSS скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (просек 30 месеци) након лечења (C) свих болесника са мултипле склерозом.

GRAPH 1. Mean EDSS score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean: 30 months) after the treatment (C) in the total group of multiple sclerosis patients.

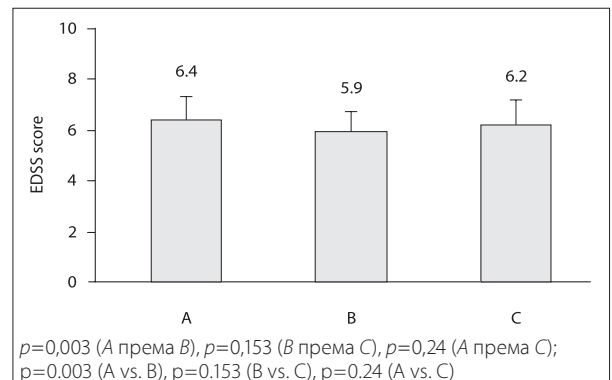
жа у односу на просечну вредност пре почетка лечења ($p=0,00001$). Међутим, након периода праћења показан је његов пораст у односу на вредност после примене терапије ($p=0,013$), али је та вредност била нижа у односу на вредност пре почетка лечења (Графикон 1).

У групи болесника са ремитентном (RR) (Графикон 2) и секундарно прогресивном мултипле склерозом (SPMS) (Графикон 3) добијени су слични налази.



ГРАФИКОН 2. Просечна вредности EDSS скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (просек 30 месеци) после лечења (C) болесника са ремитентним обликом мултипле склерозе.

GRAPH 2. Mean EDSS score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean: 30 months) after the treatment (C) in the total group of multiple sclerosis patients.



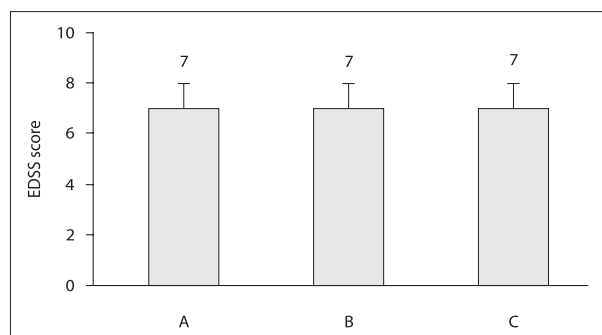
ГРАФИКОН 3. Просечна вредности EDSS скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (просек 30 месеци) након лечења (C) болесника са секундарно прогресивном мултипле склерозом.

GRAPH 3. Mean EDSS score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean: 30 months) after the treatment (C) in secondary progressive multiple sclerosis patients.

Међутим, разлика између вредности *EDSS* скорa после примене терапије и после периода праћења није била статистички значајна. Код болесника са примарно прогресивним обликом мултипле склерозе (*PPMS*) све три вредности *EDSS* скорa су биле идентичне (Графикон 4).

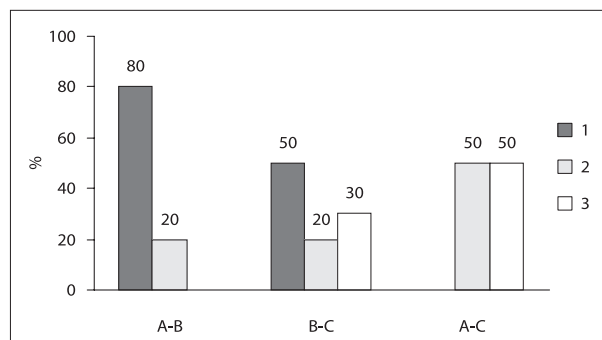
Током терапијског протокола код 80% болесника са ремитентним обликом болести показало се побољшање неуролошког налаза, док се код 50% болесника то побољшање одржавало током периода надгледања (Графикон 5). Код 57% болесника са секундарно прогресивном мултипле склерозом побољшало се здравствено стање непосредно након завршеног терапијског протокола, али је након периода праћења констатовано да је код само 5% болесника побољшан неуролошки налаз, док се код 52% болесника стање погоршало у односу на вредност *EDSS* скорa пре почетка терапије (Графикон 6).

Нежељени ефекти митоксантрона су били углавном благи и пролазни и ни у једном случају нису захтевали прекид терапије. Најчешћи клинички нежељени ефекти били су: мучнина (15 болесника), малаксалост (3), повраћање (2), бол у стомаку (1), стенокардија са нормалним налазом на ЕКГ регистровано током бола (1), аменореја (1), алопеција (1). Од ла-



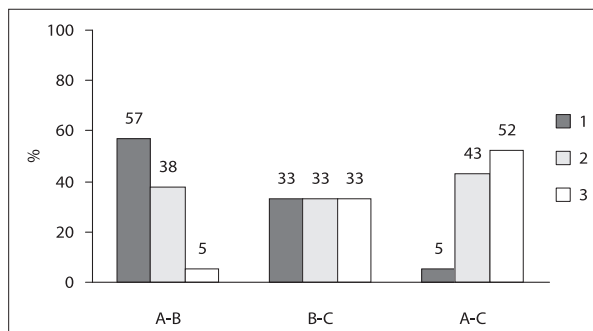
ГРАФИКОН 4. Просечна вредности *EDSS* скорa пре (A) и после терапијског протокола митоксантроном (B) и периода праћења (C) болесника са примарно прогресивном мултипле склерозом.

GRAPH 4. Mean *EDSS* score values before (A), after completion of mitoxantrone treatment (B), and follow-up period (mean, 30 months) after the treatment (C) in patients with primary progressive multiple sclerosis.



ГРАФИКОН 5. Проценат болесника са ремитентном мултипле склерозом код којих се побољшало стање (1), код којих је стање било стабилно (2) и код којих се стање погоршало (3) током терапијског протокола митоксантроном (A-B) и после периода праћења (B-C и A-C).

GRAPH 5. Proportion of the improved (1), stable (2) and worsened (3) patients with relapsing-remitting multiple sclerosis during mitoxantrone treatment (A-B) and follow-up period (B-C and A-C).



ГРАФИКОН 6. Проценат болесника са секундарно прогресивном мултипле склерозом код којих се стање побољшало (1), код којих је стање било стабилно (2) и код којих се стање погоршало (3) током терапијског протокола митоксантроном (A-B) и после периода праћења (B-C и A-C).

GRAPH 6. Proportion of the improved (1), stable (2) and worsened (3) patients with secondary progressive multiple sclerosis during mitoxantrone treatment (A-B) and follow-up period (B-C and A-C).

бораторијских нежељених ефеката регистровани су: блага леукопенија (пет болесника), уринска инфекција (4), благ пораст трансаминаза (1), блага тромбозитопенија (1), мегалобластна анемија (1), хипохромна анемија (1). Кардиотоксичност није регистрована.

ДИСКУСИЈА

Резултати наше студије потврђују повољан терапијски ефекат митоксантрона у побољшању функционалног стања болесника са ремитентним и секундарно прогресивним обликом мултипле склерозе, односно стабилизације стања код болесника са примарно прогресивним обликом болести, израженог вредностима *EDSS* скале, током шестомесечне примене терапије митоксантроном и метилпреднизолоном [14]. Током периода надгледања после завршеног лечења, који је у нашој студији био 20-46 месеци, повољан терапијски ефекат се одржао код болесника с ремитентном и секундарно прогресивном болести, али без одржавања статистичке значајности. Наиме, вредност *EDSS* скорa у групи болесника с ремитентним и секундарно прогресивним обликом болести показала је лагано повећање после завршеног терапијског протокола, приближавајући се вредности *EDSS* скорa пре почетка примене митоксантрона, док је у групи болесника са примарно прогресивним обликом болести вредност била све време непромењена у односу на ону пре почетка лечења.

Резултати наше студије потврђују неопходност измене терапијског протокола митоксантроном који би омогућио продужену примену лека (до укупне дозе од 140 mg/m²) са циљем продужавања периода стабилизације болести. У том смислу већ су предложене другачије терапијске схеме давања овог лека [15], које су усвојене и на Институту за неурологију Клиничког центра Србије, те се од 2001. године митоксантрон примењује на следећи начин: прва доза је 20 mg i. v., а затим 10-20 mg i. v. на три месеца, без истовременог давања метилпреднизолонa, чиме се шестомесечни терапијски протокол значајно продужава.

Због структурне сличности са другим антрациклинима, митоксантрон може имати потенцијално

кардиотоксично дејство које се може испољити у виду смањења ударне фракције леве коморе срца или конгестивне инсуфицијенције рада срца [16, 17]. Ова токсичност је реверзибилна и дозно-зависна, међутим, кумулативне дозе митоксантрона које се користе у лечењу мултипле склерозе (140 mg/m^2) су се показале као релативно безбедне, како у нашој, тако и у осталим студијама [11, 12, 18].

Узимајући у обзир појединачне случајеве конгестивне инсуфицијенције рада срца и смањења ударне фракције срца испод 50% [19], препоручено је да митоксантрон не треба давати у дозама које су веће од препоручене, као и да ехокардиографију треба обавити пре почетка лечења као и пре сваке следеће дозе, када кумулативна доза пређе вредност од 100 mg/m^2 . Друга, веома ретка, али озбиљна компликација лечења митоксантроном је акутна леукемија изазвана применом лека, која је до сада описана у само два случаја и која се развила након завршетка терапијског протокола [20, 21]. Осим тога треба нагласити и могући развој уринске сепсе уколико постоји уринска инфекција, која је веома честа у овој болести због поремећаја функције сфинктера. Због наведених озбиљних, али ретких нежељених ефеката, препорука је да се болесник упозна с њима пре престанка на овај протокол лечења.

ЗАКЉУЧАК

Митоксантрон је лек који је ефикасан у смањењу активности болести и успоравању прогресије мултипле склерозе код болесника с активним ремитентним и секундарно прогресивним обликом болести. Сходно ефектима постигнутим код наших болесника са примарно прогресивном мултипле склерозом, а имајући у виду начин остваривања повољног ефекта митоксантрона пре свега утицајем на запаљенски процес у мултипле склерози [6, 7] – који је, како је опште прихваћено, у овом облику болести мање изражен – сматрамо да за сада нема елемената за препоруку примене митоксантрона у примарно прогресивној мултипле склерози. Актуелно важећа препорука је да овај лек треба примењивати у дози од 10 или 20 mg једном у три месеца до укупне кумулативне дозе од 120 mg/m^2 , чиме се значајно продужава период лачења овим леком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Faulds D, Balfour JA, Chrisp P, et al. Mitoxantrone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the chemotherapy of cancer. *Drugs* 1991; 41:400-99.

2. Rosenberg LS, Carvlin MJ, Krugh TR. The antitumor agent mitoxantrone binds cooperatively to DNA: evidence for heterogeneity in DNA conformation. *Biochemistry* 1986; 25:1002-8.
3. Fidler JM, Dejoy SQ, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986; 137:727-32.
4. Fidler JM, Dejoy SQ, Smith FR, Gibbons JJ. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. II. Non specific adherent suppressor cells derived from mitoxantrone-treated mice. *J Immunol* 1986; 136:2747-54.
5. Ridge SC, Sloboda AE, Reynolds RA, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol* 1985; 35:35-42.
6. Levine S, Saltzman A. Regional suppression, therapy after onset and prevention of relapses in experimental allergic encephalomyelitis by mitoxantrone. *J Neuroimmunol* 1986; 13:175-81.
7. Lublin FD, Lavasa M, Viti C, et al. Suppression of acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis with mitoxantrone. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 45:122-8.
8. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1442-52.
9. Noseworthy JH, Hopkin MB, Vandervoort MK, et al. An open-trial evaluation of mitoxantrone in the treatment of progressive MS. *Neurology* 1993; 43:1401-6.
10. Kappos L, Gold R, Kunstler E, et al. Mitoxantrone (MX) in the treatment of rapidly progressive multiple sclerosis: a pilot study with serial gadolinium (GD)-enhanced MRI. *Neurology* 1990; 40(Suppl 1):261.
11. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244:153-9.
12. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:112-8.
13. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-31.
14. Mesaroš Š, Drulović J, Stojasavljević N, Mandić E, Lević Z. Mitoxantrone u terapiji multiple skleroze. *Klinička i eksperimentalna neurologija* 1998; 6:320-4.
15. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomised, observer-blind European phase III multicentric study – MRI results. *Mult Scler* 1998; 4:380.
16. Benjamin R, Chawla SP, Ewer MS, et al. Evaluation of mitoxantrone cardiac toxicity by nuclearangiography and endomyocardial biopsy: an update. *Invest New Drugs* 1985; 3:117-21.
17. Villani F, Galinberti M, Crippa F. Evaluation of ventricular function by echocardiography and radionuclide angiography in patients treated with mitoxantrone. *Drugs Exptl Clin Res* 1989; 15:501-6.
18. De Castro S, Domenico C, Millefiorini E, et al. Noninvasive assessment of mitoxantrone cardiotoxicity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:627-32.
19. Ghalib RG, Edan G, Laurent BS, et al. Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002; 59:909-13.
20. Brassat D, Recher C, Wauban E, et al. Therapy-related acute myeloblastic leukemia after mitoxantrone treatment in a patient with MS. *Neurology* 2002; 59:954-5.
21. Vicari AM, Cicieri F, Folli F, et al. Acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone as single agent for the treatment of multiple sclerosis. *Leukemia* 1998; 12:441-2.

THE IMPACT OF MITOXANTRONE ON NEUROLOGICAL DISABILITY IN ACTIVE MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Sarlota MESAROS, Nebojsa STOJSAVLJEVIC, Irena DUJMOVIC, Edita MANDIC, Jelena DRULOVIC
Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Several in vivo and in vitro studies showed that mitoxantrone (MTX), a novel anthracendione antineoplastic agent, had an immunomodulatory effect that suppressed humoral immunity, reduced T-cell numbers, lessened helper activity, enhanced suppressor function and had some positive effect on acute and chronic experimental allergic encephalomyelitis in rats. Up to now, several trials of therapy with MTX have been performed in patients with multiple sclerosis (MS). MTX has been recently shown to reduce disease activity, as expressed by reducing relapse rate and decreasing new, active MRI lesions, in a selected group of patients with active relapsing-remitting (RR) MS. Furthermore, more recently, it has been demonstrated that MTX reduce neurological disability in secondary progressive MS. We designed the open-label clinical trial involving 35 MS patients with active disease in order to evaluate the long-term clinical effects of 6-months MTX treatment during a follow-up period of 20-46 months (mean, 30 months).

The study comprised 35 patients, who met the Poser criteria for clinically definite MS. All patients were clinically treated at the Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, during the period from March 1996 to August 2000. The neurological disability state was evaluated at the entry, every month until completion of the therapy and every six months until August 2000, by means of Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) score. All patients had active MS. The criteria for disease activity were: 1) at least 2 relapses within the previous 2 years, or 2) progression of at least 1.0 point on EDSS scale during the same period. The included patients did not receive immunosuppressive therapy six months prior to the entry. The patients were assigned to receive MTX 20 mg intravenously (iv)

per month and methylprednisolone 1g iv per month, over six months. The clinical characteristics and demographic data of patients included in the study were shown in table 1. The parameters monitored during the trial were shown in table 2.

Clinical assessment showed a significant improvement of the final mean EDSS score after 6 months of the therapy as compared to the value at entry in the total MS group ($p=0.00001$). Although EDSS value showed an increasing tendency during the follow-up period (20-46 months), the mean EDSS value was still significantly lower at the end of the follow-up comparing to the value at entry ($p=0.013$) (Figure 1). Overall, MTX was well tolerated and only minor side effects occurred. Cardiotoxicity was not registered.

Our findings further support the notion that mitoxantrone reduces neurological disability in active relapsing and secondary progressive multiple sclerosis patients. However, follow-up suggests that this effect slowly subsides after discontinuation of therapy, implying the need for prolongation of such treatment (up to 120 mg/m²) for a period as long as possible.

Key words: multiple sclerosis, mitoxantrone, EDSS score, disease activity.

Šarlota MESAROS
Institut za neurologiju
Klinički centar Srbije
Dr Subotića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 4122
Faks: 011 2684 577
E-mail: sharlota@eunet.yu

СТАЊЕ ОРАЛНОГ ЗДРАВЉА КОД ДЕЦЕ ОБОЛЕЛЕ ОД ЦЕРЕБРАЛНЕ ПАРАЛИЗЕ

Радоје СТЕВАНОВИЋ, Оливера ЈОВИЧИЋ

Клиника за децу и превентивну стоматологију, Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Церебрална парализа је један од најчешћих физичких хендикепа код деце, са учесталошћу од 1,5 до 3 случаја на 1.000 живорођене деце. Поред осталог, велике сметње овој деци могу причињавати и болести уста и зуба. Циљ рада је био да се утврди стање оралног здравља деце оболеле од церебралне парализе и предложи одговарајуће мере заштите. Прегледано је 116 дечака и девојчица који су оболели од церебралне парализе узраста од три године до 18 година, док су контролну групу чинила здрава деца. У узрасту од 7 до 10 година ниједно дете није имало здрав пародонцијум, за разлику од 66,3% здраве деце. Деца оболела од церебралне парализе узраста од 11 до 14 година имала су значајно више несанираног каријеса а мање пломбираних зуба (18,7%) у односу на здраву децу (55,0%). Код деце узраста од 15 до 18 година било је статистички значајно више извађених зуба (10,6%) него код здраве деце (4,1%), али и чешће ортодонске аномалије (70,6%) у односу на децу контролне групе (46,9%). Добијени резултати упућују на неопходност посебне и циљане стоматолошке заштите деце која су оболела од церебралне парализе.

Кључне речи: церебрална парализа, орално здравље.

УВОД

Церебрална парализа (ЦП) представља један од најчешћих физичких хендикепа код деце. Учесталост се креће од 1,5 до 3 случаја на 1.000 живорођене деце [1, 2]. Сматра се да у Србији годишње од церебралне парализе оболи око 600 деце [3].

Деца оболела од ЦП су често ментално ретардирана (60%), имају поремећај говора (70%), вида (25%), слуха (5%), епилепсију (30-50%), контрактуре зглобова и слично [4].

Стоматолошки рад са оваквим болесницима је изузетно тежак с обзиром на честе спазме мимичних мишића, невољне и некоординисане покрете и др. Посебне тешкоће настају ако су присутне и епилепсија и ментална ретардација [5]. Код деце оболеле од ЦП смањене су могућности за превенцију обољења уста и зуба због отежаног жвакања и гутања и тешкоћа у одржавању оралне хигијене [6]. Неки аутори наводе да таква деца имају већу преваленцију каријеса у односу на здраве особе [7, 8], а да су пародонтална обољења веома изражена услед неодржавања оралне хигијене [9]. Међутим, има аутора који су установили да је распрострањеност каријеса слична код деце оболеле од ЦП и здраве деце [10], док има и оних који наводе да деца оболела од ЦП, посебно деца са тешким моторним и менталним хендикепом, узраста 14-15 година имају мање каријеса у односу на њихове здраве вршњаке [11].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврде стање оралног здравља и динамика обољења уста и зуба код деце оболеле од церебралне парализе узраста од три године до 18 година. На основу стања наше националне оралне патологије ове деце са посебним потребама и поређењем са здравом децом, могу се оценити квалитет

стоматолошке здравствене заштите оболеле деце и предложити мере за систематску превентивну и терапијску заштиту зуба.

МЕТОД РАДА

У циљу утврђивања стања оралног здравља и динамике развоја обољења уста и зуба код деце оболеле од церебралне парализе, прегледано је 116 дечака и девојчица узраста од три године до 18 година који бораве у Заводу за церебралну парализу у Београду (Табела 1). Контролна група, коју је чинило 628 деце, формирана је тако што је извршена стратификација на градске и приградске предшколске и школске установе, а затим су деца одабирани методом случајног избора. Узорак здраве деце је био знатно већи, како би се добили што поузданији подаци о оралном здрављу које се компаративно посматра у односу на децу оболелу од ЦП (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Број испитиване деце по групама и узрасту.
TABLE 1. Number of the examined children (groups and age).

Узраст (године) Age (years)	Деца са церебралном парализом Children with cerebral palsy	Здрава деца Healthy children
3-6	21	123
7-10	22	235
11-14	39	256
15-18	34	62
Укупно Total	116	682

Каријесни статус је регистрован помоћу КЕП индекса (Клајн и Палмер, 1938), где К означава каријесан зуб, Е – екстрахиран зуб, а П – пломбиран зуб. За одређивање стања оралне хигијене коришћен је Индекс меких и чврстих наслага по Грин-Вермилиону

(Greene-Vermillion), којим се утврђују присуство и распрострањеност меких наслага („дебрис индекс“) и чврстих наслага („калкулус индекс“). Распрострањеност обољења пародонцијума утврђивана је помоћу CPITN индекса (Community Periodontal Index of Treatment Needs). Присуство или одсуство ортодонтских аномалија утврђивано је инспекцијом тако што су дијагностиковане неправилности загрижаја (прогени, дистални, дубоки, отворени, укрштени), неправилности групе зуба (протрузија, ретрузија, тескоба, обрнути преклоп секутића), као и појединих зуба (малпозиција и сл.).

У статистичкој обради података коришћени су дескриптивни статистички параметри. За ниво анализираних обележја израчунати су: аритметичка средина ($\bar{X}$) са мерама дисперзије (стандардном девијацијом – SD и стандардном грешком – SE), медијана, мод и распореди релативних фреквенција. За тестирање статистичке значајности и проверу хипотеза коришћени су: Студентов t -тест, Ман-Витнијев (Mann-Whitney) тест, Пирсонов (Pearson) χ^2 тест, Краскал-Волисов (Kruskal-Wallis) тест и једнофакторска анализа варијансе. После анализе варијансе разлике између група утврђиване су мултиплим LSD тестом.

РЕЗУЛТАТИ

Испитивање стања зуба је показало да су деца оболела од церебралне парализе узраста од три године до шест година имала значајно више екстрахираних млечних зуба (15,2%) у односу на здраву децу (5,1%). Супротно овоме, заступљеност пломбираних зуба била је статистички значајно мања код оболеле деце (10,2%) него код здраве (17,1%) ($p < 0,001$) (Табела 2).

Оболела деца узраста од седам до десет година имала су статистички значајно више несанираног каријеса (80,6%) у односу на здраву децу (60,1%), а значајно мање пломбираних зуба (5,5%) него њихови здрави вршњаци (22,0%) ($p < 0,001$) (Табела 2).

Испитивање стања сталних зуба код деце узраста од седам до десет година показало је да деца оболела од ЦП имају значајно више несанираног каријеса (75,0%) у односу на здраву децу (49,2%), као и значајно више екстрахираних зуба (6,8%) него њихови здрави вршњаци (0,0%). Такође, група здраве деце имала је статистички значајно више пломбираних зуба (50,9%) у односу на децу оболелу од ЦП (18,2%) ($p < 0,001$) (Табела 3).

Оболела деца узраста 11-14 година имала су значајно већи проценат несанираног каријеса (73,1%) од здраве деце (39,3%), а статистички значајно нижи проценат пломбираних зуба (18,7%) него здрава деца (55,0%) ($p < 0,001$) (Табела 3).

Најзад, код деце узраста 15-18 година забележене су високоснајне разлике између деце оболеле од ЦП и здраве деце. Оболела деца имала су статистички значајно више несанираног каријеса (70,4%) у односу на здраву (31,4%), као и више екстрахираних зуба (10,6%) од здраве деце (4,1%), али зато статистички значајно мање пломбираних зуба (19,1%) него њихови здрави вршњаци (64,5%) ($p < 0,001$) (Табела 3).

Испитивање стања оралне хигијене код деце узраста од седам до десет година показало је да је међу децом оболелом од ЦП било највише испитаника са лошом оралном хигијеном (60,9%), знатно мање са средњом (39,1%), а није било ниједног испитаника са добром оралном хигијеном. Међу здравом децом је било највише испитаника са средњом оралном хигијеном (71,0%), знатно мање са лошом (16,4%) и најмање са добром оралном хигијеном (12,6%). Иако је стање оралне хигијене незадовољавајуће и код здраве деце, оно је код деце оболеле од ЦП статистички значајно лошије: ниједан испитаника са добром оралном хигијеном ($p < 0,001$).

Средња вредност дебрис индекса била је значајно виша код оболеле деце (2,37) него код здраве (1,60) ($p < 0,001$). Такође су и вредности калкулус индекса биле статистички значајно више код деце оболеле од ЦП (0,136) у односу на здраву децу (0,012) ($p < 0,01$).

ТАБЕЛА 2. Структура КЕП млечних зуба деце оболеле од церебралне парализе и здраве деце узраста 3-6 и 7-10 година.

TABLE 2. DMFT structure of primary teeth of children with cerebral palsy and healthy children (age: 3-6; 7-10 years).

Млечни зуби Primary teeth	К% D%	Е% M%	П% F%	К% D%	Е% M%	П% F%
Деца са церебралном парализом Children with cerebral palsy	74.6	15.2	10.2	80.6	13.9	5.5
Здрава деца Healthy children	77.8	5.1	17.1	60.1	17.9	22.0
Узраст (година) Age (years)	3-6			7-10		

ТАБЕЛА 3. Структура КЕП сталних зуба деце оболеле од церебралне парализе и здраве деце узраста 7-10, 11-14 и 15-18 година.

TABLE 3. DMFT structure of permanent teeth of children with CP and healthy children (age: 7-10, 11-14, 15-18 years).

Стални зуби Permanent teeth	К% D%	Е% M%	П% F%	К% D%	Е% M%	П% F%	К% D%	Е% M%	П% F%
Деца са церебралном парализом Children with cerebral palsy	75.0	6.8	18.2	73.1	8.1	18.7	70.4	10.6	19.1
Здрава деца Healthy children	49.2	0.0	59.9	39.3	6.3	55.0	31.4	4.1	64.5
Узраст (година) Age (years)	7-10			11-14			15-18		

У узрасту од 11 до 14 година, међу децом оболелом од ЦП било је статистички значајно више испитаника са лошом оралном хигијеном (63,2%) у односу на групу здраве деце (22,9%) ($p < 0,001$). И вредности дебрис индекса биле су значајно више код оболеле (2,295) него код здраве деце (1,797) ($p < 0,001$).

У узрасту од 15 до 18 година, међу децом оболелом од ЦП било је такође значајно више испитаника са лошом оралном хигијеном (76,5%) него у групи здраве деце (8,1%) ($p < 0,05$). Просечне вредности дебрис индекса биле су значајно веће код оболеле деце (2,44) у односу на њихове здраве вршњаке (1,60) ($p < 0,001$). Деца оболела од ЦП такође су имала статистички значајно више вредности калкулус индекса (0,786) у односу на здраву децу (0,140) ($p < 0,001$).

Испитивања стања пародонцијума су показала да је међу здравом децом узраста од седам до десет година било 66,3% испитаника са здравим пародонцијумом ($CPITN=0$), док међу децом оболелом од ЦП није било ниједног испитаника са здравим пародонцијумом ($p < 0,001$). Супротно овоме, запаљење гингиве са крвављењем након сондирања ($CPITN=1$) дијагностиковано је код 76,2% деце оболеле од ЦП, за разлику од здраве деце, где је овакав налаз утврђен код 27,9% болесника. Чврсте наслаге ($CPITN=2$) регистроване су код 23,8% оболеле деце, док су код здраве биле значајно ређе (5,8%).

У узрасту од 11 до 14 година, проценат испитаника са здравим пародонцијумом ($CPITN=0$) био је статистички значајно виши у групи здраве деце (47,1%) у односу на децу оболелу од ЦП (међу којом није било ниједног испитаника са здравим пародонцијумом, односно код свих се након сондирања пародонталном сондом јавило крвављење из гингиве) ($p < 0,001$). Супротно овоме, међу оболелом децом било је значајно више испитаника са пародонталним џеповима дубине 4-5 mm (23,1%), док их међу здравом децом није било ($p < 0,001$).

У узрасту од 15 до 18 година међу децом оболелом од ЦП није било ниједног испитаника са здравим пародонцијумом ($CPITN=0$), док их је међу здравом децом било 47,5% ($p < 0,001$). Проценат испитаника код којих је довољна само превенција ($CPITN=0$ и $CPITN=1$) био је значајно већи међу здравом децом (57,3%) у односу на оболелу децу (17,6%) ($p < 0,001$). Статистички значајно више испитаника којима је потребно лечење ($CPITN=2$ и $CPITN=3$) услед чврстих наслага на зубима и пародонталних џепова дубине 4-5 mm било је међу децом оболелом од ЦП (82,4%) него међу здравом (42,6%) ($p < 0,001$). Средња вредност $CPITN$ индекса је код деце оболеле од ЦП била 1,752, док је код здраве деце била значајно мања (0,308) ($p < 0,001$).

Ортодонске аномалије су у узрасту од седам до десет година утврђене код 60,9% деце оболеле од ЦП и код 53,9% здраве деце. Ове разлике нису биле статистички значајне ($p > 0,05$).

У узрасту од 11 до 14 година, ортодонске аномалије имало је 71,8% деце оболеле од ЦП и 57,2% здраве деце, при чему ова разлика није била статистички значајна ($p > 0,05$).

Најзад, у узрасту 15-18 година, ортодонске аномалије су биле статистички значајно чешће код оболеле деце (70,6%) него код здраве (46,9%) ($p < 0,020$).

ДИСКУСИЈА

Истраживања у овом раду показала су да деца оболела од церебралне парализе, генерално посматрајући, имају лошије стање оралног здравља од својих здравих вршњака.

У предшколском узрасту оболела деца су имала значајно више извађених млечних зуба него здрава деца (Табела 2), а мање пломбираних, што се може објаснити њиховом слабијом сарадњом са стоматологом и стога проширеним индикацијама за екстракције зуба [6]. Стоматолошко лечење се код деце оболеле од ЦП у периоду млечне дентиције претежно састоји од екстракција зуба који изазивају сметње. За разлику од њих, здрава деца више пажње поклањају здрављу уста и зуба, боље сарађују са стоматологом и због тога имају више пломбираних а мање извађених зуба. У погледу стања сталних зуба, деца оболела од ЦП свих узраста су имала статистички значајно више несанираног каријеса од деце контролне групе (Табела 3).

Проценат пломбираних зуба се код деце оболеле од ЦП повећавао с узрастом, међутим, она су у свим узрастима имала статистички значајно мање пломбираних сталних зуба него здрава деца (Табела 3). Проценат екстрахираних зуба се код оболеле деце такође повећавао с узрастом, тако да су у добу од 15. до 18. године она имала више него двоструко извађених сталних зуба од својих здравих вршњака, што говори о прогресивном губитку зуба код ових болесника (Табела 3).

Разлике у стању оралне хигијене и стању пародонцијума између деце оболеле од ЦП и здраве деце долазиле су с годинама све више до изражаја. Нарочито је у узрасту од 15 до 18 година међу децом оболелом од ЦП било статистички значајно више испитаника са лошом оралном хигијеном, чврстим наслагама на зубима и гингивалним џеповима у односу на здраву децу.

Иако присуство ортодонских аномалија није било статистички значајно чешће код деце оболеле од ЦП у односу на здраву децу узраста од седам до десет и од 11 до 14 година, ипак ове аномалије имају велики клинички значај код оболеле деце, јер су биле тежег степена, а и њихова корекција је много тежа него код здраве деце због недовољне сарадње са стоматологом. У узрасту 15-18 година, ортодонске аномалије су биле значајно чешће код оболеле деце него код здраве, што се може објаснити карактеристичним одступањем у развоју неуровисцерокранијума, као последица инсуфицијенције неуромускулатуре, што у фази развоја лица и вилица доводи до деформитета [12].

Недовољна брига о стању уста и зуба код деце оболеле од ЦП делом проистиче из необавештености родитеља, дефектолога, васпитача, лекара и осталог особља о томе колико је орално здравље важно за ове болеснике, с обзиром на смањене могућности одржавања оралне хигијене, слабу или немогућу сарадњу са стоматологом и могући утицај оболелих зуба на њихово физичко и психичко стање [6].

У нашој земљи је ситуација знатно неповољнија у односу на економски развијене земље, јер се код

нас вода за пиће не флуорише, те изостаје најефикаснија мера у превенцији каријеса, посебно када су у питању деца са хендикепом [13, 14]. Даљи разлог је одсуство ране и организоване сарадње лекара који лечи основно обољење и стоматолога за превенцију и дечјег стоматолога, те изостаје примарна заштита обољења уста и зуба. Треба напоменути да се у економски развијеним земљама особама које су ометене у развоју поклања велика пажња у свим областима друштвеног живота (школовању, рехабилитацији, професионалном оспособљавању, запошљавању, интеграцији у друштво итд.), али се посебна пажња посвећује и медицинској и стоматолошкој здравственој заштити, поштујући мото да и деца са хендикепом имају право на леп осмех.

У процесу хабилитације деце оболеле од ЦП учествује читав тим стручњака (неуролог, педијатар, физијатар, психолог, логопед, социјални радник, физиотерапеут, радни терапеут, ортопед, оториноларинголог, офталмолог). Овом тиму треба што пре да се придружи и стоматолог, који ће давати упутства о начину исхране, спровођењу оралне хигијене, примени флуорида и који ће на време дијагностиковати и санирати каријес, те предупредити пародонтална обољења и ортодонтске аномалије, с обзиром на тешку сарадњу ове деце са стоматологом [5] и резултате истраживања који су потврдили лоше стање оралног здравља деце оболеле од ЦП.

Породични статус са дисхармонијом односа јавља се у 28,8% породица са децом која су оболела од ЦП, што знатно отежава бригу о овој деци [15]. У односу на економски развијене земље, код нас је мали број специјализованих кадрова и установа за стоматолошку здравствену заштиту деце ометене у психофизичком развоју, тако да ова деца не могу да остваре своје пуно право на стоматолошку здравствену заштиту и очувају орално здравље као и здрава деца.

ЗАКЉУЧАК

Деца оболела од церебралне парализе, према истраживањима у овом раду, имају знатно лошије стање оралног здравља него здрава деца. У структури КЕП код њих доминира несанирани каријес, имају мањи проценат пломбираних зуба и већи проценат извађених зуба у односу на здраву децу. С узрастом, код деце оболеле од ЦП долази до прогресивног погоршања оралне хигијене и стања пародонцијума, као и губитка зуба услед каријеса. Ово је последица њихове смањене способности да примењују ме-

ре за спречавање настанка обољења уста и зуба, као и да посећују стоматолога (отежано кретање и превоз) и нормално с њим сарађују.

У будућности треба настојати да се обавештавањем свих људи који раде са децом оболелом од ЦП обезбеде услови за рани контакт са стоматологом, што једино може омогућити да се сачува здравље уста и зуба оболеле деце. Неопходно је формирати и издвојену стоматолошку службу и едуковати кадар (путем семинара и специјализација), односно отворити стоматолошке амбуланте које ће се искључиво бавити децом ометеном у психофизичком развоју, посебно децом оболелом од церебралне парализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jović N. Epilepsija i dečja cerebralna oduzetost. Cerebralna paraliza: razmere problema, pridruženi poremećaji. Zbornik radova, Beograd, 1998; 159-66.
2. Vranješević D. Dečja cerebralna paraliza: razmere problema, pridruženi poremećaji. Zbornik radova, Beograd, 1998; 83-90.
3. Čobeljić G. Paralićka dislokacija kuka kod cerebralne paralize. Zadužbina Andrejević, Beograd, 1997.
4. Rosenstein S. Dentistry in cerebral palsy and related handicapping conditions. Thomas C, Springfield, 1978.
5. Nikodijević-Latinović A. Kraniofacijalna morfologija dece obolele od cerebralne paralize. Doktorska disertacija. Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2002.
6. Jovičić O. Karakteristike oralne patologije dece ometene u psihofizičkom razvoju. Magistarski rad. Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, 2001.
7. Miller JB, Taylor PP. A survey of the oral health of a group of orthopedically handicapped children. ASDC J Dent Child 1970; 37:59-71.
8. Parkin SF, Hargreaves JA, Weyman J. Children's dentistry in general practice. Br Dent J 1970; 129:515-8.
9. Troutman K, Full C, Bystrom E. Developmental disabilities: considerations in dental management. In: Stewart R, et al. Pediatric dentistry-scientific foundations and clinical practice. The CV Mosby Co., St. Louis, Toronto, London, 1982.
10. Pope J, Curzon M. Dental status of cerebral palsied children. Pediatric Dentistry 1991; 13:156-62.
11. Nielsen LA. Caries among children with cerebral palsy: relation to CP-diagnosis, mental and motor handicap. ASDC J Dent Child 1990; 57:267-73.
12. Petrović-Kovačević S. Morfološke odlike lobanje i lica dece obolele od cerebralne paralize. Magistarski rad. Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu, 1982.
13. Gajić M. Fluoridi u preventivnoj stomatologiji. Nauka, Beograd, 2002; 57-67.
14. Jovičić O, Gajić M, Stevanović R. Preventivna stomatološka zaštita hendikepirane dece. Stom Glas 2000; 47(Suppl 1):52-4.
15. Seratlić D, Petrović C. Socijalni problemi ometenih cerebralnom paralizom i njihovih porodica. Cerebralna paraliza: razmere problema, pridruženi poremećaji. Zbornik radova, Beograd, 1998; 213-7.

DENTAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Radoje STEVANOVIĆ, Olivera JOVICIC

Clinic for Children and Preventive Dentistry, Faculty of Stomatology, Belgrade

ABSTRACT

Cerebral palsy is one of the commonest children's physical handicaps with frequency of 1.5-3/1000. Beside many other disturbances, these children may have serious disorders caused by dental diseases. Concerning this fact, the objective of our study was to examine children with cerebral palsy in our country and determine condition of dental health and suggest adequate protective measures. A total of 116 children, 3-18 years old, with cerebral palsy were examined and the results were compared to the control group of healthy children of the same age. Among healthy children, 7-10 years old, 66.3% had healthy parodontium, while none of children with cerebral palsy had healthy parodontium. Children, 11-14 years old with cerebral palsy had higher percentage of untreated caries, but lower percentage of filled teeth (18.7%) compared to healthy children

(55.0%). Children, 15-18 years old with cerebral palsy had significantly higher percentage of extracted teeth (10.6%) than healthy children (4.1%) and more often orthodontic anomalies (70.6%), compared to healthy children (46.9%). Results of these study indicate that children with cerebral palsy need special and planned dental care.

Key words: cerebral palsy, oral health.

Radoje STEVANOVIĆ
Klinika za dečju i preventivnu stomatologiju
Stomatološki fakultet
Dr Subotića 11, 11000 Beograd
Tel: 011 684 581

* Рукопис је достављен Уредништву 29. 3. 2004. године.

ИСХОД И ПРОГНОЗА ХИРУРШКОГ ЛЕЧЕЊА БОЛЕСНИКА СА ТЕШКОМ АОРТНОМ СТЕНОЗОМ У ОДНОСУ НА ПОСТОЈАЊЕ И ТЕЖИНУ ПРИДРУЖЕНЕ АОРТНЕ РЕГУРГИТАЦИЈЕ

Суад БАТОВИЋ¹, Петар ОТАШЕВИЋ², Милутин МИРИЋ²,
Александар Н. НЕШКОВИЋ², Зоран ПОПОВИЋ²

1. Општа болница, Здравствени центар, Нови Пазар;
2. Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Утицај придружене аортне регургитације (АР) на исход замене аортне валвуле због изоловане аортне мане са значајном стенозом (АС) још није потпуно јасан. У циљу процене тог утицаја праћено је стање 122 болесника са симптомима болести. Болесници су подељени у две групе: група АС – без аортне регургитације или са благом регургитацијом (1+) и група АС+АР – са значајном аортном регургитацијом (2+, 3+, 4+). Годину дана после операције уз преглед је урађен и шестоминутни тест ходања, а NYHA класа је процењена поново након 18 месеци. Болесници групе АС били су значајно старији, док су болесници групе АС+АР имали значајно већи индекс масе и теледијастолни волумен леве коморе. Вредности за преоперациону NYHA класу, ејекциону фракцију, средњи градијент притиска, тип и величину имплантиране протезе и истовремену реваскуларизацију миокарда нису се разликовале међу групама испитаника. Годину дана после операције у просечној NYHA класи и учесталости NYHA класе III/IV међу групама није било разлике. Дистанца мања од 300 метара на тесту ходања постигнута је знатно чешће у групи АС+АР (64%) него у групи АС (36%) ($p=0,044$). Осамнаест месеци након операције NYHA класа III/IV је била знатно чешћа у групи АС+АР (26%) него у групи АС (8%) ($p=0,0343$), а међу болесницима те групе, зависно од степена аортне регургитације, није било значајне разлике ($p=0,815$). Мултиваријантном анализом је придружена значајна аортна регургитација, потврђена као независни предиктор слабијег функционалног капацитета. Код болесника са значајном аортном стенозом придружена значајна аортна регургитација, независно од њеног степена, носи ризик лошијег постоперационог функционалног капацитета.

Кључне речи: аортна стеноза, аортна регургитација, замена аортне валвуле, исход, прогноза.

УВОД

Аортна стеноза (АС) је фиксна опструкција протока крви кроз аортни залистак за време систолног истискивања крви из леве коморе срца. Основни терапијски приступ болесницима код којих је на основу симптома дијагностикована АС је хируршки, односно препоручује се замена аортне валвуле (ЗАВ). Највећи број болесника који су упућени на операцију има велику корист од ње [1]. Фактори од несумњивог утицаја на ток постоперационих дешавања, у смислу функционалног опоравка и преживљавања, јесу: године старости, пол, преоперативна NYHA функционална класа, присуство преоперационе хипертрофије леве коморе, величина преоперационог градијента преко аортне валвуле, коронарна болест, тип имплантиране протезе и функционално стање леве коморе пре операције [2-7].

С аспекта придружене аортне регургитације (АР), болесници са значајном АС представљају хетерогену групу с обзиром на то да АР може бити одсутна или присутна у различитом степену. У студијама у којима је процењивана прогностичка вредност појединих параметара на исход ЗАВ због изоловане АС, болесници са придруженом благом АР су у већини случајева укључивани у испитивану групу, док су у неким таквим студијама у испитивану групу укључивани и болесници код којих је АР блага или умерена [2, 8]. Неки аутори болеснике са АС и благом или умереном АР сврставају у групу болесника са комбинованом аортном маном, док други то чине само ако је придружена АР умерена или већа [9, 10].

Без обзира на методолошки приступ, код оваквих болесника су, у односу на болеснике са „чистом” АС, уочене бржа нормализација волумена леве коморе непосредно после операције, као и спорија постоперациона регресија хипертрофије леве коморе срца [9, 11]. Према истраживању Хуанга (*Hwang*) и сарадника [10], преоперациона умерена АР носи ризик од развоја постоперационе дисфункције леве коморе срца, док Крајенбил (*Krayenbuehl*) и сарадници [8] двадесет месеци после операције не налазе разлику у ејекционој фракцији леве коморе међу болесницима са изолованом АС и оних са комбинованом маном. Лунд (*Lund*) и сарадници [2] нису потврдили неповољан утицај благе и умерене АР на прогнозу дугорочног преживљавања после ЗАВ, док, према мишљењу других аутора, придружена АР представља фактор ризика за краће постоперационо преживљавање [12].

Без обзира на значајан број објављених студија, утицај различитог степена придружене АР на исход хируршког лечења болесника са АС још није потпуно јасан, а подаци о самом исходу ЗАВ код оваквих болесника су, у погледу функционалног капацитета и преживљавања, контрадикторни.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је да се утврде исход хируршког лечења болесника са симптомима аортне стенозе и придруженом значајном аортном регургитацијом у односу на болеснике с изолованом аортном стенозом и предиктивна вредност ехокардиографских,

клиничких и функционалних параметара на исход хирушког лечења аортне стенозе.

МЕТОД РАДА

У студију су укључени сви болесници са симптомима значајне аортне стенозе, која је дефинисана као АС са средњим систолним трансвалвуларним градијентом притиска од 30 mm Hg и више, који су оперисани на Институту за кардиоваскуларне болести „Де-диње” током 1999. године. Болесници са комбинованим валвуларним манама, као и они са значајном АР код којих је постојала АС чији је средњи градијент преко аортне валвуле током систоле био мањи од 30 mm Hg, искључени су из студије. Болесници укључени у студију су подељени у две групе:

- група АС – изолована симптоматска аортна стеноза – значајна аортна стеноза без регургитације или са благом (1+) регургитацијом;
- група АС+АР – симптоматска комбинована аортна мана – значајна стеноза с умереном (2+), тешком (3+) или веома тешком (4+) регургитацијом.

Подаци су ретроспективно прикупљени из историја болести с обзиром на то да је преоперациона дијагностика на овом институту спроведена крајем 1998. и током 1999. године. Ехокардиографски преглед је обухватао стандардну М-мод, дводимензионалну и колор Доплер (*Doppler*) студију [13]. Градијент притиска између леве коморе и асцендентне аорте одређиван је на основу максималне брзине млаза крви, која је мерена континуираним Доплер сигналом из апикалног и/или супрастерналног пресека, и модификоване Бернулијеве (*Bernoulli*) једначине [14]. Величина аортне регургитације (квантификоване као 0, 1+, 2+, 3+ и 4+), процењивана је на основу налаза аортографије. Подаци о теледијастолном волумену (ТДВ) и телесистолном волумену (ТСВ), као и о ејекционој фракцији леве коморе (ЕФЛК) добијени су рачунским путем по Тајхолцу (*Teichholz*) и сарадницима [15]. Маса леве коморе (МЛК) је одређена по формули Деве-роа (*Devereux*) и сарадника [16] (коригована маса по ASE-cube конвенцији) на основу теледијастолног дијаметра леве коморе (ТДД), тј. дијаметра леве коморе на крају дијастоле и дебљине интервентрикулумског септума (ИВС) и задњег зида (ЗЗ) на крају дијастоле:
$$МЛК = 1,04(ТДД + ИВС + ЗЗ)^3 \times 0,8 + 0,6.$$

Телесистолни меридијални стрес (ТССм), тј. меридијално оптерећење леве коморе на крају систоле, изражено у dyn/cm^2 , одређен је по формули Колана (*Colan*) и сарадника [17] на основу телесистолног притиска леве коморе (ЛКсп), који се добија додавањем средњег градијента преко аортног залиска систолном притиску на руци, телесистолног дијаметра леве коморе (ТСД) и дебљине задњег зида на крају систоле (ЗЗс):

$$ТССм = 0,334(ЛКсп/ЗЗс)(ТСД/1 + 3Зс/ТСД).$$

Варијабелас континуираним вредностима сутрансформисане у дискретне и подељене у категорије „нормално” и „патолошко” [18-20]. ЕФ од 45% је узета као гранична величина за трансформацију овог параметра, будући да је у сличним студијама као гранична величина ЕФ за сврставање болесника у групу

оних са дисфункцијом леве коморе коришћена ЕФ мања од 50% [6], 45% [21] или 40% [4], док су болесници са ЕФ мањом од 35% [7], односно 30% [22] сврставани у групу болесника са тешком дисфункцијом леве коморе срца.

Ангиографски критеријум за коронарну болест била је фиксирана редукција лумена од 50% или више на најмање једној епикардној артерији. Замена аортне валвуле се изводила по стандардној процедури уз кардиопулмонални бајпас и кардиоплегију [23]. По потреби се истовремено радила и хируршка реваскуларизација миокарда. Свим болесницима је аортна валвула замењена механичком, и то најчешће протезом *Medtronic Hall*, а ређе су коришћене *St. Jude* и *Carbomedics* протезе.

У даљем току су надгледани болесници са територије Србије (због немогућности успостављања контакта, болесници са Косова нису укључени у даљи ток истраживања). Контакт путем телефона је успостављен са 91 болесником, а подаци о времену и узроку смрти су добијени од породица преминулих и на основу отпусних листа (два болесника, 2,1% умрли у болницама). Приликом разговора, након узимања података о субјективним тегобама и евентуалним хоспитализацијама, болесницима је заказан контролни преглед у просеку једну годину после операције ($12,2 \pm 3,1$ месец). Од 91 болесника коме је заказан преглед, одазвала су се 74 болесника, што чини 81%.

Приликом контролних прегледа, који су обављени на Институту за кардиоваскуларне болести „Де-диње” током марта и априла 2000. године, болесницима су урађени: клинички и ехокардиографски преглед, ЕКГ и шестоминутни тест ходања (6MW тест). Шестоминутни тест ходања спроведен је на основу протокола по Липкину (*Lipkin*) и сарадницима [24] уз подстицање током теста [25]. Код три болесника тест није рађен због контраиндикација. Дистанца пређена током теста мања од 300 метара означена је као „мала”, док су дистанце од 300 до 425 и више од 425 метара означене као „средња” и „висока”, будући да је такав критеријум коришћен и у другим студијама о инсуфицијенцији рада срца [26].

Након шест месеци са болесницима који су укључени у студију поново је успостављен контакт путем телефона (просечно, једну и по годину по операцији), како са онима који су се одазвали контролном прегледу, тако и са онима који то нису учинили ($18,1 \pm 3,4$ месеца). Анамнестички подаци о субјективним тегобама и хоспитализацији добијени су директно од 88 болесника, а подаци о времену и узроку смрти за још три болесника од њихових породица и на основу отпусних листа, будући да су ови болесници преминули у болници (100% прикупљени подаци у односу на прву контролу).

У циљу процене утицаја преоперационих (клиничких и ехокардиографских) и операционих параметара на исход хирушког лечења аортне мане, налази на контролним прегледима су дефинисани као повољни и неповољни.

Неповољан исход на првој контроли је дефинисан као:

- смртни исход због компликације рада срца током периода надгледања,

- хоспитализација током периода надгледања због тегоба срца,
- NYHA класа III или IV,
- пређена дистанца мања од 300 метара на шестоминутном тесту ходања.

Неповољан исход на другом контролном прегледу дефинисан је као:

- смртни исход због компликације рада срца на крају укупног периода надгледања,
- хоспитализације током укупног периода надгледања,
- NYHA класа III или IV.

Континуирани подаци су изражени као средња вредност са стандардном девијацијом и упоређени Студентовим *t*-тестом и анализом варијансе. Дихотомна обележја и континуирани подаци подељени у категорије дати су у фреквенцијама и процентима, а међугрупна поређења су вршена χ^2 и Фишеровим (Fisher) тестом. Све преоперационе варијабле, које се међу групама болесника статистички значајно разликују (имају $p < 0,1$ у униваријантној анализи), укључене су у мултиваријантну регресиону анализу. Варијабле код којих се изгубила статистичка значајност разлике међу групама при сврставању у категорије „нормално” и „патолошко” нису улазиле у мултиваријантни модел. Варијабле са $p < 0,05$ су издвојене као статистички значајне. Преживљавање је тестирано Каплан-Мајеровим (Kaplan-Meier) моделом, а идентификација појединих фактора,

као могућих предиктора смртог исхода, урађена је Коксовом (Cox) регресионом мултиваријантном анализом. Повезаност између појединих обележја проверена је методом корелације, а статистичка значајност побољшања у NYHA класи и постоперационе регресије хипертрофије леве коморе Мекнемаровим (McNemara) тестом за поновљена мерења. Све статистичке анализе су урађене уз помоћ SSPS (Statistical S-plus Software) програма за Windows (Release 6.0).

РЕЗУЛТАТИ

Критеријум за укључивање у студију испунила су 122 болесника. Њихове преоперационе демографске, клиничке, електрокардиографске и хемодинамске одлике приказане су у табели 1, а ехокардиографске у табели 2 (континуиране варијабле су означене категоријама „нормално” и „патолошко”). Болесници у групи АС били су значајно старији и имали су знатно чешће хипертензију, шећерну болест и значајне промене на коронарним артеријама. Болесници у групи АС+АР имали су значајно чешће хипертрофију леве коморе срца и већи средњи теледијастолни и телесистолни дијаметар, теледијастолни и телесистолни волумен, као и одговарајуће индексе волумена леве коморе, значајно већу масу леве коморе, као и њен индекс, и значајно већи средњи телесистолни

ТАБЕЛА 1. Преоперациони демографски, клинички и хемодинамски подаци.

TABLE 1. Preoperative demographic, clinical, and hemodynamic data.

	AS	AS+AR	p
Број болесника Number of patients	63	59	
Старост (године) Age (years)	63.5±6.5	56.5±11.5	0.0003
Пол (% жена) Sex (% female)	24 (38)	13 (22)	0.0561
BSA (m ²) BSA (m ²)	1.71±0.24	1.78±0.25	0.4312
NYHA класа NYHA class	2.36±0.40	2.44±0.50	0.3952
NYHA класа III (%) NYHA class III (%)	23 (36)	26 (44)	0.2217
Трајање симптома (године) Duration of symptoms (years)	1.7±1.4	1.3±1.2	0.1314
Хипертензија (%) Hypertension (%)	32 (50)	12 (20)	0.0007
Дијабетес мелитус (%) Diabetes mellitus (%)	6 (10)	1 (2)	0.0989
Хиперлиппротеинемија (%) Hyperlipoproteinemia (%)	16 (25)	8 (14)	0.1145
Бикуспидна валвула (%) Bicuspid aortic valve (%)	—	3 (5)	0.1253
Средњи артеријски притисак (mm Hg) Mean arterial pressure (mm Hg)	96.1±14.2	86.8±12.6	0.0006
Хипертрофија леве коморе по ЕКГ (%) Left ventricular hypertrophy by ECG (%)	36 (57)	50 (85)	0.0007
Атријална фибрилација (%) Atrial fibrillation (%)	3 (5)	1 (2)	0.3633
Коронарна болест (%) Coronary artery disease (%)	21 (34)	11 (20)	0.0683
Средњи градијент притиска (mm Hg) Mean pressure gradient (mm Hg)	86.3±27.8	82.5±29.1	0.9341

BSA – површина тела; body surface area

меридијални стрес зида леве коморе. Мултиваријантним аналитичким моделом је утврђено да су преоперационе независне варијабле које разликују две испитиване групе: године ($b=-0,0853$, $p=0,0028$), средњи артеријски притисак ($b=-0,0522$, $p=0,0036$), индекс масе леве коморе срца ($b=0,0219$, $p=0,0014$) и теледијастолни волумен леве коморе ($b=1,3439$, $p=0,0042$).

Од 122 оперисана болесника операцију је преживело 116, а укупна операциона смртност била је 5%. У групи АС оперативна смртност је била 1,6% (један болесник од 63), а у групи АС+АР 8,5% (пет од 59), што статистички није значајна разлика ($p=0,1158$).

Када су у питању операционе карактеристике болесника, међу испитиваним групама није било значајне разлике (Табела 3).

ТАБЕЛА 2. Преоперационе ехокардиографске одлике.

TABLE 2. Preoperative echocardiographic data.

		AS	AS+AR	p
ЛК ТДД (cm)	LV EDD (cm)	5.16±0.54	5.93±0.89	0.0001
ТТДД (%)	TEDD (%)	18 (29)	39 (66)	0.0001
ЛК ТСД (cm)	LV ESD (cm)	3.43±0.71	4.14±1.02	0.0001
ТТСД (%)	TESD (%)	12 (19)	30 (50)	0.0003
IVS (cm)	IVS (cm)	1.28±0.17	1.30±0.14	0.4074
ТИVS (%)	TIVS (%)	47 (75)	51 (86)	0.1015
33 (cm)	PW (cm)	1.24±0.19	1.26±0.17	0.6506
Т33 (%)	TPW (%)	41 (65)	44 (74)	0.2557
ЛК ТДВ (ml)	LV EDV (ml)	129.3±31.2	180.3±61.2	0.0001
ТТДВ (%)	TEDV (%)	20 (32)	39 (66)	0.0002
ЛК ТСВ (ml)	LK ESV (ml)	51.54±25.1	82.7±46.63	0.0001
ТЕСВ (%)	TESV (%)	38 (60)	41 (70)	0.2902
ТДВи (ml/m ²)	EDVi (ml/m ²)	76.3±18.46	102.14±37.1	0.0001
ТТДВи (%)	TEDVi (%)	43 (69)	48 (81)	0.0998
ТСВи (ml/m ²)	ESVi (ml/m ²)	30.6±15.6	48.8±27.6	0.0004
ТТСВи (%)	TESVi (%)	48 (76)	44 (75)	0.8361
МЛК (g)	LVM (g)	195.3±34.2	226.9±42.74	0.0001
ТМЛК (%)	TLVM (%)	50 (80)	56 (95)	0.0006
МЛКи (g/m ²)	LVMi (g/m ²)	114.2±12.9	127.47±17.1	0.0001
ТМЛКи (%)	LVMi (%)	18 (29)	28 (48)	0.0022
ЛК ЕФ (%)	LV EF (%)	61±13	58±15	0.6071
ТЕФ (%)	TEF (%)	24 (38)	24 (41)	0.1912
ЛК ФС (%)	LV FS (%)	34±10	32±10	0.6314
ТФС (%)	TFS (%)	46 (73)	44 (75)	0.8448
TCCm (dyn/cm ²)	ESSm (dyn/cm ²)	20.18±5.87	22.4±5.8	0.0399
ΔP максимални (mm Hg)	ΔP maximal (mm Hg)	96.6±22.1	98±34.4	0.8457
ΔP средњи (mm Hg)	ΔP mean (mm Hg)	62±16.4	62.4±21.7	0.9031

ЕФ – ејекциона фракција, ФС – фракција скраћења, IVS – интервентрикулумски септум, ЛК – лева комора, МЛК – маса ЛК, МЛКи – индекс масе ЛК (МЛКи=МЛК/BSA), ТДД – теледијастолни дијаметар, ТДВ – теледијастолни волумен, ТДВи – индекс теледијастолног волумена (ТДВи=ТДВ/BSA), ТСД – телесистолни дијаметар, ТСВ – телесистолни волумен, ТСВи – индекс телесистолног волумена (ТСВи=ТСВ/BSA), ТССм – телесистолни меридијални стрес, ТЕФ – патолошка ејекциона фракција, ТФС – патолошка фракција скраћења, ТИVS – патолошка дебљина интервентрикуларног септума, ТМЛК – патолошка маса ЛК, ТМЛКи – индекс патолошке масе ЛК, ТТДД – патолошки теледијастолни дијаметар, ТТДВ – патолошки теледијастолни волумен, ТТДВи – патолошки индекс теледијастолног волумена, ТТСД – патолошки телесистолни дијаметар, ТТСВ – патолошки телесистолни волумен, ТТСВи – патолошки индекс телесистолног волумена, Т33 – патолошка дебљина задњег зида, 33 – задњи зид, ΔP – градијент притиска

EF – ejection fraction, FS – fractional shortening, IVS – interventricular septum, LV – left ventricle, LVM – left ventricular mass, LVMi – left ventricular mass index (LVMi=LVM/BSA), EDD – end-diastolic diameter, EDV – end-diastolic volume, EDVi – end-diastolic volume index (EDVi=EDV/BSA), ESD – end-systolic diameter, ESV – end-systolic volume, ESVi – end-systolic volume index (ESVi=ESV/BSA), ESSm – end-systolic meridional stress, TEF – significantly decreased ejection fraction, TFS – significantly decreased fractional shortening, TIVS – significantly increased thickness of interventricular septum, TLVM – significantly increased left ventricular mass, TLVMi – significantly increased left ventricular mass index, TEDD – significantly increased end-diastolic diameter, TEDV – significantly increased end-diastolic volume, TEDVi – significantly increased end-diastolic volume index, TESD – significantly increased end-systolic diameter, TESV – significantly increased end-systolic volume, TESVi – TESV – significantly increased end-systolic volume index, TPW – significantly increased thickness of posterior wall, PW – posterior wall, DP – pressure gradient

ТАБЕЛА 3. Операционе одлике болесника.

TABLE 3. Operative characteristics.

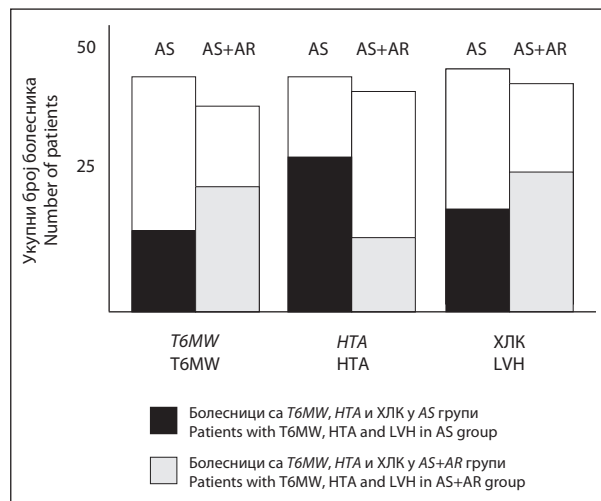
		AS	AS+AR	p
Тип протезе (%)	Medtronic Hall	57 (90)	50 (85)	0.4527
Prosthesis type (%)	Carbomedicis	1 (2)	4 (7)	0.1338
	St. Jude	5 (8)	5 (8)	0.9305
Величина протезе (mm)		21.78±3.25	22.3±1.99	0.6245
Prosthesis size (mm)				
Величина протезе/BSA (mm/m ²)		12.74±1.65	12.53±1.01	0.7128
Prosthesis size/BSA (mm/m ²)				
Реваскуларизација миокарда (%)		13 (21)	10 (17)	0.2235
Bypass surgery (%)				

Резултати после првог контролног прегледа

Резултати добијени у првој контроли приказани су у табели 4, а варијабле код којих је утврђена статистички значајна разлика међу групама приказане су на графикону 1. Према дефинисаним неповољним ис-

ГРАФИКОН 1. Варијабле са статистички значајном разликом на првој контроли међу групама.

GRAPH 1. Variables with statistically significant difference between groups on the first control.



T6MW – раздаљина мања од 300 метара на шестоминутном тесту ходања, HTA – артеријска хипертензија, LVH – хипертрофија леве коморе

T6MW – distance less than 300 metara on six minute walk test, HTA – arterial hypertension, LVH – left ventricular hypertrophy

ходима после првог контролног прегледа, уочена је статистички значајна разлика међу групама болесника у односу на дистанцу мању од 300 метара пређену током теста ходања. Наиме, она је била значајно чешћа у групи АС+АР ($p=0,044$). У циљу детаљније анализе утицаја степена придружене аортне регургитације на овакав исход теста, група АС+АР је подељена у две подгрупе. У првој подгрупи су болесници код којих је придружена аортна регургитација степена до 2+ (14 болесника), а у другој су болесници са АР од 2-3+, 3+, 3-4+ и 4+ (19 болесника). Међу овим подгрупама није било статистички значајне разлике ($p=0,56$) у односу на резултат шестоминутног теста ходања.

Када су у питању остали неповољни исходи после првог контролног прегледа, међу испитиваним групама није било статистички значајне разлике.

Хипертензија је била знатно чешћа код болесника групе АС ($p=0,0003$), а постоперациона хипертрофија леве коморе по ЕКГ код болесника групе АС+АР ($p=0,026$). Поправљање функционалне NYHA класе у групи АС било је високо статистички значајно ($p=0,002$), а у групи АС+АР статистички значајно ($p=0,04$). Постоперациона регресија хипертрофије леве коморе у групи АС+АР била је статистички значајна ($p=0,016$), док је у групи АС постојао тренд ка регресији који није достигао статистичку значајност ($p=0,125$).

Уочена је и значајна линеарна повезаност између пређеног пута током шестоминутног теста ходања и NYHA класе, при чему припадност NYHA III класи високо статистички значајно корелира са дистанцом мањом од 300 метара на тесту ($p<0,001$), што је приказано на графикону 2.

ТАБЕЛА 4. Клинички, ехокардиографски и рендгенолошки налази на првом контролном прегледу.

TABLE 4. Clinical, echocardiographic and radiological data on the first control.

	AS	AS+AR	p
Број болесника Number of patients	39	35	
NYHA класа* NYHA class*	1.98±0.42	2.07±0.46	0.0597
NYHA класа III и IV* (%) NYHA class III and IV* (%)	4 (8)	6 (14)	0.3610
Нове хоспитализације* (%) New hospitalizations* (%)	2 (4)	2 (5)	0.0597
Хипертензија (%) Hypertension (%)	28 (68)	9 (26)	0.0003
Хипертрофија ЛК по ЕКГ (%) Left ventricular hypertrophy by ECG (%)	19 (46)	24 (69)	0.0260
Атријална фибрилација (%) Atrial fibrillation (%)	4 (10)	2 (6)	0.7013
Раздаљина на 6MW тесту (m)** 6MW distance (m)**	322±96		
T6MW раздаљина (%) T6MW distance (%)	14 (36)	21 (64)	0.0440
ΔР максимум преко протезе (mm Hg) ΔP maximal over prosthesis (mm Hg)	33.26±13.24	34.6±10.92	0.6712
ΔР средњи преко протезе (mm Hg) ΔP mean over prosthesis (mm Hg)	20.44±7.83	21.34±6.654	0.5931
Смртни исход* (%) Death* (%)	1 (2)	1 (2.5)	0.9452

6MW – шестоминутни тест ходања, T6MW – раздаљина мања од 300 метара на тесту;

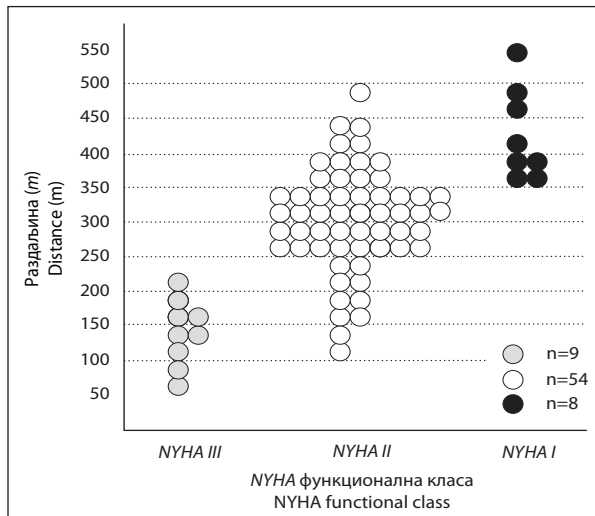
* укључени и болесници који се нису одазвали на контролни преглед, AS: n=50; AS+AR: n=43;

** код три болесника преглед није рађен због контраиндикација, AS: n=37; AS+AR: n=34

6MW – six minute walk test, T6MW – distance less than 300 m during test;

* including patients who did not come on control examination, AS: n=50; AS+AR: n=43;

** three patients were not subjected to test due to contraindications, AS: n=37; AS+AR: n=34



ГРАФИКОН 2. Раздаљина пређена на шестоминутном тесту ходања према NYHA класи.

GRAPH 2. Distance on six minute walk test with respect to NYHA class.

Резултати после другог контролног прегледа

Налази о субјективним тегобама болесника, евентуалним хоспитализацијама и броју умрлих на истeku укупног периода надгледања приказани су у табели 5. У периоду између два контролна прегледа број болесника са NYHA класом III и IV у групи АС није се променио (8%), док је у групи АС+АР дошло до повећања броја болесника са NYHA III и IV класом са 14% на 26%, што статистички није значајно ($p=0,28$).

ТАБЕЛА 5. Подаци о функционалном статусу и преживљавању на другом контролном прегледу.

TABLE 5. Functional status and survival data on the second control.

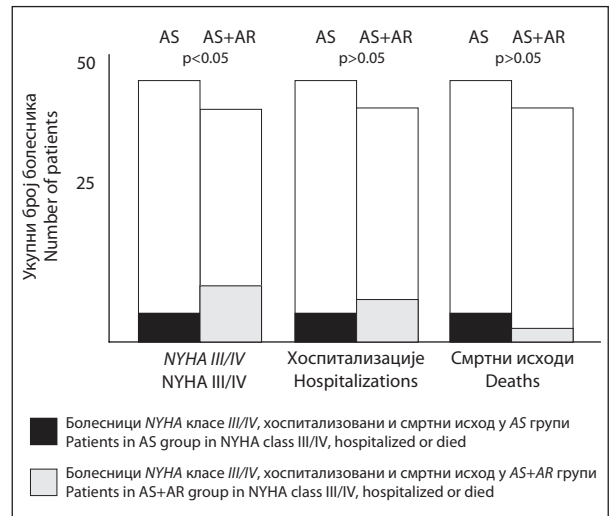
	AS	AS+AR	p
Број болесника Number of patients	50	43	
NYHA класа NYHA class	1.96±0.46	2.21±0.60	0.137
NYHA класа III и IV (%) NYHA class III and IV (%)	4 (8)	11 (26)	0.0343
Хоспитализације* (%) Hospitalizations* (%)	3 (6)	4 (9)	0.5689
Смртни исход* (%) Death* (%)	3 (6)	2 (5)	0.9301

* односи се на укупан период надгледања;

* refers to the whole follow-up period

Када су у питању дефинисани неповољни исходи на другом контролном прегледу, међу испитиваним групама болесника постојала је статистички значајна разлика у односу на припадност NYHA класи III или IV ($p=0,0343$), а у погледу хоспитализација и смртног исхода није било разлике (Графикон 3). Сви болесници који су у току испитивања били на болничком лечењу (седам болесника) били су хоспитализовани само једанпут.

У циљу одређивања утицаја степена придружене аортне регургитације аортној стенози на неки од дефинисаних исхода, група АС+АР је подељена у две



ГРАФИКОН 3. Резултати на другом контролном прегледу.

GRAPH 3. Results on the second control examination.

подгрупе, као што је то учињено и на првом контролном прегледу. У првој подгрупи били су болесници код којих је придружена АР степена до 2+ (18 болесника), а у другој болесници са АР већом од 2+ (23 болесника). Међу овим подгрупама није било статистички значајне разлике ($p=0,815$) у односу на припадност NYHA III или IV функционалној класи на другом контролном прегледу.

Резултати униваријантне и мултиваријантне анализе

Резултати униваријантне анализе и издвојени предиктори појединих исхода приказани су у табели 6. Униваријантном анализом је показано да се као предиктори дистанце мање од 300 метара на тесту ходања годину дана након ЗАВ и NYHA функционалне класе III или IV годину и по дана након операције издвајају АР, као и њен степен. Мултиваријантном анализом прогностичка вредност степена придружене АР на исход теста и припадност NYHA класи III или IV није потврђена, а као фактор од прогностичког значаја издваја се само значајна АР (Табела 7).

ДИСКУСИЈА

Преоперационе одлике болесника, односно чешћи налаз хипертензије, шећерне и коронарне болести у групи болесника с изолованом аортном стенозом, потврђују истраживања у вези с етиологијом АС [27, 28]. Код млађих болесника АС је чешће порекла урођених мана срца, па је у овој старосној групи и налаз придружене аортне регургитације чешћи [29], што је овом студијом и потврђено. Наиме, иако су само три болесника дала податак о бикуспидној валвули, ексцидирана нативна валвула је била бикуспидна код 20 болесника у групи АС+АР и код 11 у групи АС, што представља значајну разлику ($p<0,001$). Треба напоменути да у испитиваним групама није било боле-

сника с реуматском болешћу срца, која би могла да доведе до АС у млађем животном добу. Учесталост урођених мана аортне валвуле је вероватно већа код болесника обе испитиване групе будући да је визуелна процена етиологије ексцидиране трикуспидне валвуле практично немогућа, јер код урођено измењене трикуспидне валвуле може постојати врло различит степен комисуралних срашћења.

Други аутори су такође утврдили преоперационо значајно већи теледијастолни волумен и обимнију хипертрофију леве коморе срца у групи болесника са придруженом значајном АР [8, 10]. Овакав налаз указује да је адаптивни одговор леве коморе, у случа-

ју оптерећења притиском због АС и волуменом због додатне значајне АР, мешовитог типа, што оправдава методолошки приступ у погледу разврставања болесника који су испитивани у овој студији. Иначе, овај критеријум за разврставање по групама коришћен је и у већини других студија сличне тематике, а користи се и у свакодневnoj пракси на Институту за кардиоваскуларне болести „Дедиње”.

У просечној NYHA класи, као субјективној мери функционалног ограничења, и средњој ејекционој фракцији и фракцији скраћења, као објективним показатељима систолне функције леве коморе срца, међу групама није било разлике, те су се зато добијени

ТАБЕЛА 6. Предиктори појединих исхода издвојени мултиваријантном анализом.
TABLE 6. Predictors of specific outcomes by univariate analysis.

	B	RR	95%	CI	p
Операциона смртност Operative mortality					
Преоперациона ХЛК Preoperatively LVH	1.6894	0.1846	0.0322	1.0586	0.0579
Преоперациона АФ Preoperatively AF	3.2703	28.4988	3.1610	256.9384	0.0028
NYHA III/IV на првом контролном прегледу NYHA III/IV on first control					
Пол Sex	1.9299	6.889	1.6319	29.0814	0.0086
Године Age	0.0938	1.0983	0.9905	1.2179	0.0753
Преоперациона NYHA Preoperatively NYHA	2.0614	7.8659	1.5628	39.4996	0.0124
TTCB TESV	1.7816	5.9393	0.7185	49.0931	0.0983
TCCm ESSm	0.1175	1.1246	0.9985	1.2667	0.0529
Раздаљина <300 m на тесту ходања Distance <300 m on walk test					
Године Age	0.0771	1.0802	1.0049	1.1611	0.0364
Преоперациона NYHA Preoperatively NYHA	2.0794	8.0000	2.3943	26.7605	0.0007
Z3 PW	-3.8521	0.0212	0.0008	0.5358	0.0193
TZ3 TPW	-1.8171	0.1625	0.0508	0.5198	0.0022
AR AR	1.1141	3.0468	0.0992	9.3749	0.0520
AR степен AR severity	0.5770	1.7807	0.9565	3.3149	0.0688
TA средњи TA mean	-0.0739	0.9288	0.8642	0.9981	0.0443
NYHA III/IV на другом контролном прегледу NYHA III/IV on second control					
Пол Sex	1.2321	3.4286	1.0970	10.7153	0.0341
Преоперациона NYHA Preoperatively NYHA	1.1846	5.9574	1.7200	20.6343	0.0049
TTCB* TESV*	1.5527	4.7244	0.9963	22.4027	0.0505
ТФС TFS	1.8659	6.4615	0.0827	52.0114	0.0795
TCCm ESSm	0.0977	1.1026	0.9969	1.1296	0.0576
AR AR	1.9750	7.2068	1.5890	32.6856	0.0105
AR степен AR severity	0.6817	1.9771	1.0411	3.7547	0.0372

ХЛК – хипертрофија леве коморе, АФ – атријумска фибрилација, TA средњи – средњи артеријски притисак; * варијабле које нису ушле у мултиваријантну анализу (видети Табелу 2. за остале скраћенице);

LVH – left ventricular hypertrophy, AF – atrial fibrillation, TA – arterial pressure; * variables that were not included in multivariate analysis (see Table 2 for other abbreviations)

результати из испитивања болесника ове две групе, у циљу процене утицаја ЗАВ на дефинисане исходе, и могли поредити. Поређење је било могуће и зато што се учесталост болесника са ЕФ мањом од 45% није разликовала, а није постојала ни разлика у полу, величини градијента преко нативне валвуле, учесталости истовремене ревакуларизације миокарда, типу и величини имплантиране протезе, будући да ови фактори могу променити постоперациони исход.

Када је операциона смртност у питању, међу испитиваним групама није било разлике, што је у сагласности са истраживањима у којима придружена АР код болесника са АС не носи ризик од повећане смртности током операције [3].

У највећем броју случајева благовремена ЗАВ због аортне стенозе праћена је знатним симптоматским и функционалним побољшањем [4-6, 8-11]. Повећан ефекат ЗАВ је потврђен и у овој студији, с обзиром на то да је годину дана након операције у обе групе дошло до побољшања у NYHA класи. У просечној NYHA класи, као и у припадности NYHA класи III или IV међу групама није било значајне разлике.

Постоперациона регресија хипертрофије леве коморе уочена је међу испитаницима обе групе, али је резидуална хипертрофија била знатно чешћа у групи АС+АР. Овакав налаз је у сагласности с истраживањем Вашировског (*Waszyrowski*) и сарадника [11] у којем је код болесника са комбинованом аортном маном нађена регресија хипертрофије леве коморе споријег тока, али и тенденција каснијег изједначава-

ња са групом АС. Зато се не може тврдити да је код болесника са АС и АР реадaptација леве коморе слабија, већ само да има другачији временски ток у односу на болеснике са изолованом АС. Овоме у прилог иде и налаз Крајенбила и сарадника [8], који 20 месеци после операције не налазе разлику у индексу масе леве коморе срца међу болесницима с изолованом АС и комбинованом аортном маном.

Резултати шестоминутног теста ходања су показали да постоји значајно преклапање у пређеној дистанци међу болесницима који су постоперационо у NYHA II и NYHA III класи. Највећа варијабилност је регистрована код болесника у NYHA II класи, док су се болесници са NYHA I и NYHA III класом, на основу пређене раздаљине, јасно међусобно разликовали (Графикон 2). Такође је уочена значајна повезаност између припадништва NYHA III класи и дистанце мање од 300 метара на 6MW тесту. Сличан однос NYHA класе и резултата 6MW теста наводи се и у студијама других аутора [24, 30].

Будући да нема података о прогностичкој вредности теста код болесника након ЗАВ, као основа за разматрање о дугорочној прогнози оваквих болесника послужили су резултати студија у којима је процењивана прогностичка вредност 6MW теста код болесника са хроничном инсуфицијенцијом рада срца из других разлога [30-33]. Уколико 6MW тест прихватимо као тест од прогностичке вредности, будући да има и другачијих мишљења [34], можемо претпоставити да ће се овакав резултат одра-

ТАБЕЛА 7. Предиктори појединих исхода издвојени мултиваријантном анализом.

TABLE 7. Predictors of specific outcomes by multivariate analysis.

	B	RR	95%	CI	p
Операциона смртност Operative mortality					
Преоперациона ХЛК Preoperatively LVH	1.6334	0.1953	0.0297	1.2838	0.0389
Преоперациона АФ Preoperatively AF	3.2703	26.3181	2.4664	280.8315	0.0068
NYHA III/IV на првом контролном прегледу NYHA III/IV on first control					
Пол Sex	1.7275	5.6267	1.820	26.7854	0.0300
Преоперациона NYHA Preoperatively NYHA	1.9489	7.0212	1.1765	41.9002	0.0325
TCCm ESSm	0.1428	1.0212	1.0108	1.3163	0.0340
Раздаљина <300 m на тесту ходања Distance <300 m on walk test					
Године Age	0.2139	1.2384	1.0816	1.4180	0.0020
Преоперациона NYHA Preoperatively NYHA	2.8525	17.3315	2.3878	125.8005	0.0048
T33 TPW	-2.6615	0.0698	0.0099	0.4944	0.0077
AR AR	3.3985	29.919	3.0277	295.6675	0.0036
TA средњи TA mean	-0.0739	0.9288	0.8642	0.9981	0.0443
NYHA III/IV на другом контролном прегледу NYHA III/IV on 2. control					
Пол Sex	1.5147	4.5480	1.1044	18.7292	0.0360
Преоперациона NYHA Preoperatively NYHA	1.6736	5.3314	1.3855	20.5145	0.0140
AR AR	1.9750	7.2068	1.5890	32.6856	0.0105

зити на дугорочни исход ЗАВ у виду слабијег радног капацитета и евентуалног краћег преживљавања болесника са АС и значајном АР у односу на болеснике с изолованом АС. Од посебног значаја је и налаз да подгрупа болесника са АС и умереном регургитацијом није имала бољи резултат на тесту у односу на подгрупу болесника код којих је придружена регургитација била већег степена (умерено тешка и тешка). Из овога се може закључити да сама значајна АР, независно од њеног степена, носи ризик од слабијег радног капацитета након ЗАВ код болесника са АС, уз евентуално лошији и дугорочни исход.

Непостојање разлике у преживљавању на првом контролном прегледу је донекле и очекивано с обзиром на високу стопу преживљавања након успешне ЗАВ (85% је петогодишње а 68% десетогодишње преживљавање према истраживању Лунда и сарадника [2]), тј. период надгледања од годину дана је исувише мали да би се евентуална разлика уопште испољила.

Међу испитиваним групама осамнаест месеци након операције, када су у питању дефинисани исходи на другом контролном прегледу, статистички значајна разлика је утврђена у односу на број болесника који су у *NYHA* класи *III* или *IV*, док међу болесницима у групи АС+АР, зависно од степена регургитације, разлике у учесталости припадности *NYHA* класи *III* или *IV* није било. У преживљавању после другог контролног прегледа није било разлике, што показују и истраживања других студија [8].

Иако разлика после ЗАВ није нађена, с обзиром на потврђену прогностичку вредност *NYHA* класе код болесника са инсуфицијенцијом рада срца [35], с правом можемо претпоставити да ће болесници са АС и придруженом значајном АР имати лошију дугорочну прогнозу у погледу преживљавања у односу на болеснике са изолованом АС. Лунд [2] није нашао да је придружена АР фактор ризика за дуготрајно преживљавање после ЗАВ због АС (у том истраживању су болесници са придруженом благом и умереном АР посматрани заједно, а њихов однос у зависности од степена није дат), док други аутори то потврђују [12].

Потенцијал хипертрофије леве коморе и атријумске фибрилације да повећају ризик од операционе смртности потврђен је и у истраживањима других аутора [3, 36].

Да су године старости, мушки пол, преоперациона *NYHA* класа и дебљина задњег зида леве коморе (као показатељ хипертрофије леве коморе) фактори који могу да модификују ток постоперационих дешавања потврђено је и у овој студији, што је у складу с резултатима и других аутора [2-7].

У контексту разматрања одговарајуће хипертрофије леве коморе срца као фактора који обезбеђује повољнији постоперациони ток јесте и налаз да степен интракавитарног оптерећења зида леве коморе такође има прогностичку вредност. Величина меридијалног оптерећења зида леве коморе на крају систоле (који је поред циркумферентног и радијалног стреса компонента укупног „стреса зида“) издвојена је као независни предиктор припадности *NYHA* класи *III* или *IV* годину дана после ЗАВ. Пошто ТССм реципрочно зависи од дебљине задњег зида

леве коморе срца [18], јасно је да ће код болесника с адекватном хипертрофијом леве коморе и ТССм бити мањи, а тиме ће и систолна функција леве коморе бити очувана. Будући да је ејекциона фракција леве коморе најпотентнији предиктор постоперационе функције леве коморе [5, 6, 22], разумљиво је да ће и функционално стање болесника зависити од преоперационе адаптације, а тиме и од ТССм. Насупрот ономе што би се очекивало на основу оваквог налаза, прогностичка вредност систолног стреса зида у погледу дуготрајног преживљавања није потврђена [5].

Мултиваријантном анализом придружена значајна аортна регургитација је потврђена као независни предиктор радног капацитета и *NYHA* класе независно од њеног степена, односно на основу свог присуства.

Налази да између подгрупа у групи АС+АР, формираним на основу степена придружене АР, није било значајне разлике у односу на дистанцу мању од 300 метара пређену на 6*MW* тесту на првом контролном прегледу и припадности *NYHA III* и *IV* класи на другом контролном прегледу, као и да се такав исход може предвидети на основу саме значајне АР, могли би бити од посебне важности. Наиме, њима се само присуство придружене умерене или веће аортне регургитације потврђује као фактор ризика лошијег постоперационог тока. Ово би можда могло да послужи као основ за разматрање налаза да значајна АР код болесника са значајном АС захтева ранију хируршку интервенцију, можда и пре појаве симптома. Наравно, дефинисање значајне аортне регургитације као фактора ризика код болесника с асимптоматском АС, која би морала бити хируршки лечена, захтева потврду у адекватно обрађеним студијама.

ЗАКЉУЧАК

На основу резултата ове студије можемо рећи да болесници са значајном аортном стенозом и придруженом значајном аортном регургитацијом имају лошији постоперациони функционални капацитет у односу на болеснике са значајном аортном стенозом који немају придружену регургитацију или је она блага.

Независни предиктори *NYHA* класе *III* или *IV* годину дана после операције су пол, преоперациона *NYHA* класа и величине телесистолног стреса зида леве коморе, док су независни предиктори лоше функционалне способности на шестоминутном тесту ходања старост, преоперациона *NYHA* класа, дебљина задњег зида леве коморе и присуство значајне аортне регургитације. Осамнаест месеци после операције припадност *NYHA* класи *III* или *IV* може се предвидети на основу пола, преоперационе *NYHA* класе и значајне аортне регургитације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease:

- a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1486-588.
2. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 1990; 82(1):124-39.
 3. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors. *Circulation* 1994; 90(6):2891-8.
 4. Duarte IG, Murphy CO, Kosinski AS, et al. Late survival after valve operations in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1089-95.
 5. Lund O, Flo C, Jensen FT, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis. Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J* 1997; 18(12):1977-87.
 6. Uwabe K, Kitamura M, Hachida M, Endo M, Hashimoto A, Koyanagi H. Long-term outcome of left ventricular dysfunction after surgery for severe aortic stenosis. *J Heart Valve Dis* 1995; 4(5):503-7.
 7. Connolly HM, Oh JK, Orszulak TA, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction. Prognostic indicators. *Circulation* 1997; 95(10):2395-400.
 8. Krayenbuehl HP, Turina M, Hess OM, Rothlin M, Senning A. Pre- and postoperative left ventricular contractile function in patients with aortic valve disease. *Br Heart J* 1979; 41:204-13.
 9. Rao L, Mohr-Kahaly S, Geil S, Dahm M, Meyer J. Left ventricular remodeling after aortic valve replacement. *Z Kardiol* 1999; 88(4):283-9.
 10. Hwang MH, Hammermeister KE, Oprian C, et al. Preoperative identification of patients likely to have left ventricular dysfunction after aortic valve replacement. Participants in the Veterans Administration cooperative study on valvular heart disease. *Circulation* 1989; 80(Suppl 1):65-76.
 11. Waszyrowski T, Kasparzak JD, Krzeminska-Pakula M, Drozd J, Dziatkowiak A, Zaslonka J. Regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Int J Cardiol* 1996; 57(3):217-25.
 12. Braunwald E. Aortic stenosis. In: *Heart Disease*. 5th ed, Braunwald E (ed.). WB Saunders Company, Philadelphia, 1997; 1035-45.
 13. Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th ed, Lea & Febiger, Malvern, 1994.
 14. Hegrenaes L, Hatle L. Aortic stenosis in adults: noninvasive estimation of pressure differences by continuous wave Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1985; 54(4):396-404.
 15. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37(1):7-11.
 16. Devereux PB, Alonso OR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57(6):450-8.
 17. Colan SD, Borow KM, Neuman MA. Left ventricular endsystolic wall stress velocity of fiber shortening relation: a load-independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4(4):715-24.
 18. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* 1980; 62:1054-60.
 19. Savage DP, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75(Suppl 1); 26-33.
 20. Lentner C. *Geigy scientific tables*. CIBA-GEIGY Ltd., Basel, 1990.
 21. Morris JJ, Schaff HV, Mullany CJ, et al. Determinants of survival and recovery of left ventricular function after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(1):22-9.
 22. Powell DE, Tunick PA, Rosenzweig BP, et al. Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160(9):1337-41.
 23. Carabello BA, Stewart JW, Crawford AF Jr. Aortic stenosis. In: *Cardiovascular medicine*. CD ROM ed. Topol E (ed.), Lippincott, Raven, 1998.
 24. Lipkin DP, Scriven AJ, Crace T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J* 1986; 292:653-5.
 25. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39(11):818-22.
 26. Packer M, Brilow MR, Cohn J, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334(21):1349-55.
 27. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90:844-8.
 28. Deutscher S, Rockette HE, Krishaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chron Dis* 1984; 37(5):407-15.
 29. Stephan PJ, Henry AC III, Hebel RF Jr, Whiddon L, Roberts WC. Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1997; 79(2):166-72.
 30. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with 6 minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270:1702-7.
 31. Bittner V, Weiner DH, Ghali JK. The six minute walk test predicts prognosis in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 1993; 88(4, part 2):590-6.
 32. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dee GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110:325-32.
 33. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure. *Am Heart J* 1998; 136:449-57.
 34. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, et al. The six minute walk test and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. *Am Heart J* 1999; 138:618-24.
 35. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62(2):25A-30A.
 36. Craver JM, Weintraub WS, Jones EL, Guyton RA, Hatcher CR. Predictors of mortality, complications, and length of stay in aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation* 1988; 78(Suppl 1):85-90.
 37. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 1989; 5(5):303-13.

THE OUTCOME AND PROGNOSIS FOLLOWING THE SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS WITH RESPECT TO THE PRESENCE AND SEVERITY OF ASSOCIATED AORTIC REGURGITATION

Suad CATOVIC¹, Petar OTASEVIC², Milutin MIRIC², Aleksandar N. NESKOVIC², Zoran POPOVIC²

1. General Hospital, Novi Pazar; 2. Institute of Cardiovascular Diseases „Dedinje“, Belgrade

INTRODUCTION

It is not clear whether associated aortic regurgitation (AR) should be regarded as a risk factor in patients undergoing surgery for severe aortic stenosis (AS). Some authors have suggested that morbidity and mortality are increased in these patients as compared to patients operated for pure AS, whereas others have found no difference of the outcome and prognosis between these groups.

OBJECTIVE

This study made an attempt to compare the outcome and prognosis following the surgical intervention in patients with severe AS and associated AR and those operated for pure AS, as well as to determine predictive value of clinical, functional and echocardiographic data for the outcome of surgery.

METHODS

Study population consisted of 122 consecutive patients operated at Dedinje Cardiovascular Institute during 1999 due to severe AS, defined as mean gradient over aortic valve >30 mmHg. The patients were divided into AS group (63 patients with AS without AR or with mild AR) and AS+AR group (59 patients with AS and moderate, severe or very severe AR). The patients were subjected to control clinical, functional and echocardiographic examinations 12 and 18 months following the surgery.

RESULTS AND DISCUSSION

Preoperatively, the patients in AS group were older and had coronary artery disease more frequently, whereas patients in AS+AR group had higher left ventricular volumes and mass. Preoperative NYHA class, ejection fraction, mean gradient over

aortic valve, type and size of the implanted mechanical prosthesis, and the incidence of associated coronary artery bypass surgery were similar between the groups. Similarly, the operative mortality was similar in AS and AS+AR groups (1.6% vs 8.5%, respectively, $p=0.11$). Twelve months postoperatively, there were no difference of average NYHA class and NYHA class III/IV between the groups. The patients in AS+AR group were unable to walk >300 meters on 6 minute walk test more frequently than those in AS group (64% vs. 36%, respectively; $p=0.043$). Eighteen months postoperatively, NYHA class III/IV was found more frequently in AS+AR than in AS group (26% vs. 8%, respectively; $p=0.0343$). In patients with associated AR, there was no difference of NYHA class with respect to the severity of AR ($p=0.815$). Multivariate analysis found the association of more than mild AR as an independent predictor of poor functional capacity, irrespective of its severity.

CONCLUSION

Patients with severe AS and associated AR have poorer post-operative functional capacity as compared to patients operated for pure AS.

Key words: aortic stenosis, aortic regurgitation, aortic valve replacement, outcome, prognosis.

Suad ĆATOVIĆ
Zdravstveni centar
Generala Živkovića 1, 36300 Novi Pazar
Tel: 020 311 765
Faks: 020 311 764
E-mail: scatovic@ptt.yu

УЧЕСТАЛОСТ И ЗНАЧАЈ НОДУСНИХ МИКРОМЕТАСТАЗА КОД БОЛЕСНИКА С АДЕНОКАРЦИНОМОМ ЖЕЛУЦА

Милош БЈЕЛОВИЋ¹, Предраг ПЕШКО¹, Марјан МИЦЕВ^{2,3}, Вера ТОДОРОВИЋ³,
Горан ТРАЈКОВИЋ⁴, Дејан СТОЈАКОВ¹, Предраг САБЉАК¹

1. Центар за хирургију једњака, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд; 2. Одељење за патолошку хистологију, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд; 3. Лабораторија за имунохистохемију и електронску микроскопију, Институт за медицинска истраживања, Београд; 4. Институт за статистику и медицинску информатику, Медицински факултет, Косовска Митровица

КРАТАК САДРЖАЈ

Микрометастаза је микроскопски (мањи од 2 mm) депозит малигних ћелија који је одвојен од примарног тумора. Проспективном студијом којом су анализирани учесталост и значај окултног захватања перигастричних лимфних нодуса (ЛН) обухваћено је 26 болесника с аденокарциномом желуца и кардије стадијума *pN0* (без метастаза у регионалним ЛН). Детекција окултног захватања лимфних нодуса вршена је са хистолошких препарата бојених имунохистохемијским методом, применом антитела на цитокератин 8/18. Преваленција клинички значајног окултног захватања перигастричних ЛН (*M⁺*) је присутна чак код 38,5% болесника с аденокарциномом желуца и кардије стадијума *pN0*. Од анализираних карактеристика примарног тумора на могућност процене окултног захватања перигастричних ЛН код болесника са стадијумом туморске болести *pN0* значајно утичу хистолошки градус тумора (*GH*) и присуство инвазије лимфних судова (*pL1*) у зиду желуца. Болесници са туморима хистолошког градуса *GH3* и *GH4* чешће имају окултно захваћене перигастричне ЛН од болесника са туморима *GH1* и *GH2* (*p*<0,05). Више од 60% болесника са стадијумом *pL1* има окултно захваћене перигастричне ЛН (*M⁺*).

Кључне речи: аденокарцином, желудац, лимфни нодуси, микрометастазе.

УВОД

Са напретком дијагностике открива се све већи број раних карцинома, па тако и карцинома желуца, код којих конвенционалним начином прегледа хистолошких препарата (бојених хематоксилин-еозином) нису детектовани захваћени перигастрични лимфни нодуси (стадијум болести *pN0*). Међутим, код значајног броја болесника са стадијумом туморске болести *pN0* после потенцијално радикалне хируршке интервенције јавља се рецидив основне болести. Зиверт (*Siewert*) и сарадници [1] су међу првима у Европи ризик од настанка рецидива код ових болесника повезали са микрометастатским захватањима лимфних нодуса (ЛН). Баба (*Baba*) и сарадници [2] су у сличној студији закључили да је проценат рецидива знатно већи после ограничене (*D1*) дисекције ЛН него после радикалне или проширене радикалне (*D2/3*) дисекције ЛН, чак и у групи болесника са стадијумом *pN0*.

Микрометастаза је микроскопски (мањи од 2 mm) депозит малигних ћелија који је одвојен од примарног тумора. Карактерише је одсуство васкуларизације, те туморске ћелије добијају кисеоник и нутрицијенте пасивном дифузијом. Потенцијална могућност измицања имунском надзору, продор у крвне и лимфне судове и развој у макроскопску малигну болест довели су концепт микрометастаза у жижу интересовања стручне и научне јавности. Откривање микрометастаза значајно утиче на процену стадијума туморске болести, тако да је овај концепт уграђен и у нови *TNM* систем као *pN1(Mi)* [3].

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је процена учесталости нодусних микрометастаза код болесника с аденокарциномом желуца у стадијуму туморске болести *pN0*, као и одређивање фактора од значаја за окултно захватање.

МЕТОД РАДА

У проспективну студију укључено је 26 болесника с аденокарциномом желуца и кардије стадијума *pN0* који су оперисани у Центру за хирургију једњака Института за дигестивне болести Клиничког центра Србије у Београду. Анализом су обухваћени учесталост окултног захватања перигастричних ЛН и фактори од значаја за процену окултног захватања. Откривање окултног захватања перигастричних ЛН учињено је имунохистохемијском техником употребом моноклонског антитела на цитокератин 8/18 (*NCL-C50, Novocastra, UK*), користећи високосензитивну и специфичну стрептавидин-биотин имунохистохемијску технику, у којој је стрептавидин обележен пероксидазом (*LSAB+ /HRP kit, DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA*). По сваком ЛН прегледано је најмање 10 пресека [4]. Микрозахватање ЛН је најпре класификовано по модификованој класификацији Кикућија (*Kikuchi*) и сарадника [5], и то у три групе (*G1, G2* и *G3*) (Табела 1). Због релативно малих очекиваних учесталости, извршено је сажимање група на основу података из литературе о значају појединих типова окултног захватања, и то тако што су једну

ТАБЕЛА 1. Типови окултног захватања лимфних нодуса (модификовани критеријуми према [5]).
TABLE 1. Types of occult lymph node involvement (modified according to [5]).

Тип окултног захватања лимфног нодуса Type of occult lymph node involvement	Опис Description
Градус 0 (G0) Grade 0 (G0)	Без имунореактивних туморских ћелија у лимфном нодусу Without immunoreactive tumor cells in lymph node
Градус 1 (G1) Grade 1 (G1)	Четири или мање појединачних и дискретно обојених туморских ћелија Four or less solitary tumor cells with discreet immunohistochemical staining
Градус 2 (G2) Grade 2 (G2)	Пет и више туморских ћелија или кластера дијаметра мањег од 200 μm Five or more tumor cells or clusters, with diameter less than 200 μm
Градус 3 (G3) Grade 3 (G3)	Хистолошки очигледно туморско захватање дијаметра већег од 200 μm Histologically evident tumor involvement with diameter more than 200 μm

групу (Mi^-) чинили болесници без окултног захватања и са њим које задовољава критеријум $G1$ (категиорија окултног захватања без већег клиничког значаја), док су другу групу (Mi^+) чинили болесници са окултним захватањем које задовољава критеријум $G2$ или $G3$ (категиорија значајног окултног захватања) (Табела 1) [6].

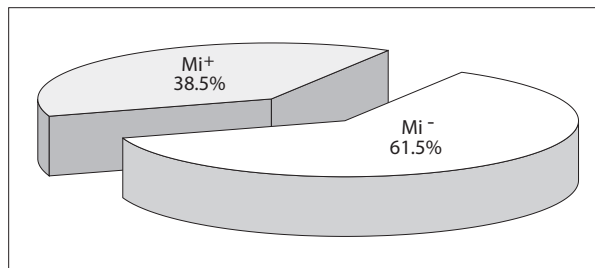
Однос полова био је 2,2:1 у корист мушког пола, а просечна старост била је 53 године (SD је 9,3 године). Окултно захватање перигастричних ЛН корелирано је са хистолошким карактеристикама примарног тумора. Значајност утицаја сваке од патохистолошких варијабли на процену окултног нодусног захватања анализирана је Фишеровим тестом тачне вероватноће и Студентовим t -тестом. Испитаници су надгледани у периоду од две године после хируршке интервенције, а функцијом преживљавања анализиран је значај окултног захватања ЛН на ток малигне болести.

РЕЗУЛТАТИ

Анализом је обухваћено 26 болесника с аденокарциномом желуца и кардије, са стадијумом туморске болести $pN0$, који је процењен на основу хистолошког прегледа рутински обојених препарата. Присуство микрометастаза у перигастричним лимфним нодусима анализирано је имунохистохемијским методом у 803 лимфна нодуса (просечно 31 ЛН по болеснику).

Тумор који захвата субсерозу (стадијум $pT2$ на основу TNM класификације), као најчешћи ентитет, имало је 17 болесника (65,4%), док је тумор стадијума $pT3$ (ширење тумора у серозу) имало пет болесника (19,2%). Четири испитаника (15,4%) су имала рани карцином. Окултно захватање је откривено код 12 испитаника (46,2%): код два болесника (7,7%) окултно захватање је било типа $G1$, код осам (30,8%) типа $G2$, а типа $G3$ код два испитаника (7,7%). Преваленција клинички значајног окултног захватања перигастричних ЛН (Mi^+) је статистички значајна, јер је присутна код чак 38,5% болесника са стадијумом туморске болести $pN0$ ($\chi^2=10,029$, $df=1$, $p<0,01$) (Графикон 1).

Од свих анализираних карактеристика примарног тумора на могућност процене окултног захватања перигастричних ЛН код болесника са стадијумом туморске болести $pN0$ значајно утичу само хистолошки градус тумора (GH) и присуство инвазије лимфних судова (стадијум $pL1$) у зиду желуца (Табела 2).



ГРАФИКОН 1. Подела болесника у односу на окултно захватање перигастричних лимфних нодуса.

GRAPH 1. Distribution of patients with and without significant occult lymph node involvement.

ла 2). Болесници са туморима $GH3$ и $GH4$ чешће имају окултно захваћене перигастричне ЛН него болесници са туморима $GH1$ и $GH2$ ($p<0,05$). Присуство инвазије лимфних судова у зиду желуца је услов за лимфогено метастазирање. Више од 60% болесника у стадијуму $pL1$ има окултно захваћене перигастричне ЛН (Mi^+), док код болесника с раним карциномом желуца није потврђено окултно захватање.

Са напредовањем дубине продора тумора кроз зид расте окултна захваћеност перигастричних ЛН, али разлика у окултном захватању ЛН код инвазивних карцинома желуца није статистички значајна ($p>0,05$). Иако је инциденција окултног нодусног захватања већа код дифузних него код интестиналних карцинома, разлика такође није статистички значајна ($p>0,05$). На различиту расподелу окултне захваћености перигастричних ЛН не утичу значајно ни макроскопски тип раста (на основу Борманове класификације), ни хистолошки тип тумора (на основу класификације Светске здравствене организације), ни присуство венске инвазије у зиду желуца (pV), ни величина тумора ($p>0,05$) (Табеле 2 и 3).

Период надгледања од две године после хируршке интервенције преживела су 22 болесника (84,6%) (Графикон 2). Анализом појединачних случајева види се да су сви болесници који су умрли у току периода надгледања били с узнапредовалим инвазивним карциномима (стадијума $pT3/4$).

ДИСКУСИЈА

Концепт микрометастаза је, и поред низа одговора, покренуо и бројна питања. И даље постоје контроверзе у вези са клиничким значајем ЛН микрометастаза, најоптималније дијагностичке технике,

ТАБЕЛА 2. Фишеров тест тачне вероватноће окултног захватања перигастричних лимфних нодуса у зависности од макроскопских и хистолошких одлика аденокарцинома желуца.**TABLE 2.** Fisher's test or precise probability of occult lymph node involvement in relation to gross morphology and microscopic appearance of gastric adenocarcinoma.

		N0 (микрометастазе) N0 (micrometastases)	
Класификација аденокарцинома желуца Classification of gastric adenocarcinoma		Инциденција (%) Incidence (%)	p
Борманова класификација макроскопског раста тумора Classification of Bormann based on gross morphology			
Тип 1 и 2 Types 1 and 2		0	0.47
Тип 3 и 4 Types 3 and 4		33.3	
Лоренова класификација Classification of Laurén			
Интестинални тип Intestinal type		25.0	0.12
Дифузни тип Diffuse type		61.5	
Класификација Светске здравствене организације World Health Organization classification			
Папиларни и тубуларни тип Papillary and tubular types		33.3	0.12
Муцинозни и "signet-ring cell" тип Mucinous and signet-ring cell types		83.3	
Хистолошки градус Histological grade			
Градус 1 и 2 Grades 1 and 2		12.5	<0.05
Градус 3 и 4 Grade 3 and 4		64.3	
pT	захваћена субсероза (pT2) tumor invades the subserosa	41.2	0.40
	захваћена сероза (pT3) tumor penetrates the serosa	60.0	
pL	нису захваћени лимфни судови (pL0) no involvement of lymphatic vessels	0	<0.05
	захваћени су лимфни судови (pL1) the involvement of lymphatic vessels	62.5	
pV	нема венске инвазије (pV0) no involvement of venous vessels	29.4	0.07
	присутна венска инвазија (pV1) the involvement of venous vessels	71.4	

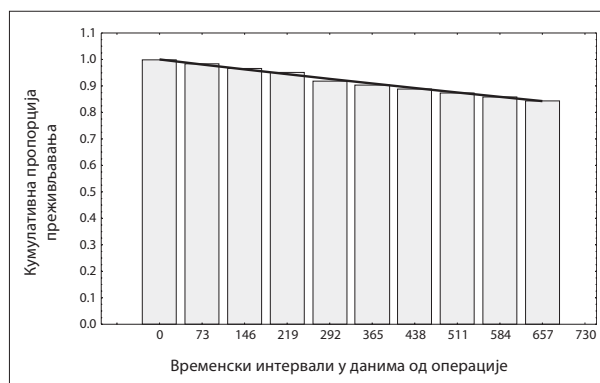
ТАБЕЛА 3. Окултно захватање перигастричних лимфних нодуса у зависности од максималног дијаметра тумора.**TABLE 3.** The occult lymph node involvement in relation to maximal tumor diameter.

	Mi ⁻	Mi ⁺		
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	t	p
Максимални дијаметар тумора (mm) Maximal diameter of tumor (mm)	82.6±37.5	87.6±34.9	0.834	0.41

могућности предвиђања присуства микрометастаза у регионалним ЛН на основу прегледа биопсијског материјала, као и значаја и могућности процене нодусног статуса на основу откривања микрометастаза у „стражарском” лимфном нодусу (*sentinel lymph node*). Опште је прихваћено да је боље хематоксилин-еозином (HE) најмање поуздан метод у дијагностиковању микрометастатске болести. Према подацима из литературе, HE техником, уколико се примени преглед серијских ткивних пресека, могуће је открити микрометастазе код 20% болесника без захваћених лимфних нодуса (стадијум pN0) [5]. Тачност имунохистохемијских техника значајно је већа и износи око 40%, а понекад и знатно више [4, 5, 7]. Уво-

ђење метода полимеризације ланаца реверзном транскриптазом (RT-PCR) омогућило је откривање микрометастаза код чак 60% болесника без захваћених лимфних нодуса, иако постоји могућност добијања једног броја лажних позитивних резултата узрокованих специфичном детекцијом туморских ћелија које су се одвојиле од примарног тумора а нису виталне, па чине само „контаминацију” ЛН [5, 8].

У нашој студији, применом имунохистохемијских метода, окултно захватање откривено је код 12 испитаника (46,2%): код два болесника (7,7%) окултно захватање је било типа G1, код осам (30,8%) типа G2 и код још два (7,7%) типа G3. Каи (Cai) и сарадници [7] су код 83 болесника са стадијумом тумор-



ГРАФИКОН 2. Функција преживљавања у периоду од две године после хируршке интервенције за болеснике код којих је анализирано окултно захватање лимфних нодуса.

GRAPH 2. Survival analysis in patients followed up two years after surgical procedure.

ске болести *pT3N0* помоћу имунохистохемијске технике открили окултно захватање ЛН код 65% ЛН првог и другог реда. Кикући и сарадници [5] су истом дијагностичком техником открили окултно захватање перигастричних ЛН код 43,2% болесника са инвазивним карциномом желуца у стадијуму *pN0*, а Ишида (*Ishida*) и сарадници [4] код 40%. Разлике приказане у литератури у откривању окултног захватања ЛН код болесника са инвазивним карциномом желуца у стадијуму *pN0* највише су условљене различитим стадијумом болести, јер су у групи болесника Ишиде и Кикућија и њихових сарадника [4, 5] и у нашој групи болесника анализирани они са хетерогеним типовима инвазивних карцинома желуца (стадијума туморске болести *pT2-4*), док су Каи и сарадници [7] анализирали само болеснике са стадијумом *pT3* туморске болести, којих је у нашој групи испитаника било мање од 20%. Међутим, аутори се слажу да је преваленција клинички значајног окултног захватања перигастричних ЛН (*Mi⁺*) статистички значајна, будући да је присутна у великом проценту код болесника у стадијуму *pN0*, што их сврстава у *pN⁺* болеснике.

Испитујући могућност преоперационе процене микрометастатског захватања регионалних ЛН, Натсугое (*Natsugoe*) и сарадници [9] су установили да експресија *E*-кадерина и α -катенина корелира са присуством ЛН микрометастаза. Кашимура (*Kashimura*) и сарадници [10] су показали да код раних карцинома желуца, поред биолошких одлика тумора, и опсег субмукозне инвазије корелира са присуством ЛН микрометастаза. У анализу преоперационе процене микрометастатског захватања регионалних ЛН у нашој студији укључене су макроскопске и хистолошке одлике примарног тумора. Од свих анализираних карактеристика на могућност процене окултног захватања перигастричних ЛН код болесника са стадијумом *pN0* значајно утичу хистолошки градус тумора (*GH*) и инвазија лимфних судова у зиду желуца (стадијум *pL1*). Болесници са туморима *GH3* и *GH4* чешће имају окултно захваћене перигастричне ЛН него болесници са туморима *GH1* и *GH2*. Каи и сарадници [7] такође наводе да је процена окултног захватања ЛН зависна од хистолошког градуса тумора, али у прогностичке факторе убрајају и величину тумора. У на-

шој групи испитаника више од 60% болесника са стадијумом *pL1* имало је окултно захваћене перигастричне ЛН (*Mi⁺*). Кашимура и сарадници [10] у прогностичке факторе убрајају лимфатичну инвазију и дубину продора тумора, а Каи и сарадници [11] и величину тумора и макроскопски тип раста, са напоменом да су ове студије ограничене на ране, субмукозне карциноме. У нашој студији, код болесника с раним карциномом желуца није потврђено окултно захватање перигастричних ЛН, што је у складу са нашим ранијим истраживањима [12]. У студијама које обрађују окултно захватање перигастричних ЛН код субмукозних карцинома желуца инциденција окултног захватања је 16-23,4% [4, 10, 13]. Одсуство окултног захватања у нашој групи испитаника може се објаснити малим бројем анализираних раних карцинома желуца. Са напредовањем дубине продора тумора кроз зид расте окултна захваћеност перигастричних ЛН, али та разлика није статистички значајна. За разлику од прогностичких фактора издвојених у нашој групи болесника, Кикући и сарадници [5] налазе да окултно захватање ЛН зависи од величине тумора, дубине инвазије и венске инвазије, а Ишида и сарадници [4] у прогностичке факторе убрајају и хистолошки тип тумора, наводећи да је инциденција окултног захватања чешћа код дифузних карцинома.

Бројне су студије које издвајају микрометастазе ЛН као независни прогностички параметар код болесника са карциномом желуца [4, 7, 13]. Међутим, један број студија (међу којима је и студија Националног центра за рак из Токија) указао је на чињеницу да присуство микрометастаза не утиче на преживљавање болесника са инвазивним карциномом желуца. Зиверт и сарадници [1] сматрају да микрометастазе немају клинички значај ни у случају евидентног захватања перигастричних ЛН потврђеног на препаратима обојеним *HE*. Почетна неслагања најпре су решена увођењем супкласификације окултног захватања ЛН на микрометастазе (*micrometastases*) и микрозахватање (*microinvolvement*) [7]. Микрометастазе представљају кластере туморских ћелија с реакцијом околних строма, док микрозахватање представља појединачне туморске ћелије или групе туморских ћелија без реакције околних строма. Концепт окултног захватања ЛН, који је доказан у бројним студијама, сада је озбиљно доведен у питање најновијим истраживањима која истичу значај микрозахватања параортних лимфних нодуса [14]. Изгледа да један број туморских ћелија које не узрокују реакцију строма у регионалном ЛН успева да измакне имунском надзору организма. Могуће објашњење овог феномена је да, осим реакције строма, и укупан број туморских ћелија у регионалним ЛН (које чине микрозахватање), као и однос целуларности тумора и броја тих ћелија могу играти значајну улогу у процени судбине окултног микрозахватања ЛН и прогнози болесника са карциномом желуца.

Кикући и сарадници [5] су извршили категоризацију окултног захватања ЛН која је данас, уз мале модификације, најшире прихваћена и за сада успева да помири све контроверзе у вези с окултним захватањем ЛН. У тој класификацији категорија *G1* означава присуство појединачних туморских ћелија у ЛН које

су лимфном струјом тек доспеле у ЛН (*single cell*), док G2 категорија означава иницијацију пролиферације малигних ћелија у ЛН, при чему је туморска зона промера мањег од 200 μm (*cluster*). Категорија G3 се односи на хистолошки евидентне микрометастазе промера од 200 μm до 2 *mm*. Фелбаум (*Fellbaum*) и сарадници [6] су проширили критеријуме значајности окултног захватања које су поставили Кикићи и сарадници са G2 и G3 категорије на присуство више од три канцерске ћелије по пресеку ЛН код најмање 10% прегледаних ЛН. И даље није познато колико је времена потребно и који је то критичан моменат који иницира пролиферацију појединачних ћелија у ЛН, нити да ли појединачне ћелије могу мигрирати и колонизирати у друге, удаљене органе.

У нашој групи болесници су надгледани током две године после хируршке интервенције. Овај период су преживела 22 испитаника (84,6%). Мали број испитаника и релативно кратак период надгледања није дозвољавао супстракциону анализу преживљавања у зависности од различитих фактора ризика. Анализом појединачних случајева види се да су сви болесници који су умрли у току периода надгледања били с узнапредовалим инвазивним карциномима (стадијума *pT3/4*). Поред нозолошких проблема, све више аутора сматра да је проблем различите интерпретације клиничког значаја окултног захватања ЛН код карцинома желуца значајно узрокован малим бројем анализираних случаја и ограниченим периодом надгледања [5]. Зато је данас значај окултног захватања перигастричних ЛН ограничен на две основне области: дефинисање критеријума за ограничену хируршку интервенцију код болесника с раним (субмукозним) карциномима на основу прецизне анализе захватања „стражарских” лимфних нодуса и дефинисање болесника у стадијуму *pN0* с окултним захватањем перигастричних лимфних нодуса који су евентуални кандидати за постоперационо адјувантно лечење.

ЗАКЉУЧАК

Око 40% болесника с аденокарциномом желуца и кардије, класификованих као стадијум *pN0* традиционалним начином прегледа ЛН, има нодусне микрометастазе уколико се примени специфично имунохистохемијско бојење хистолошких препарата. Због високе учесталости микрометастаза, специфична детекција микрометастатског захватања перигастричних лимфних нодуса треба да буде саставни део прегледа помоћу ресекције добијеног материјала код болесника код којих рутинским прегледом препарата (обојених хематоксилином и еозином) нису утврђене метастазе у регионалним лимфним нодусима.

ЗАХВАЛНИЦА

Рад је урађен у оквиру пројекта „Регулаторни пептиди, цитокини и фактори раста неуроендокрино-мунолошке осовине у онтогенези, онкогенези и инфламацији дигестивног тракта” (Пројекат 1752), којег у склопу „Основних истраживања” финансира Министарство за науку, технологију и развој Републике Србије за истраживачки период 2002-2004. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Roder JD, Muller J, et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg* 1996; 83:1144-7.
2. Baba H, Maehara Y, Inutsuka S, Takeuchi H, Oshiro T, Adachi Y, et al. Effectiveness of extended lymphadenectomy in noncurative gastrectomy. *Am J Surg* 1995; 169:261-4.
3. Hermanek P, Wittekind C. News of TNM and its use for classification of gastric Cancer. *World J Surg* 1995; 19:491-5.
4. Ishida K, Katsuyama T, Sugiyama A, Kawasaki S. Immunohistochemical evaluation of lymph node micrometastases from gastric carcinomas. *Cancer* 1997; 79:1069-76.
5. Kikuchi Y, Tsuchiya A, Ando Y, Yoshida T, Takenosita S. Immunohistochemical detection of lymph node microinvolvement in node-negative gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999; 2:173-8.
6. Fellbaum C, Kestlmeier R, Busch R, Bottcher K, Siewert JR, Hofer H. Prognostic relevance of microcarcinosis („microinvolvement”) in lymph nodes in gastric cancer. In: Siewert JR, Roder JD, editors. *Progress in gastric cancer research*. Munduzzi Editore, Bologna, 1997; 235-6.
7. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N, Sakatani T. Clinicopathological value of immunohistochemical detection of occult involvement in pT3N0 gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999; 2:95-100.
8. Kell MR, Winter DC, O'Sullivan GO, Shanahan F, Redmond HP. Biological behaviour and clinical implications of micrometastases. *Br J Surg* 2000; 87:1629-39.
9. Natsugoe S, Aikou T, Shimada M, Yoshinaka H, Takao S, Shimazu H, et al. Occult lymph node metastasis in gastric cancer with submucosal invasion. *Surg Today* 1994; 24:870-5.
10. Kashimura H, Ajioka Y, Watanabe H, Nishikura K, Iiri T, Asakura H. Risk factors for nodal micrometastasis of submucosal gastric carcinoma: assessment of indications for endoscopic treatment. *Gastric Cancer* 1999; 2:33-9.
11. Cai J, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Micrometastasis in lymph nodes and microinvasion of the muscularis propria in primary lesions of submucosal gastric cancer. *Surgery* 2000; 127:32-9.
12. Bjelović M. Значај спленектомије и дисекције лимфних нодуса уз стабло слезинске артерије у радикалном хируршком лечењу карцинома желуца различитих локализација. *Doktorska disertacija*. Medicinski fakultet, Beograd 2002.
13. Maehara Y, Oshiro T, Endo K, Baba H, Oda S, Ichiyoshi Y, et al. Clinical significance of occult micrometastasis lymph nodes from patients with early gastric cancer who died of recurrence. *Surgery* 1996; 119:397-402.
14. Natsugoe S, Nakashima S, Matsumoto M, Nakajo A, Miyazono F, Kijima F, et al. Paraaortic lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in advanced gastric carcinoma. *Gastric Cancer* 1999; 2:179-185.

PREVALENCE AND IMPORTANCE OF NODAL MICROMETASTASIS IN PATIENTS WITH GASTRIC ADENOCARCINOMA

Milos BJELOVIC¹, Predrag PESKO¹, Marjan MICEV^{2,3}, Vera TODOROVIC³,
Goran TRAJKOVIC⁴, Dejan STOJAKOV¹, Predrag SABLJAK¹

1. Department of Esophagogastric Surgery, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

2. Department of Pathology, Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

3. Laboratory for Immunohistochemistry and Electron Microscopy, Institute of Medical Research, Belgrade;

4. Institute for Statistics and Medical Informatics, University School of Medicine, Kosovska Mitrovica

ABSTRACT

Micrometastasis is a microscopic (less than 2 mm) deposit of malignant cells separated from the primary tumor. The incidence and importance of occult perigastric lymph node involvement were analyzed in 26 pN0 patients using the prospective method. The occult lymph node involvement was detected by immunohistochemical method using the anticytokeratin 8/18 antibody. Prevalence of clinically significant occult lymph node involvement (Mi+) was statistically significant, and found in 38.5% of pN0 patients. Out of tumor characteristics analyzed as possible predictors of occult lymph node involvement, the histological grade (GH) and the involvement of lymphatic vessels within gastric wall (pL1) had significant effect on the respective evaluation. The patients with histological grade 3 and 4 had occult lymph node involvement more often than those with grade 1 and 2 ($p < 0.05$). More than 60% of pL1 patients had occult lymph node involvement LN (Mi+). Due to

high prevalence of micrometastatic lymph node involvement, detection with specific immunohistochemical or molecular biology techniques should be a part of routine specimen examination in patients with pN0 gastric cancer.

Key words: adenocarcinoma, stomach, lymph nodes, micrometastasis.

Miloš BJELOVIĆ
Centar za hirurgiju jednjaka
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 07 15 / lokal 117
Faks: 011 351 03 77
E-mail: bjelovic@eunet.yu

СУБАРАХНОИДАЛНО КРВАВЉЕЊЕ ИЗ САКУЛАРНИХ АНЕУРИЗМИ КАО УЗРОК ПРИРОДНЕ СМРТИ

Слободан НИКОЛИЋ, Ирина БАЊАНИН, Александар СТАНОЈЕВИЋ

Институт за судску медицину, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Субарахноидално крвављење (SAH) из руптуриране сакуларне анеуризме артерија Вилисовог шестоугла може бити узрок напрасне природне смрти, а неретко анеуризма представља услов смрти. Урађена је ретроспективна аутопсијска студија на Институту за судску медицину у Београду за осамнаестогодишњи период. Одређивани су и анализирани неки од фактора ризика и патоанатомске одлике руптурираних сакуларних анеуризми. Узорак је обухватао 63 испитаника – 33 мушкарца и 30 жена, просечне старости $46,2 \pm 14,5$ година. У 26 случајева руптури анеуризме претходио је психички или физички напор. Највећи број фаталних анеуризми (41) локализован је у предњој половини Вилисовог шестоугла ($\chi^2=5,74$; $p<0,05$). Само у седам случајева анеуризме су биле дијаметра већег од 10 mm, много чешће су биле мање ($\chi^2=31,10$; $p<0,001$). Удруженост макроскопски видљивих атеросклеротских промена на артеријама Вилисовог шестоугла и анеуризме регистровани смо у 34 случаја ($\chi^2=0,32$; $p>0,1$).

Кључне речи: анеуризма, SAH, природна смрт, обдукција.

УВОД

Субарахноидално крвављење (*subarachnoidal hemorrhage* – SAH) је четврти интракранијумски узрок природне смрти и чини 1,8-5% свих природних смрти [1-4]. Од 50 до 85% морбозних субарахноидалних крвављења узроковано је руптуром конгениталне врећасте анеуризме (*aneurysma saccularis*) [4, 5]. Други извори SAH су ређи (васкуларне малформације, тумори, провале интрацеребралних крвављења у вентрикуле), као и друге интракранијумске анеуризме (атеросклеротске, микотичне, посттрауматске, дисекантне) [1, 2]. Као узредни налаз на обдукцији сакуларне анеуризме се могу наћи у 1-6% случајева [2, 6]. Руптура ове анеуризме доводи до смрти на лицу места у 25-70% случајева [1, 2, 4, 7], а у око 30% случајева доводи до смрти у следећа 24 часа [3].

Симптоми руптуре су главобоља, повраћање и губитак свести, који су обично нагли, без продрома. Ако крв продре из субарахноидалног простора у ткиво мозга или ако притиска околне структуре, настају жарни симптоми: афазија, хемиплегија, епилептични напади [7].

У случајевима SAH највероватнији узрок смрти је вазоспазам који настаје после руптуре [8]. Раније су као вазоактивне супстанце које започињу овај процес, између осталих, помињане ендотелин 1 и медијатори запаљења из тромбоцита [1, 2]. Ова једињења улазе и у вентрикуларни систем, те преко пода четврте мождане коморе могу директно деловати на једра у можданом стаблу [4]. Крв око можданог стабла индукује и фаталне аритмије [9]. Услед вазоспазма долази до исхемије мозга и истовремено до пораста интрацеребралног притиска, нарочито у првих 30 секунди од руптуре. Уколико крвављење траје дуже од 60 секунди а интракранијумски притисак порасте више од 80 mmHg, долази до престанка дисања и рада срца, односно напрасне смрти [10]. Уколико је SAH у задњој лобањској јами, онда је узрок смрти акутни опструктивни хидроцефалус [9].

У форензичкој патологији дилему прави изоловано субарахноидално крвављење после мање трауме главе (рецимо, у тучи) или психичког стреса, када треба наћи извор крвављења. Треба установити узрочну и просторно-временску везу између повреде, субарахноидалног крвављења и смртог исхода. У тим случајевима анеуризма је мање вредан део крвног суда и треба је схватити као посебно стање организма, тј. услов смрти (*conditio mortis*) [11-13].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се установи учесталост напрасних природних смрти услед субарахноидалног крвављења због руптуриране сакуларне анеуризме у нашим условима, а затим да се на формираном узорку установе епидемиолошке одлике испитаника (пол, узраст, навике, раније болести и др.), као и патоанатомске одлике руптурираних анеуризми (њихова локализација, величина, број, удруженост с атеросклерозом и друго).

МЕТОД РАДА

Урађена је ретроспективна аутопсијска студија на Институту за судску медицину у Београду. Анализирани су обдукциони протоколи, полицијски извештаји и хетероанамнестички подаци у свим случајевима напрасне природне смрти где је узрок било субарахноидално крвављење из руптуриране сакуларне анеуризме. Студија је обухватала двадесетогодишњи период – од 1983. до 2002. године. У сваком појединачном случају одређивани су фактори ризика: пушење дувана (хетероанамнестички податак о свакодневном пушењу најмање 20 цигарета барем пет година), хипертензија (хетероанамнестички податак о редовном узимању антихипертензивне терапије или танатолошки налаз на обдукцији), алкохоли-

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

Године / Age	≤18	19-30	31-45	46-60	61-75	≥75	Укупно / Total
мушкарци / male	1	1	12	12	5	2	33
жене / female	2	3	12	11	2	0	30
Укупно / Total	3	4	24	23	7	2	63

зам (танатолошки налаз масне промене јетре услед дејства алкохола), стрес који је претходио руптури највише 24 часа (физички напор, емотивно узбуђење, коитус, туча и слично, било да је јасно наведен у полицијском извештају, било да га је недвосмислено навела родбина у хетероanamнези). Одређиване су и патоанатомске одлике руптуриране сакуларне анеуризме у сваком случају појединачно: локализација, величина, број, провала у суседне структуре и удруженост с атеросклерозом крвних судова мозга.

Статистички метод којима су обрађени добијени резултати су χ^2 тест и Студентов t -тест.

РЕЗУЛТАТИ

Анализирани узорак обухватао је 63 испитаника – 33 мушкарца и 30 жена, старости од девет до 80 година. Просек година био је $46,2 \pm 14,5$ (медијана 46, мод 45): код мушкараца $40,0 \pm 14,6$, а код жена $46,2 \pm 14,7$ година. Дистрибуција анализираних узорка по полу и узрасту приказана је у табели 1.

У нашем је узорку било је: 47 пушача (25 мушкараца и 22 жене), 41 хипертоничар (22 мушкарца и 19 жена) и 15 алкохоличара (14 мушкараца и једна жена). У 26 случајева руптури анеуризме претходио је психички или физички напор, у 24 случаја није, а у 13 случајева то није могло да се утврди са сигурношћу.

Локализација руптурираних сакуларних анеуризми била је различита (Табела 2). Највећи број фаталних анеуризми (41, на бифуркацијама 20) локализован је у предњој половини Вилисовог шестоугла. Фаталних анеуризми дијаметра до 5 mm било је 46, дијаметра 5-10 mm 10, а дијаметра већег од 10 mm седам. Удруженост макроскопски видљивих атеросклеротских промена на артеријама Вилисовог шестоугла и анеуризме регистровани смо у 34 случаја. Пет од 63 испитаника имало је две, а четири испитаника три анеуризме.

ТАБЕЛА 2. Анатомска локализација сакуларних анеуризми.
TABLE 2. Anatomical localization of berry aneurysms.

Lokalizacija / Localisation	Број / Number
aa. vertebralis	1
a. basilaris	9
aa. cerebellaris	2
aa. cerebri posterior	10
aa. communicans posterior	2
aa. carotis interna	7
aa. cerebri media	20
aa. cerebri anterior	7
a. communicans anterior	5
Укупно / Total	63

уризме. Ниједан од наших испитаника није имао раније субарахноидално крвављење (на то указују браонкасто пребојена арахноидеја и мождано ткиво око анеуризме, што се види на обдукцији), а само је у једном случају субарахноидално крвављење било фамилијарно. Полицистичне бубреге удружене с анеуризмом имало је девет испитаника. Интрацеребрално крвављење је регистровано у 12 случајева, субдурално је било у три случаја, а комбиновано у шест случајева.

ДИСКУСИЈА

Многи аутори наводе да су смртоносна субарахноидална крвављења из анеуризми чешћа код жена [1, 6, 14], и то скоро двоструко [15]. Међутим, разлика између броја мушкараца и жена у нашем узорку није статистички значајна ($\chi^2=0,014$; $p>0,10$). Број мушкараца и жена у нашем узорку скоро је исти. Инциденција руптуре сакуларне анеуризме расте с годинама особе, те је највећи ризик од руптуре код особа старијих између 35 и 45 година [15], односно у петој деценији живота [1]. Овај је ризик мањи, али константан код особа старијих од 55 година [15]. Највећи број испитаника у нашем узорку има између 30 и 60 година. Разлика у просечним годинама старости између ових мушкараца и жена није статистички значајна ($t=1,65$; $p>0,05$).

Често се у литератури наводи да хипертензија може бити фактор ризика: број хипертоничара умрлих од SAH је од 25 до 54% [1, 3, 6]. Лечених хипертоничара или особа са танатолошким знацима хипертензије у нашем узорку било је само 15 (нешто мање од четвртине). Такође се често наводи да је и пушење фактор ризика: SAH је код пушача чешћи и до десет пута [6]. У нашем узорку било је 47 пушача (скоро три четвртине), али треба узети у обзир да је ова навика код нас врло распрострањена. У узорку је било 15 алкохоличара, који су мање-више и хипертоничари и пушачи. Руптури сакуларне анеуризме често претходи напор, односно стрес [1, 6]. Велике студије су показале да у 32% случајева SAH претходи напор, да се око 36% руптура десило током сна, а да су околности непознате у око 32% случајева [4]. У нашем узорку напор је претходио смрти код нешто више од трећине испитаника.

Фаталне анеуризме су у нашем узорку статистички значајно чешће локализоване у предњој половини Вилисовог шестоугла ($\chi^2=5,74$; $p<0,05$). У литератури се помиње да је око 85% анеуризми локализовано у предњој половини Вилисовог шестоугла [1, 2, 4, 6]. Смртоносније су, међутим, оне које су локализоване у задњој половини [2, 9, 16]. Израчунати ризик од напрасне смрти услед руптуре анеуризме износи 12,4%,

а када су у питању оне локализоване у задњој половини Вилисовог шестоугла, ризик расте и до 44,7% [17].

Инциденција смртних случајева услед руптурираних анеуризми у развијеним земљама је око 10 случајева на 100.000 становника [6, 15, 18], а само у 1% случајева анеуризме су установљене помоћу клиничких ангиографија [6, 18]. Ова диспропорција се може објаснити тиме да руптуришу анеуризме које су се скоро формирале, тј. оне које су мање, које се, пак, тешко откривају помоћу ангиографија. Израчунати ризик за руптуру анеуризме дијаметра до 10 mm мањи је од 41 недеље по њеном формирању, а највећи је седам дана од настанка анеуризме. После тога анеуризма се стабилизује, па је и ризик од руптуре мали и константан [18].

Анеуризме се ретко налазе код деце и младих особа. То би значило да се формирају с годинама, иако се сматра да су конгениталне [4]. Вероватно је у питању слабост зида, и то тунике медије, тако да се анеуризма појави и увећа под дејством фактора ризика [1, 4]. Како је њен зид тањи, руптура може потпуно да је уништи, тако да се у 5-15% случајева на обдукцији и не види место где је анеуризма била [2, 5, 9].

У нашем узорку анеуризме су биле веће од 10 mm у дијаметру, статистички значајно мање заступљене од оних чији је дијаметар мањи ($\chi^2=31,10$; $p<0,001$), а особе са анеуризмама мањим од 5 mm у дијаметру нису статистички значајно млађе од оних са већим анеуризмама ($t=0,98$; $p>0,05$).

Многи аутори сматрају да је атеросклероза фактор који много доприноси развоју анеуризме [1, 2], те да присутна атеросклероза не говори о атеросклеротском пореклу анеуризми, већ да су у питању два суперимпонирана процеса или да чак анеуризма представља организовани и хијализирани тромб [3]. У нашој студији испитаници с анеуризмама удруженим с атеросклеротским променама на артеријама Вилисовог шестоугла нису статистички значајније заступљени ($\chi^2=0,32$; $p>0,1$).

У 12-30% случајева анеуризме су мултилокуларне [1-3, 6]. У нашем узорку око 15% испитаника имало је мултилокуларне анеуризме. Око трећине особа имало је раније епизоде SAH [19], а 7-20% особа с анеуризмама имало је блиске рођаке с истом болешћу [6]. Оваквих случајева у нашем узорку нема.

Неки аутори указују на удруженост појаве сакуларних анеуризми са полицистичном болешћу бубрега [4, 6]. Заиста, у нашем узорку било је 15% таквих испитаника. У 43% случајева субарахноидално крвавање праћено је и интрацеребралним, а у 22% субдуралним крвавањем [2]. SAH је често праћен и ретиналним хеморагијама [6, 20]. Што је време надживљавања дуже од тренутка руптуре анеуризме, то је и инциденција ових компликација SAH већа. У нашем узорку ови су случајеви ретки, али је код свих наших испитаника, практично, била тренутна или убрзана смрт.

ЗАКЉУЧАК

Субарахноидално крвавање из руптуриране сакуларне анеуризме артерија Вилисовог шестоугла

може бити узрок напрасне природне смрти, а неретко анеуризма представља услов смрти. Обично је узрок смрти код релативно младих и средовечних особа. Фаталне анеуризме су чешће локализоване у предњој половини Вилисовог шестоугла. Опасније анеуризме су мање од 10 mm у дијаметру, а стрес није нужан фактор ризика. Атеросклероза не мора да буде удружена с анеуризмом. Такође, није неопходно наћи место где је анеуризма била, будући да руптура може потпуно да уништи анеуризму. Обдукцијом треба онда искључити друге могуће изворе крвавења (вакуларне малформације, интравентрикулумске провале интрацеребралних хематома, туморе, хематолошке поремећаје итд.).

ЛИТЕРАТУРА

- Girolami De U, Frosch M, Douglas A. The central nervous system. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, editors. Pathologic basis of disease. 5th ed. Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokio, WB Saunders Company, 1994; 1312-13.
- DiMaio V, DiMaio D. Forensic pathology. 2nd ed. London-New York-Washington, CRC Press, 2001.
- Spitz WU, Fisher RS. Medicolegal investigation of death. 2nd ed. Springfield-Illinois, Charles Thomas Publisher, 1980.
- Leetsma J, Magee DJ. Forensic aspects of general neuropathology. In: Leetsma J, editors. Forensic neuropathology. New York, Raven Press, 1988; 29-39.
- Knight B. Forensic pathology. 2nd ed. London-Sydney-Auckland, Arnold, 1996.
- Schievink WI. Intracranial aneurysms. N Engl J Med 1997; 336:17-23.
- Radojičić B. Klinička neurologija. 11th ed. Beograd-Zagreb, Medicinska knjiga, 1989.
- Karhunen PJ, Servo A. Sudden fatal or non-operable bleeding from ruptured intracranial aneurysm. Evaluation by post-mortem angiography with vulcanising contrast medium. Int J Legal Med 1993; 106(2):55-9.
- Black M, Graham DI. Sudden unexplained death in adults caused by intracranial pathology. Journal of Clinical Pathology 2002; 55:44-50.
- Zhao W, Ujiie H, Tamano Y, et al. Sudden death in a rat subarachnoid hemorrhage model. Neurol Med Chir 1999; 39(11):735-41.
- Gordon I, Shapiro HA, Berson SD. Forensic medicine. 3th ed. Edinburgh-London-Melbourne-New York, Churchill Livingstone, 1988.
- Zečević D. Sudska medicina. Zagreb, Juma, 1980.
- Milovanović M. Sudska medicina. 11th ed. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1988.
- Toshiyuki U, Masayasu T, Etsuro M. High frequency of unruptured intracranial aneurysms in female patients with ischaemic heart disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64:536-8.
- Nolsson OG, Lindgren A, Stahl N, et al. Incidence of intracerebral and subarachnoid haemorrhage in Southern Sweden. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:601-7.
- Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, et al. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurology 1995; 45(5): 871-4.
- Huang J, Van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. Neurosurgery 2002; 51(5):1101-5.
- Mitchell P, Jakubowski J. Estimate of the maximum time between formation of cerebral aneurysm and rupture. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 69:760-7.
- Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Van Gijn J. The notion of „warning leaks” in subarachnoid haemorrhage: are such patients in fact admitted with a rebleed? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68:332-6.
- Jonathan AE, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 2000; 342:29-36.

SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGE FROM BERRY ANEURYSMS AS A CAUSE OF NATURAL DEATH

Slobodan NIKOLIC, Irina BANJANIN, Aleksandar STANOJEVIC
Institute of Forensic Medicine, University School of Medicine, Belgrade

INTRODUCTION

Subarachnoidal hemorrhage (SAH) is the fourth most common intracranial cause of death. Approximately 50 to 85 percent of non-traumatic SAH is caused by rupture of congenital berry aneurysm. Symptoms of rupture are typically sudden and without any heralds. In most SAH cases, the vasospasm following the rupture is the most probable cause of death. In forensic pathology, an isolated SAH episode after minor head trauma should be considered dubious, and as mode of death.

OBJECTIVE

The objective of this paper was to establish the frequency of sudden natural death caused by SAH originating from ruptured berry aneurysm and to establish the epidemiologic characteristics of the deceased, as well as pathoanatomic characteristics of ruptured aneurysms.

MATERIAL AND METHOD

A retrospective autopsy study of the material of the Institute of Forensic Medicine in Belgrade was performed over a period of eighteen years. Some risk factors were estimated: smoking habits, hypertension, alcoholism, and stress 24 hours preceding the rupture. The following pathoanatomic features of berry aneurysms were determined: localization, size, number, spread to surrounding structures and any association with atherosclerosis of brain blood vessels.

RESULTS

The analyzed sample consisted of 63 examined individuals: 33 male and 30 female. Their age ranged from 9 to 89 years, with mean age of 46.2 ± 14.5 years. In our sample, there were 47 smokers (25 male and 22 female), 41 individuals who suffered from hypertension (22 male and 19 female), and 15 alcoholics (14 male and one female). In our sample, physical or mental stress preceded the berry aneurysm's rupture in 26 cases. Most of fatal berry aneurysms were localized in the anterior part of the circle of Willis (41 of them): 20 of them were localized in bifurcations. In 46 cases, the berry aneurysms were less than 5 mm in diameter, in 10 cases with a diameter measuring 5 to 10 mm and in 7 cases the aneurysms were larger than 10

mm in diameter. The association with macroscopically visible atherosclerotic lesions of the arteries of the circle of Willis was evident in 34 cases. Nine people had multilocular berry aneurysms. Polycystic kidney disease associated with berry aneurysms was evident in nine cases.

DISCUSSION

The difference between the number of males and females in our sample was not statistically significant ($\chi^2=0.014$; $p>0.10$). The age of the deceased mostly ranged from 30 to 60 years. There was no significant difference between the mean age of the males and females in our sample ($t=1.65$; $p>0.05$). In our sample, statistically significant localization of fatal berry aneurysm was the anterior part of the circle of Willis ($\chi^2=5.74$; $p<0.05$). The frequency of the berry aneurysms larger than 10 mm in diameter was less significant than those with smaller diameters ($\chi^2=31.10$; $p<0.001$). The individuals in our sample with aneurysms smaller than 5 mm in diameter were not significantly younger than individuals with larger ones ($t=0.98$; $p>0.05$). The number of individuals in our sample with berry aneurysms associated with atherosclerotic lesions was not statistically significant ($\chi^2=0.32$; $p>0.1$).

CONCLUSION

Sometimes, it is not possible to detect the exact localization of the ruptured berry aneurysm: the rupture may destroy the aneurysm completely. In such case, an autopsy should rule out other possible sources of intracranial bleeding, such as vascular malformations, intraventricular spreading of intracerebral hematomas, neoplasia, hematological disorders, etc.

Key words: aneurysm, SAH, natural death, autopsy.

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

СИНДРОМ НЕЗДРАВИХ ЗГРАДА – ПОСЛЕДИЦА САВРЕМЕНОГ НАЧИНА ЖИВОТА

Драгана НИКИЋ^{1, 2}, Душица СТОЈАНОВИЋ^{1, 2}

1. Институт за заштиту здравља, Ниш; 2. Медицински факултет, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

Термин „синдром нездравих зграда” користи се за ситуацију када се више од 30% запослених у некој згради жали на различите симптоме који се појачавају пропорционално времену које људи проводе у „нездраву” згради и нестају када се из ње изађе. Особе с овим синдромом обично имају вагусне симптоме, који се објективно не могу измерити и најчешће немају клиничке знаке болести. Разноликост симптома упућује на чињеницу да није у питању неко класично обољење. Циљ овог рада био је да се утврди да ли овакав синдром постоји и у нашој земљи, будући да се у последње време зидају зграде у којима је, због уштеде енергије, створена вештачка средина у просторијама у којима људи раде и бораве, а које су без природне вентилације и природног осветљења. У ово пилот-истраживање укључено је 812 особа које дуже од шест месеци раде у просторијама два трговачка центра у којима не постоји могућност за природну вентилацију и осветљење. Испитаници су анкетирани стандардним упитником, како би се утврдила преваленција симптома који се могу повезати са синдромом нездравих зграда. Прикупљени су подаци о перцепцији околине и здравственим проблемима који се јављају за време боравка у „вештачкој” средини. Испитаници су подељени по полу, старости, степену образовања (школској спреми) и према томе у којој су врсти радног односа (власник или радник). Добијени подаци показују да је учесталост симптома који се могу повезати са синдромом нездравих зграда статистички значајно већа код радника него код власника. Преваленција појединих симптома који могу да указују на синдром нездравих зграда је и до 75%. Очигледно је да на настанак овог синдрома утичу физички, психички и организациони фактори, али наше истраживање је показало да највећи утицај имају микроклиматски фактори, пре свега смањена влажност ваздуха и слабо струјање ваздуха. Добијени резултати указују на то да синдром нездравих зграда постоји у већини градова у нашој земљи, те је неопходно посветити му пажњу коју заслужује.

Кључне речи: синдром нездравих зграда, микроклиматски фактори, вештачка вентилација, вештачко осветљење.

УВОД

Синдром нездравих зграда представља комбинацију неспецифичних симптома који се јављају код запослених у зградама у којима не постоји могућност природног осветљења и природне вентилације. Овај синдром припада болестима савременог начина живота [1] и јавља се у последњих тридесетак година [2]. Подаци показују да је врло тешко проучавати овај синдром јер не постоје знаци обољења који се могу потврдити лабораторијским тестовима и другим медицинским истраживањима [3, 4]. Одсуство биолошке корелације, вагусна етиологија, као и чињеница да се не јавља код свих који бораве у овим зградама отежавају проучавање овог синдрома, те многи научници доводе у сумњу његово постојање [5].

Досадашња испитивања [6-12] показују да се код запослених најчешће јавља кластер неспецифичних симптома, као што су: главобоља, вртоглавица, мучнина, краткоћа даха, малаксалост, раздражљивост, умор, болови у мишићима и иритација очију, грла и коже. Ови симптоми су обично благи и код запослених не изазивају забринутост, тако да се они ретко јављају лекару. Интензитет симптома расте с временом проведенем у згради, а симптоми обично нестају после одласка из зграде.

Сматра се да је синдром последица пре свега лоших микроклиматских услова у зградама [13, 14] и присуства различитих полутаната и микроорганизама у ваздуху. Међутим, испитивања обично не показују присуство полутаната у већим концентрацијама, док бољи микроклиматски услови такође не доводе до значајнијег побољшања [15, 16]. Према неким теоријама, појава симптома више зависи од особина ли-

чности и психолошких фактора него од концентрације полутаната [17-19].

Овом проблему се у нашој земљи до сада није придавао значај и не постоје испитивања која би показала како услови на послу, где људи нису изложени за сада признатим ноксама, утичу на здравље запослених. Сматрало се да су само радници у фабрикама изложени штетним чиниоцима на радном месту, док су остала занимања занемарена у истраживањима. С обзиром на то да у литератури постоје подаци о појави синдрома нездравих зграда и у болницама и школама, а не само у канцеларијама [7], сигурно је да је велики део популације под ризиком.

ЦИЉ РАДА

У последње време у Нишу се, као и у другим градовима у нашој земљи, приликом изградње зграда води много рачуна о уштеди енергије. У овим зградама предвиђено је коришћење искључиво вештачке вентилације и вештачког осветљења, тако да постоји могућност да се код запослених јави синдром нездравих зграда.

Циљ овог рада је да се утврди да ли и у нашој земљи постоји овај проблем и, ако постоји, да се испитају услови који до њега доводе.

МЕТОД РАДА

У периоду од 2000. до 2002. године у неколико наврата су анкетирани запослени у два новоизграђена трговачка центра у Нишу („Калча” и „Подзем-

ни пролаз”) који раде дуже од шест месеци. Анкетирано је 812 особа старости од 18 до 70 година. Коришћена је анкета америчке Националне агенције за заштиту на раду и здравље (*National Institute of Occupational Safety and Health – NIOSH*) која је прилагођена нашим условима. Анкета је имала 44 питања која су подељена у неколико поглавља: лични подаци, особине просторија у којима испитаници раде, изложеност ризику на послу, притужбе на услове рада и постојећи симптоми. Анкетирање су вршили лекари.

Резултати анкете обрађени су компјутерским програмом *EPI-INFO 5.0*. Од статистичких параметара коришћени су: *t*-тест пропорција, релативни ризик (*RR*), интервал поверења (*CI*), χ^2 тест по Мантел-Хенцелу (*Mantel-Haenzel*) и *p*-вредност.

РЕЗУЛТАТИ

У анкетирању је учествовало 247 мушкараца и 565 жена. Испитаници су подељени према полу, старости, степену образовања и врсти радног односа (Табела 1). Највећи број испитаника има средњу стручну спрему (67,87%) и налази се у радном односу код приватних лица.

Велики број запослених је изложен факторима који, према подацима из литературе, могу да доведу до појаве синдрома нездравих зграда. Изложеност запослених потенцијалним штетним факторима на радном месту приказани су у табели 2. Употреба компјутера је врло висока (79,72%), док нешто мањи део запослених свакодневно ради и с апаратима за фотокопирање (21,90%). Скоро једна четвртина броја запосле-

ТАБЕЛА 1. Структура испитаника по полу, старости, школској спреми и врсти радног односа.
TABLE 1. Structure of study population according to sex, age, educational level and working position.

Старост Age	Пол Sex		Степен образовања Educational level			Радни однос Working position		Укупно Total	
	Мушки Male	Женски Female	Основно Elementary school	Средње Secondary school	Више и високо College and faculty	Власник Owner	Радник Employee	Број Number	%
до 20 година under 20 years	4	22	6	20	-	-	26	26	3.20
21-30 година 21-30 years	84	250	72	205	57	39	295	334	41.13
31-40 година 31-40 years	88	150	15	220	3	43	195	238	29.31
41-50 година 41-50 years	50	102	25	92	35	27	125	152	18.73
51-60 година 51-60 years	18	38	34	12	10	12	44	56	6.90
више од 60 година over 60 years	3	3	-	4	2	6	-	6	0.73
Укупно Total	247	565	152	553	107	127	685	812	
%	30.54	69.46	18.73	68.10	13.17	15.65	84.35	100	

ТАБЕЛА 2. Изложеност негативним факторима на радном месту.
TABLE 2. Exposure to negative factors at working place.

Присутан фактор Present factor	Изложеност Exposure	
	Број Number	%
вештачка вентилација artificial ventilation	342	42.11
вештачка осветљеност artificial light	372	45.81
употреба компјутера use of computers	647	79.72
употреба апарата за фотокопирање use of photocopiers	178	21.90
употреба телефакса use of fax machine	255	31.42
вештачка вентилација и вештачка осветљеност истовремено both artificial ventilation and artificial light	191	23.33
вештачка вентилација, вештачка осветљеност и употреба компјутера истовремено artificial ventilation, artificial light and computers use at the same time	149	18.12
вештачка вентилација, вештачка осветљеност и употреба апарата за фотокопирање истовремено artificial ventilation, artificial light and use of photocopiers at the same time	109	13.42

них је истовремено изложена већем броју штетних фактора (вештачка вентилација, вештачко осветљење, употреба компјутера и апарата за фотокопирање).

У анкети је велики број запослених имао примедбе на услове на радном месту. Ови подаци приказани су у табели 3.

Да би се утврдило да ли постоји разлика у притужбама на услове на радном месту у односу на пол, степен образовања и врсту радног односа, израчуната је пропорција помоћу *t*-теста. Када је у питању пол испитаника, мушкарци се жале на буку на радном месту (42,33%) и физички стрес (71,77%), што је статистички значајније у односу на особе женског пола. Када је у питању степен образовања, особе са основном и средњом стручном спремом су статистички значајније више имале притужбе на јачину осветљења (46,75%) и температуру просторија (70,12%), док су особе са вишим и високим образовањем чешће имале примедбу на ментални стрес (59,94%).

Веома је значајна разлика између притужби запослених радника и власника фирме. Статистички значајно је већа учесталост притужби код запослених у односу на власнике.

Да бисмо утврдили да ли ови симптоми зависе више од психичких или физичких фактора, упоредили смо учесталост појаве симптома код особа различитог пола, стручне спреме и врсте радног односа (Табела 4), као и учесталост појаве симптома у зависности од изложености комбинацији неповољних микроклиматских фактора (Табела 5).

Помоћу *t*-теста пропорција утврђено је да учесталост већине симптома статистички значајно зависи од тога у којој је врсти радног односа испитаник (да ли је власник предузећа, односно радње, или запослени), док у односу на пол и стручну спрему нисмо нашли значајнију разлику у учесталости симптома (осим за поспаност код особа са високом и вишом стручном спремом). Запослени радници се статистички значајно чешће жале на главобољу (50,21%),

поспаност (58,22%), краткоћу даха (37,26%) и запушен нос (40,75%) у односу на власнике.

Неповољни микроклиматски услови битно утичу на појаву синдрома болесних зграда, пре свега комбинација смањене влажности ваздуха и недовољног струјања ваздуха у просторијама, што је статистички значајније него присуство вештачке осветљености и вештачке вентилације.

Да би се симптоми могли повезати са синдромом нездравих зграда, у анкети је постављено и питање о времену када се симптоми јављају а када престају (Табела 6). Највећи број испитаника је одговорио да нема правила када се у току дана симптоми јављају (64,90%), али да симптоми престају када изађу из зграде (50,40%).

ДИСКУСИЈА

Резултати истраживања показују да се код испитиваних особа учестало јављају симптоми који се могу повезати са синдромом болесних зграда. Посебно је важан податак да код више од половине броја испитаника симптоми нестају када напусте зграду у којој раде. Појава различитих симптома код великог броја испитаника указује на то да у поменутиим трговачким центрима, чије запослене смо анкетирали, постоји синдром нездравих зграда.

У стручној литератури за сада нема јасних критеријума шта је то што зграду чини „нездравом“ [20], нити постоји консензус око дефиниције симптома који се јављају када је у питању овај синдром. Светска здравствена организација сматра да је појава ових симптома код више од 30% запослених упозорење о томе колико су лоши услови за рад у зградама у којима свакодневно боравимо [21]. Уколико користимо препоруку Светске здравствене организације, онда са сигурношћу можемо да тврдимо да у испитиваним објектима постоји синдром нездра-

ТАБЕЛА 3. Притужбе запослених на услове на радном месту (%).
TABLE 3. Employee's complaints on working conditions (%).

Фактор на радном месту Factors present at working places	Пол Sex		Образовање Educational level		Врста радног односа Working positions	
	Мушки Male	Женски Female	Основно и средње Elementary and secondary school	Више и високо College and faculty	Власник Owner	Радник Employee
бука noise	42.33*	10.81	30.52	32.71	20.01	20.52
влажност ваздуха air humidity	51.61	50.35	50.64	48.59	28.01	54.87*
осветљеност lighting	48.38	53.19	46.75*	32.68	21.05	57.49*
струјање ваздуха air flow	52.41	56.56	57.78	42.05	30.42	59.82*
температура temperature	44.35	48.05	70.12*	33.12	21.63	51.53*
непријатни мириси unpleasant smells	54.43	57.97	51.94	74.70	36.08	60.69*
физички стрес physical stress	71.77*	12.76	65.84	79.43	18.42	47.59*
ментални стрес mental stress	65.72	63.12	16.23	52.94*	45.62	67.24

* $p < 0,005$

ТАБЕЛА 4. Учесталост симптома код запослених у односу на пол, степен образовања и врсту радног односа (%).
TABLE 4. The incidence of symptoms in employees according to sex, educational level and working position.

Симптом Symptom	Пол Sex		Образовање Educational level		Врста радног односа Working position	
	Мушки Male	Женски Female	Основно и средње Elementary and secondary school	Више и високо College and faculty	Власник Owner	Радник Employee
главобоља headache	40.00	43.47	38.17	15.05	8.00	50.21*
поспаност sleepiness	49.51	56.63	48.70	74.76*	32.8	58.22*
успореност sluggishness	34.78	37.30	50.64	43.92	27.2	38.13
вртоглавица dizziness	15.66	25.66	25.97	43.92	21.60	23.72
мучнина nausea	7.50	11.96	16.49	21.49	4.00	11.79
краткоћа даха breathless	29.06	34.41	25.32	17.47	8.00	37.26*
запушен нос congested nose	33.71	40.00	40.25	32.14	20.00	40.75*
суво грло dry throat	40.42	45.11	32.46	21.28	31.2	45.99
свраб коже skin itching	19.54	18.13	16.23	15.88	11.20	19.79
пецкање у очима irritated eyes	28.26	35.82	40.90	33.08	28.00	34.49

* $p < 0,005$

ТАБЕЛА 5. Учесталост појаве симптома у односу на изложеност неповољним микроклиматским факторима на радном месту.
TABLE 5. The incidence of symptoms according to exposure to undesirable microclimatic factors at the working place.

Симптом Symptom	Вештачка осветљеност и вентилација Artificial ventilation and light				Смањена влажност ваздуха и недовољно струјање ваздуха Low humidity and air flow			
	RR	CI	χ^2	p	RR	CI	χ^2	p
главобоља headache	1.46	1.15-1.82	9.10	0.0025**	2.15	1.71-2.64	58.11	0.0001**
поспаност sleepiness	1.32	1.02-1.60	4.02	0.0444*	2.11	1.25-3.56	15.40	0.0000**
успореност sluggishness	4.41	1.33-15.16	7.75	0.0053**	2.27	1.78-2.88	54.19	0.0000**
вртоглавица dizziness	2.02	1.03-3.95	4.37	0.0365*	2.25	1.74-2.91	49.72	0.0000**
мучнина nausea	1.92	1.07-1.89	5.73	0.0166*	2.24	1.75-2.94	51.00	0.0000**
краткоћа даха breathless	1.38	1.05-1.74	4.68	0.0305*	2.30	1.73-2.84	52.52	0.0000**
затворен нос congested nose	1.42	1.14-1.85	7.72	0.0054**	2.31	1.83-3.01	58.09	0.0000**
суво грло dry throat	1.46	1.10-1.69	7.18	0.0073*	2.26	1.67-2.64	46.74	0.0000**
свраб коже skin itching	2.13	1.18-3.87	7.30	0.0070**	2.21	1.73-2.82	51.83	0.0000**
пецкање у очима irritated eyes	1.42	1.10-1.8	6.04	0.0043**	2.38	1.83-2.99	58.88	0.0000**

* $p < 0,05$; ** $p < 0.005$

ТАБЕЛА 6. Временски период настанка и престанка симптома.
TABLE 6. Period of development and ending of symptoms.

Одговори Answers	Питања / Questions					
	Када се јављају симптоми? When do the symptoms appear?			Када симптоми престају? When do the symptoms cease?		
	Ујутру In the morning	По подне At noon	Нема правила No rules	Напуштањем радног места Leaving the working place	Напуштањем зграде у којој ради Leaving the building he/she works in	Не престају Never stop
Број Number	98	188	526	256	410	146
%	12.10	23.00	64.90	31.60	50.40	18.00

вих зграда, будући да је преваленција појединих симптома већа од 70%.

До података о појави овог синдрома обично се долази тек после притужби запослених и микроклиматских мерења, која врло често не указују на значајније поремећаје [22]. Испитивање појаве симптома углавном се врши анкетирањем запослених [23], јер је то најлакши и најјефтинији начин испитивања. Недостатак овакве врсте испитивања је у томе што су подаци о симптомима и околини процене испитаника које су врло субјективне, а које зависе како од стварне ситуације, тако и од различитих психолошких фактора. Све ово може да доведе до појаве грешака и предрасуда, јер је врло тешко проценити учесталост симптома и претходне догађаје. Људи често различито схватају питања јер су многа сугестивна. У овом истраживању је, по мишљењу стручне јавности [24], коришћена најбоља анкета NIOSH, а анкетирање су вршили лекари који су били обучени да лакше објасне поједине симптоме и реше евентуалне недоумице у вези с питањима.

У нашем истраживању је утврђено да велики број запослених има примедбе на услове на радном месту. Није утврђено да притужбе зависе од пола испитаника, мада је у литератури забележено да особе женског пола често имају већи број примедби [12]. У односу на степен образовања, такође није било значајније разлике у притужбама, иако се то очекивало, јер највећи број занимања захтева основну или средњу стручну спрему а тај посао често обављају особе са вишим или високим образовањем. Међутим, евидентно је да значајно већи број примедби имају запослени радници у односу на власнике фирми, што указује на то да мотивација и задовољство на послу утичу на појаву ових симптома.

Подаци из литературе показују да испитаници имају најчешће вагусне симптоме који се објективно не могу измерити [23, 24]. Ови симптоми су често последица неких когнитивних процеса који утичу на аспекте перцепције. Запослени у згради често не могу са прецизношћу да идентификују узрок појаве одређених симптома (на пример, главобоља може да буде последица лошег квалитета ваздуха, али и лошег осветљења и прејаке буке), а досадашња истраживања овог синдрома указују на то да, осим фактора околине, на појаву симптома утичу и психолошки фактори (перцепција околине, осећај комфора), пол и фактори организације посла [25, 26].

У којој мери ће стрес из физичке околине изазвати непожељне здравствене последице зависи од личних особина изложених и њихове способности да се суоче са стресом [24]. Особине личности могу изменити осетљивост на иританте из животне средине или, пак, изазвати појаву симптома.

Упоредивањем утицаја различитих фактора околине (физичких, психичких, организационих) утврђено је да микроклиматски фактори (пре свега, смањена влажност ваздуха и недовољно струјање ваздуха) значајније утичу на појаву симптома од пола, степена образовања и врсте радног односа.

Оно што забрињава јесте чињеница да, због незнања проблема, запослени некада нису свесни опасности по здравље, па могу да занемаре симпто-

ме и не обрате се лекару. Посебно је опасно то што на оваквим радним местима раде углавном младе особе (73,81% особа је млађе од 40 година), а учесталост симптома је врло велика.

ЗАКЉУЧАК

Наше истраживање је показало да синдром нездравих зграда постоји у нашој земљи. Нажалост, није му посвећена пажња, а велики број људи, пре свега младих, под ризиком је да се код њих, због лоших услова на радном месту, развије неко обољење. Важно је напоменути да су особе које раде у тзв. непроизводним занимањима такође изложене неповољним факторима на радном месту, те и њих треба укључити у периодичне прегледе. Проблем представља и неадекватна евиденција о овим радницима, који често нису здравствени осигураници јер нису пријављени.

Синдром нездравих зграда опомиње да је неопходно консултовати и здравствене службе приликом изградње објеката у којима ће људи живети и радити, како би се деловало превентивно и избегла могућност да се касније јаве лоши микроклиматски услови, као и други потенцијални ризици по здравље људи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thorn A. Methodologic aspects of the study of modern-age diseases: the example of sick-building syndrome. *Int J Occup Environ Health* 2002; 8(4):363-702.
2. Wittczak T, Walusiak J, Palczynski C. Sick building syndrome – a new problem of occupational medicine. *Med Pregl* 2001; 52(5):369-73.
3. Appleby PH. ABC of work related disorders: building related illnesses. *BMJ* 1996; 313:674-7.
4. Smith R. In search of „non-disease”. *BMJ* 2002; 324:883-5.
5. Hedge A, Erickson WA, Rubin G. Predicting sick building syndrome at the individual and aggregate levels. *Environment International* 1996; 22(1):3-19.
6. Bardana EJ Jr, Montanaro A, O'Hollaren MT. Building-related illness: a review of available scientific data. *Clinical Review of Allergy* 1988; 6:61-89.
7. Ooi PL, Goh KT, Phoon MH, Foo SC, Yap HM. Epidemiology of sick building syndrome and its associated risk factors in Singapore. *Occup Environ Med* 1998; 5(3):188-93.
8. Andrea H, Beurskens AJHM, Metsemakers JFM, Van Amelsvoort LGPM, Van den Brandt PA, Van Schayck CP. Health problems and psychosocial work environment as predictors of long-term sickness absence in employees who visited the occupational physician and/or general practitioner in relation to work: a prospective study. *Occupational and Environmental Medicine* 2003; 60:295-300.
9. Wargocki P, Lagercrantz L, Witterseh T, Sundell J, Wyon DP, Fanger PO. Subjective perceptions, symptom intensity and performance: a comparison of two independent studies, both changing similarly the pollution load in an office. *Indoor Air* 2002; 12(2):74-80.
10. Phipps RA, Sisk WE, Wall GL. A comparison of two studies reporting the prevalence of the sick building syndrome in New Zealand and England. *NZ Med J* 1994; 112(1090):228-30.
11. Hodgson M. Sick building syndrome. *Occup Med* 2000; 15(3): 571-85.
12. Bogacka E. Sick building syndrome: three case reports. *Pol Merkuriusz Lek* 1999; 6(35):273-5.
13. Bholah R, Fagoonee I, Subratty AH. Sick building syndrome in Mauritius: are symptoms associated with the office environment? *Indoor and Built Environment* 2000; 9(1):44-51.

14. Mendell MJ. Non-specific symptoms in office workers: a review and summary of the epidemiologic literature. *Indoor Air* 1993; 3:227-36.
15. Boxer PA. Indoor air quality: a psychosocial perspective. *Journal of Occupational Medicine* 1990; 32:425-8.
16. Hodgson M. Indoor environmental exposures and symptoms. *Environ Health Perspect* 2002; 110(Suppl 4):663-7.
17. Schneider T, Skov P, Valbjorn O. Challenges for indoor environment research in the new office. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25(6):574-9.
18. Niven RM, Fletcher AM, Pickering CA, Faragher EB, Potter IN, Booth WB, et al. Building sickness syndrome in healthy and unhealthy buildings: an epidemiological and environmental assessment with cluster analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57(9): 627-34.
19. Tearle P. The sick building syndrome. *Commun Dis Public Health* 1999; 2(4):303-4.
20. Zweers T, Preller L, Brunekreef B, Boleij JSM. Health and indoor climate complaints of 7043 office workers in 61 buildings in the Netherlands. *Indoor Air* 1992; 2:127-36.
21. Hedge A. Suggestive evidence for a relationship between office design and self-reports of ill-health among office workers in the United Kingdom. *Journal of Architectural and Planning Research* 1984; 1:163-74.
22. World Health Organization. Indoor air pollutants: exposure and health effects. *EURO Reports and Studies* 78, World Health Organization, 1983.
23. Hedge A. Environmental conditions and health in offices. *International Reviews of Ergonomics* 1989; 3:87-110.
24. Hedge A, Burge PS, Wilson AS, Harris-Bass J. Work-related illness in office workers: a proposed model of the sick building syndrome. *Environment International* 1989; 15:143-58.
25. Hedge A, Erickson W, Rubin G. Effects of personal and occupational factors on sick building syndrome reports in air conditioned offices. In: Quick JC, Murphy LR, Hurrell Jr JJ, ed. *D.C. American Psychological Association* 1992; 286-98.
26. Boxer PA. Occupational mass psychogenic illness: history, prevention, and management. *Journal of Occupational Medicine* 1985; 27:867-72.

SICK BUILDING SYNDROME – A DISEASE OF MODERN AGE

Dragana NIKIĆ^{1,2} Dusica STOJANOVIC^{1,2}

1. Institute for Public Health, Nis; 2. Medical Faculty University School, Nis

ABSTRACT

Sick building syndrome (SBS) is a term used to describe situation in building when more than 30% of occupants suffer from various symptoms which tend to increase by severity during the time people spend in "sick" building and disappear when they leave the building. Typical cases of SBS report vague symptoms, which cannot be objectively measured, and sufferers usually show no clinical signs of illness. Symptom heterogeneity suggests that they do not represent a single disorder. The objective of our study was to establish if SBS is present in our town because new buildings have been built lately producing the artificial environment – exclusively artificial lightning and mechanical ventilation. A total of 812 subjects were included in our study. The investigation of SBS was performed by standardized questionnaires to determine the prevalence of symptoms and complaints. Questionnaires were used to collect data on perception of environment conditions and health during the period they work in this building. The subjects were divided in three groups according to sex, level of education and

ownership. Our data suggested that the incidence of symptoms was higher in employers than in owners of the offices. Moreover, the prevalence of SBS was very high – up to 74.76%. It is obvious that certain physical, psychological and organizational factors are involved in the incidence of symptoms, but our investigation suggests that physical factor has a dominant role in development of symptoms, particularly low humidity and low air flow. In addition, our judgment is that SBS exists in our city, probably in the whole country and, therefore, it must be investigated properly.

Key words: sick building syndrome, microclimate factors, mechanical ventilation, artificial lightning.

Dragana NIKIĆ
Institut za zaštitu zdravlja
Bulevar Zorana Đinđića 50, 18000 Niš
Tel: 018 334 766
E-mail: nikic@medscape.com

ОБОЉЕЊА ЛОКОМОТОРНОГ СИСТЕМА КОД РАДНИКА ЗАПОСЛЕНИХ У ШУМАРСТВУ

Слађана ВУКОВИЋ¹, Срмена КРСТЕВ¹, Милош МАКСИМОВИЋ²

1. Институт за медицину рада и радиолошку заштиту, Клинички центар Србије, Београд;

2. Институт за хигијену и медицинску екологију, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Бројни фактори радне средине могу изазвати промене на локомоторном систему. Доминантни штетни фактори у шумарским пословима су вибрације, неповољни микроклиматски услови, бука, прековремени рад, физичко оптерећење и дуготрајно понављање истих покрета. Циљ овог рада је анализа заступљености обољења локомоторног система и разлика у учесталости ових обољења код радника запослених на различитим пословима у шумарству. За испитивање су изабрани радници мушког пола запослени у шумарству ($N=65$), који су подељени у две групе: секачи мотористи ($N=33$) и други шумски радници ($N=32$). Испитивани радници су сличне животне доби и имају приближно исто година радног стажа, као и година рада у шумарству. Радници запослени у шумарству имају високу преваленцију обољења локомоторног система (секачи мотористи 69,7% а други шумски радници 62,5%). Независно од врсте делатности у шумарству, запажа се честа појава дегенеративних обољења кичменог стуба. Код секача моториста, с обзиром на природу посла и руковање моторном тестером, утврђена је статистички нешто већа учесталост синдрома карпалног канала ($OR=3,09$; 95% $CI=0,64-19,72$) у односу на друге раднике у шумарству. Дијагноза латералног епикондилитиса хумеруса постављена је само код радника секача моториста са преваленцијом од 18,2%.

Кључне речи: шумарство, секач моториста, синдром карпалног канала, латерални епикондилитис.

УВОД

Физички фактори радне средине могу изазвати промене у локомоторном систему. При нагомиланом деловању физичких фактора (механичких и других) може доћи до повреда локомоторног система и ова оштећења припадају домену професионалног трауматизма. Другу групу оштећења узрокује дуготрајно понављање истих покрета, чији интензитет и трајање надјачавају резистенцију ткива. То изазива различите поремећаје у структури зглобова, везивног ткива, мишића и тетива. Поменуте болести могу настати и при деловању вибрација, неповољних микроклиматских и других услова. Најзначајнију улогу у настанку ових болести играју конституција и предиспозиција, јер од стања везивног ткива и неуроваскуларног система зависи када и како ће се јавити оштећење и каквог ће интензитета то оштећење бити.

Неки аутори сматрају да је улога професионалног фактора у настанку обољења горњих екстремитета насталих услед кумулативне трауме – који су познати као *CTDs* (*cumulative trauma disorders of the upper extremity*) – била потцењена и да је улога професионалног фактора већа него што се мислило. Овој групи припада велики број обољења, као што су: синдром карпусног канала, тендовагинитис, епикондилитис, периартритис хумероскапуларис и др. Ова обољења настају када радне операције захтевају понављање активности које прелазе биомеханичке способности радника. Њиховој појави доприносе и вибрације, прековремени рад, лоша организација ритма рада и одмора, као и други фактори везани за радно место [1].

Применом механизације у шумарству знатно је појасла продуктивност, али овакав рад излаже радни-

ке новом низу штетности: вибрацијама, буци и издупним гасовима мотора. Доминантни штетни фактори при раду са моторном тестером су бука и локалне вибрације које потичу од рада тестере, као и физичко оптерећење које проистиче од тежине тестере и положаја тела у коме се одређене операције обављају. Вибрације које настају при раду са вибрирајућим алатом, улазећи преко руку радника, делују локално – трауматизирајуће, али и рефлексно, изазивајући постепено функционалне а затим и органске промене, пре свега на васкуларном, нервном и костно-мишићном систему [2, 3].

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је анализа заступљености обољења локомоторног система и разлика у учесталости ових обољења код радника запослених на различитим пословима у шумарству, зависно од изложености различитим професионалним штетним факторима.

МЕТОД РАДА

Истраживање је обављено у групи радника у шумарству који су хоспитализовани на Институту за медицину рада и радиолошку заштиту у Београду од 1992. до 1993. године. У питању су били радници мушког пола запослени у шумарству ($N=65$), који су подељени у две групе испитаника: секачи мотористи ($N=33$) и радници запослени на другим радним местима на коришћењу шума – помоћни радник, руковалац машинама и радник на одржавању ($N=32$). Групе су формиране на основу врсте делатности и разлике у изложености професионалним штетним фак-

торима, као што то су: физичко оптерећење, рад на отвореном простору, прашина биљног порекла, бука. Секачи мотористи су поред ових штетности изложени и локалним вибрацијама. Испитаници су сличне животне доби и имају приближно исто годишња радног стажа у шумарству на поменутих пословима. Просечна старост секача моториста је 47 ± 7 година (најмлађи радник има 32, а најстарији 62 године), а као секачи мотористи раде 20 ± 6 година. Просечна старост у другој групи радника је 47 ± 7 година, са просеком рада у шумарству од 18 ± 7 година.

Обољења локомоторног система која су анализирани, односно критеријуми који су коришћени за постављање дијагнозе су:

1. синдром карпалног канала: клинички преглед (позитиван Тинелов знак и Фаленов тест) и позитиван електронеурографски налаз;
2. латерални епикондилитис хумеруса: клинички преглед (бол на палпацију у пределу латералног епикондила, бол у лакту приликом покрета, оток у пределу захваћене тетиве и ограничени покрети екстензије у ручном зглобу);
3. цервикални синдром: клинички преглед (бол и ограничени покрети у пределу вратне кичме са спазмом паравертебралне мускулатуре) и рендгенографске промене на вратном делу кичменог стуба;
4. лумбални синдром: клинички преглед (бол и ограничени покрети у пределу лумбалне кичме са спазмом паравертебралне мускулатуре) и рендгенографске промене на лумбалном делу кичменог стуба.

Анализа података је рађена статистичком евалуацијом помоћу различитих модела дескриптивне и аналитичке статистике. Сви подаци су анализирани помоћу програма SPSS за Windows 8.0.

РЕЗУЛТАТИ

Код секача моториста регистрована су 23 обољења локомоторног система (69,7%), а код других шумских радника 20 обољења (62,5%), при чему није утврђена статистички значајна разлика ($OR=1,38$; $95\%CI=0,44-4,39$) (Табела 1).

Код секача моториста често се дијагностикују CTDs; преваленција латералног епикондилитиса је 18,2%, а преваленција синдрома карпалног канала 24,2% (Табела 2). Секачи мотористи имају три пута већу учесталост синдрома карпалног канала у односу на другу групу шумских радника, али не на нивоу статистичке значајности ($OR=3,09$; $95\%CI=0,64-19,72$). Дијагноза латералног епикондилитиса хумеруса постављена је само у првој групи радника. Код четири радника епикондилитис је локализован на десном лакту а код два радника на левом лакту.

Није утврђена статистички значајна разлика у појави дегенеративних обољења кичменог стуба, иако су у другој групи радника чешће били регистровани цервикални синдром ($OR=0,67$; $95\%CI=0,17-2,54$) и лумбални синдром ($OR=0,56$; $95\%CI=0,19-1,70$), него у групи секача моториста (Табела 3).

ТАБЕЛА 1. Учесталост обољења локомоторног система испитиваних радника.

TABLE 1. The incidence of musculoskeletal diseases in selected workers.

Занимање Occupation	Локомоторна обољења Musculoskeletal diseases		
	N	%	OR (95%CI)
Секач моториста (N=33) Woodcutters	23	69.7	1.38 (0.44-4.39)
Други шумски радници (N=32) Other loggers	20	62.5	–

ТАБЕЛА 2. Најчешћа обољења настала услед кумулативне трауме испитиваних радника.

TABLE 2. The most frequent cumulative trauma disorders in selected workers.

Занимање Occupation	Синдром карпусног канала Carpal tunnel syndrome			Латерални епикондилитис хумеруса Lateral humeral epicondylitis		
	N	%	OR (95%CI)	N	%	OR (95%CI)
Секач моториста (N=33) Woodcutters	8	24.2	3.09 (0.64-19.72)	6	18.2	–
Други шумски радници (N=32) Other loggers	3	9.4	–	–	–	–

ТАБЕЛА 3. Најчешћа дегенеративна обољења кичменог стуба испитиваних радника.

TABLE 3. The most frequent degenerative changes of spinal column in selected workers.

Занимање Occupation	Цервиксни синдром Cervical syndrome			Лумбални синдром Lumbar syndrome		
	N	%	OR (95%CI)	N	%	OR (95%CI)
Секач моториста (N=33) Woodcutters	6	18.2	0.67 (0.17-2.54)	16	48.5	0.56 (0.19-1.70)
Други шумски радници (N=32) Other loggers	8	25.0	–	20	62.5	–

ДИСКУСИЈА

Добијени резултати се могу објаснити природом посла радника запослених у шумарству. Основно средство за сечу и израду шумских сортимената у нашим условима је моторна тестера. Рад са моторном тестером захтева и статички и динамички рад, који укључује готово сва анатомска подручја горњих екстремитета, уз јаку мишићну снагу потребну за придржавање моторне тестере. При томе се рад одвија на отвореном простору уз дејство често неповољних климатских фактора. Код секача моториста присуство понављаних покрета при извођењу радних задатака и изложеност локалним вибрацијама доводи до микротраума ткива и зглобова у систему шака–рука, што резултира појавом костно-зглобних обољења горњих екстремитета насталих услед кумулативне трауме.

Бројне епидемиолошке студије проучавале су факторе ризика за настанак латералног епикондилитиса. Значајан професионалан ризик су физичко оптерећење горњих екстремитета у току рада и кружни покрети у зглобу лакта при извођењу радних операција [4]. Ови фактори доприносе не само развоју латералног епикондилитиса, већ и споријем опоравку функције зглоба лакта и смањењу бола у лакту након примењене терапије [5]. Бовенци (*Bovenzi*) [6] је приметио чешћу појаву бола у врату и горњим екстремитетима код секача моториста него код радника контролне групе, као и корелацију ових обољења са дужином дневне изложености вибрацијама. Главни фактори ризика су механички стрес у току трансмисије вибрација у систему шака–рука и тежак физички рад потребан ради контроле снаге вибрирајућег алата и извршења радног задатка.

У истој студији нађена је висока преваленција синдрома карпалног канала код радника запослених у шумарству (38,4%), што је у сагласности с резултатима (26%) до којих је дошао Фаркила (*Färkilä*) [7]. Такође се наводи да локалне вибрације у комбинацији са тешким физичким радом од пет до десет пута повећавају учесталост синдрома карпусног канала [8]. У једној студији је нађена значајна веза између изложености вибрацијама и смањене покретљивости зглобова [9]. Патогенетски механизам настанка овог синдрома код радника који раде са вибрирајућим алатом је интринеурални едем нерва медијануса и оток синовијске опне тетива које пролазе кроз карпусни канал. Употреба вибрирајућег алата доводи до патолошких промена у костно-зглобном систему шака–рука, што изазива болове у рукама и смањењу покретљивост зглобова. Рад са вибрирајућим алатом не представља само механички стрес, већ укључује и тежак физички рад, принудни положај тела и јаку снагу мишића. Држање, стезање и притисак предмета на шаку доприносе појави синдрома карпусног канала код секача моториста [5].

Оштећења интервертебралног дискуса, нарочито у лумбалној регији, честа су код радно активног становништва, а могу га проузроковати како непрофесионални, тако и професионални фактори. Болест се најчешће јавља код особа које подижу, гурају и вуку терет, односно обављају било какав тежак физички посао [1]. Радници у шумарству обављају занимања

која носе велики ризик за настанак поменутих обољења [10]. Лош ослонац на радном месту, тежак рад и принудним положај тела при раду узрокују оптерећење мишића и тетива, што се манифестује укоченошћу и болом у раменима, врату и леђима [11]. Резултати епидемиолошких студија показали су да дужи положај врата у флексији, рад у принудном положају руку са физичким оптерећењем руку у току рада, рад у повијеном положају кичменог стуба и експозиција локалним вибрацијама представљају факторе ризика за настанак бола у врату [12, 13].

Комбиновани ефекти горенаведених фактора могу повећати преваленцију костно-зглобних обољења код радника у шумарству и утицати на њихову радну способност. Резултати статистике здравственог стања становништва у Финској показали су да су у периоду од 1983. до 1986. године 34-41% шумаара имали смањену радну способност због костно-зглобних обољења [14].

ЗАКЉУЧАК

Код радника запослених у шумарству, будући да обављају занимања која су тежак физички рад, учесталост обољења локомоторног система је велика. Независно од врсте делатности у шумарству, запажа се честа појава дегенеративних обољења кичменог стуба цервиксне и лумбалне регије. Код секача моториста, с обзиром на природу посла и руковање моторном тестером, утврђена је већа учесталост *CTDs* (синдром карпусног канала и латерални епикондилитис) у односу на раднике који обављају друге послове у шумарству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Savić D, Savić M. Lokomotorni sistem. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, Beograd, 1997; 1108-28.
2. Jocić N. Šumarstvo. U: Vidaković A, ur. Medicina rada I. Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, Beograd, 1996; 428-31.
3. Krivokapić N. Vibracije. U: Vidaković A, ur. Medicina rada II. Udruženje za medicinu rada Jugoslavije, Beograd, 1997; 605-9.
4. Lewis M, Hay EM, Paterson SM, Croft P. Effects of manual work on recovery from lateral epicondylitis. Scand J Work Environ Health 2002; 28(2):109-16.
5. Leclerc A, Landre MF, Chastang JF, Niedhammer I, Roquelaure Y. Upper-limb disorders in repetitive work. Scand J Work Environ Health 2001; 27(4):268-78.
6. Bovenzi M, Zadini A, Franzinelli A, Borgogni F. Occupational musculoskeletal disorders in the neck and upper limbs of forestry workers exposed to hand-arm vibration. Ergonomics 1991; 34(5):547-62.
7. Färkilä M, Pyykkö I, Jantti V, Aatola S, Starck J, Korhonen O. Forestry workers exposed to vibration: a neurological study. BJ Ind Med 1988; 45:188-92.
8. Wieslander G, Norbäck D, Göthe CJ, Juhlin L. Carpal tunnel syndrome (CTS) and exposure to vibration, repetitive wrist movements, and heavy manual work: a case-referent study. BJ Ind Med 1989; 46:43-7.
9. Bovenzi M, Zadini A, Franzinelli A, Borgogni F. Occupational musculoskeletal disorders in the neck and upper limbs of forestry workers exposed to hand-arm vibration. Ergonomics 1991; 34(5):547-62.
10. Johanning E. Evaluation and management of occupational low back disorders. AJ Ind Med 2000; 37:94-111.

11. Yamada S, Sakakibara H. Prevention strategy for vibration hazards by portable power tools, National forest model of comprehensive prevention system in Japan (Review article). *Ind Health* 1998; 36:141-53.
12. Ariëns GAM, Van Mechelen W, Bongers PM, Bouter LM, Van der Wal G. Physical risk factors for neck pain. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26(1):7-19.
13. Ariëns GAM, Bongers PM, Hoogendoorn WE, Van der Wal G, Van Mechelen W. High physical and psychosocial load at work and sickness absence due to neck pain. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28(4):222-31.
14. Koskimies K, Pyykkö I, Starck J, Inaba R. Vibration syndrome among Finnish forest workers between 1972 and 1990. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64:251-56.

MUSCULOSKELETAL DISEASES IN FORESTRY WORKERS

Sladjana VUKOVIĆ¹, Srmena KRSTEV¹, Milos MAKSIMOVIC²

1. Institute of Occupational and Radiological Health, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

2. Institute of Hygiene and Medical Ecology, University School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

The most common hazards in the forestry that may induce disorders of the musculoskeletal system are vibrations, unfavorable microclimatic conditions, noise, over-time working hours, work load and long-term repeated movements. The objective of this study was to analyze the prevalence of musculoskeletal diseases and its difference among workers engaged in various jobs in the forestry. Two groups of workers were selected: woodcutters operating with chain-saw (N=33) and other loggers (N=32). Selected workers were of the similar age and had similar total length of employment as well as the length of service in the forestry. Both groups of workers employed in the forestry had the high prevalence of musculoskeletal diseases (woodcutters 69.7% and other loggers 62.5%, respectively). Degenerative diseases of spinal column were very frequent, in-

dependently of the type of activity in the forestry. Non-significantly higher risk of carpal tunnel syndrome was found in woodcutters with chain-saw compared to workers having other jobs in the forestry (OR=3.09; 95%CI=0.64-19.72). The lateral epicondylitis was found only in woodcutters operating with chain-saw with the prevalence of 18.2%.

Key words: forestry, chain-saw operators, carpal tunnel syndrome, lateral epicondylitis.

Sladjana VUKOVIĆ
Omladinskih brigada 194
11070 Novi Beograd
Tel: 011 172 858

EX VIVO РЕПАРАЦИЈА АНЕУРИЗМЕ ДЕСНЕ РЕНАЛНЕ АРТЕРИЈЕ КОЈА ЈЕ УДРУЖЕНА С ОПЕРАЦИОНИМ ЛЕЧЕЊЕМ АНЕУРИЗМЕ АБДОМЕНСКЕ АОРТЕ

Душан М. КОСТИЋ¹, Лазар Б. ДАВИДОВИЋ¹, Драго Д. МИЛУТИНОВИЋ²,
Радомир Б. СИНЂЕЛИЋ¹, Марко В. ДРАГАШ¹, Момчило У. ЧОЛИЋ¹

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

2. Институт за урологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Код мушкарца старог 75 година истовремено су хируршки лечене анеуризме абдоменске аорте и анеуризме десне реналне артерије. Након ресекције анеуризме абдоменске аорте реконструкција је извршена дакрон (*Dacron*) графтом, док је лечење анеуризме дисталног дела десне реналне артерије захтевало привремену експлантацију и аутоотрансплантацију бубрега (хирургија *ex vivo*). Постоперациони опоравак је протекао нормално.

Кључне речи: анеуризма реналне артерије, хирургија *ex vivo*.

УВОД

Анеуризме реналних артерија су релативно ретке и, према до сада објављеним истраживањима, са инциденцијом од 0,3 до 1,0% [1, 2]. Међутим, имајући у виду анеуризме висцералних артерија, реналне се јављају код 15-25% болесника [2, 3].

Хируршко лечење дистално локализованих анеуризми реналних артерија понекад захтева привремену експлантацију, тзв. *ex vivo* реконструкцију и реимплантацију или аутоотрансплантацију.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 75 година примљен је због болова у леђима и десној половини трбуха. Годинама се лечио због повишеног крвног притиска, а неколико месеци је имао хроничну инсуфицијенцију бубрега (уреја: 15,6 *mmol/l*, креатинин: 191 *μmol/l*). На транслумбалној аортографији се показала јукстаренална анеуризма абдоменске аорте и анеуризма десне реналне артерије локализоване у хилусу бубрега (Слика 1).

Операционо лечење је обављено у условима континуиране епидуралне тораксне анестезије и опште и ендотрахејске анестезије. Коришћен је трансперитонеумски приступ кроз медијалну лапаротомију. После мобилизације и медијалне ротације асцендентног колона урађен је Кохеров маневар, па су тако приказани предња страна десног бубрега, уретер и васкуларна петељка са великом хиларно локализованом сакуларном анеуризмом. Због неприступачности анеуризме десне реналне артерије, бубрег је експлантиран. Операцију су затим наставила два хируршка тима. Први тим је на стандардан начин ресецирао анеуризму абдоменске аорте и учинио реконструкцију бифуркационим дакрон (*Dacron*) графтом. Други тим је урадио *ex vivo* репарацију анеуризме реналне артерије. Све време бубрег је био перфундован Колинсовим (*Collins*) раствором, који се добија мешањем рас-

твором „Колинс I” и „Колинс II”, чији састав је приказан у табели 1.

Оба раствора се чувају у фрижидеру на +4°C и отварају се непосредно пре употребе. Садржај раствора „Колинс I” се сипа у раствор „Колинс II”, а потом се мућка око 10 минута. У реналну артерију бубрега, који се налази у посуди са стерилним ледом, уводи се



СЛИКА 1. Транслумбална аортографија показује јукстареналну анеуризму абдоменске аорте и сакуларну анеуризму десне бубрежне артерије, која је означена стрелицом.

FIGURE 1. Translumbal angiography showed juxtarenal abdominal aortic aneurysm associated with saccular right renal artery aneurysm (arrow).

ТАБЕЛА 1.
TABLE 1.

Колинс I Collins I		Колинс II Collins II	
EDTA	1.343 mmol/l	глюкоза glucose	190 mmol/l
Na	52.69 mmol/l	Mg	31.25 mmol/l
Cl	74.98 mmol/l	SO ₄	31.25 mmol/l
K	574 mmol/l	Ph	4.0
Ph	7.4		
Количина Volume	100 ml	Количина Volume	400 ml

венска канила кроз коју се врши испирање. Поступак је завршен када је бубрег сасвим бео, хладан и мек, а испирак који излази на бубрежну вену потпуно бистар. У хилусу бубрега се у нивоу прве бифуркације налазила сакуларна анеуризма пречника од 4 cm. Из ње су у бубрег полазиле три гране (Слика 2).



СЛИКА 2. Завршна фаза ресекције сакуларне анеуризме десне бубрежне артерије.

FIGURE 2. The end of the aneurysmal resection.

Извршена је комплетна ресекција анеуризме. Након тога је најдужа и највећа ренална артерија термино-терминално анастомозирана са тубуларним PTFE графтом од 6 mm. Једна од ужих и краћих артерија је термино-латерално имплантирана у помену-ту артерију, а друга у PTFE графт (Слика 3).



СЛИКА 3. Сложена ex vivo артеријска реконструкција после анеуризматске ресекције.

FIGURE 3. Arterial reconstruction after aneurysmal resection.

После 30 минута од експлантације бубрег је ауто-трансплантиран у десну илијачну јаму. Десна бубрежна вена је имплантирана у доњу шупљу вену, а PTFE графт у десни крак бифуркационог графта (Слике 4 и 5).

Одмах после успостављања артеријске и венске циркулације функција бубрега је успостављена, а у



СЛИКА 4. Ауто-трансплантација бубрега у десну илијачну јаму. Стрелицом је означено креирање термино-латералне анастомозе између бубрежне вене (V) и доње шупље вене, која је клемована (C).

FIGURE 4. The kidney autotransplantation into right iliac fossa. The arrow shows end-to-side anastomosis between renal vein (V) and clamped inferior vein cava (C).

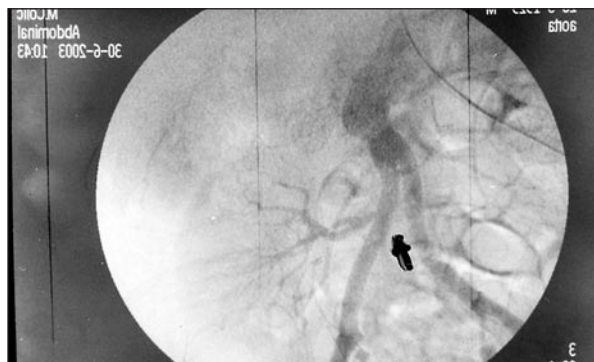


СЛИКА 5. Креирање термина латералне анастомозе (стрелица) између десног крака бифуркационог дакрон графта (D) и PTFE графта (P).

FIGURE 5. End-to-side anastomosis (arrow) between PTFE graft (P) and right limb of bifurcated Dacron graft (D).

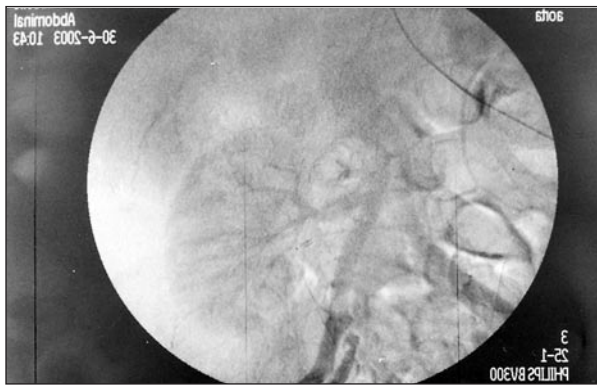
уретеру се појавио урин. На крају је урађена уретеронеоцистостомија, уз претходно постављање тзв. double J сонде.

Одмах после операције дошло је до потпуне нормализације функције бубрега и нормализације азотних материја. Контролна аортографија је показала да су сви графтови проточни (Слике 6 и 7).



СЛИКА 6. Контролна постоперациона ангиографија показује да су сви графтови проточни. Стрелица показује анастомозу између десног крака дакрон графта и PTFE графта, из кога излазе бубрежне артерије.

FIGURE 6. The control postoperative showed all grafts patent. The arrow shows anastomosis between right limb of bifurcated Dacron graft and PTFE graft which anastomosed with renal arteries.



СЛИКА 7. Контролна постоперациона аортографија (касна фаза) показује васкуларизацију бубрежног паренхима.

FIGURE 7. The late phase of control angiography showed kidney parenchyme and vascularisation.

ДИСКУСИЈА

У литератури нема много наведених истраживања, а поготово не нових, која се баве овом проблематиком, па смо се осврнули на постојеће податке. Према нашем сазнању, у литератури домаћих аутора случајеви *ex vivo* реконструкције бубрежних артерија још нису публиковани, што ово наше прелиминарно искуство чини још значајнијим.

Најчешћи узрок анеуризми бубрежних артерија је атеросклероза (како је било и у нашем случају) или фибромускуларна дисплазија [4-8]. Према Путасовој (Poutasse) класификацији, постоје четири типа анеуризми бубрежних артерија [4]:

1. сакуларне (захватају бифуркацију бубрежне артерије и углавном су конгениталне);
2. фузиформне (захватају главна стабла бубрежне артерије и углавном настају због атеросклерозе и фибромускуларне дисплазије);
3. дисекантне (подразумева изоловану дисекцију бубрежне артерије која углавном настаје у оквиру фибромускуларне дисплазије);
4. интратеналне (могу бити конгениталне и посттравматске или настати услед поремећаја колагена).

Ове анеуризме су врло често асимптоматске и откривају се случајно током ангиографског испитивања абдоменске аорте, било због анеуризматске, било због оклузивне болести. Такође, анеуризме бубрежних артерија се могу манифестовати артеријском хипертензијом, боловима у слабинама, односно акутним или хроничном слабошћу бубрега [9-11]. Због релативно мале инциденције, ризик од руптуре анеуризми бубрежних артерија није потпуно познат. Према

неким ауторима, он износи око 5%, при чему је значајно већи код младих трудница [12].

У хируршком лечењу анеуризми бубрежних артерија користе се бројне процедуре. То су: пач (*patch*) пластика, бајпас-процедура и *ex vivo* реконструкција с реплантацијом или аутоотрансплантацијом [1-10]. Описано је и лечење емболизацијом [13], односно ендоваскуларно лечење вештачким (*ePTFE*) [14] или венским стент графтом [10].

ЗАКЉУЧАК

Главне индикације за хируршко лечење анеуризми реналних артерија су спречавање тромбоемболијских компликација, које могу довести до реноваскуларне хипертензије или инсуфицијенције бубрега, и превенција анеуризматске руптуре, која је ретка, али најчешће фатална.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hageman JH, Smith RF, Szilaggy DE, Elliott JA. Aneurysms of the renal artery: problems of prognosis and surgical management. *Surgery* 1978; 84:563-72.
2. Tham G, Ekelund L, Herrlin K, et al. Renal artery aneurysms: natural history and prognosis. *Ann Surg* 1983; 198:348-52.
3. Deterling R. Aneurysms of the visceral arteries. *J Cardiovasc Surg* 1971; 12:309-22.
4. Poutasse EF. Renal artery aneurysms. *J Urol* 1975; 443:113.
5. Stanley JC, Rhodes EL, Gewertz BL, Chang CY, Walker JF, Fry WJ. Renal artery aneurysms. *Arch Surg* 1975; 110:1327-33.
6. Martin RS, Meacham PN, Dietsheim JA, Mulherin JL Jr, Edwards WH. Renal artery aneurysm: selective tretment for hypertension and presentation of rupture. *J Vasc Surg* 1989; 9:26-34.
7. McKiel CF Jr, Graf EC, Callahan DA. Renal artery aneurysms: a report of 16 cases. *J Urol* 1966; 96:543-9.
8. DeBakey ME, Lefrak EA, Garcia-Rinaldi R, Noon GP. Aneurysm of the renal artery. A Vascular reconstructive aproach. *Arch Surg* 1973; 106:438-43.
9. Forbes TL, Abraham CZ, Pudupakkam S. Repair of ruptured giant renal artery aneurysm with kidney salvage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:278-9.
10. Rikimaru A, Sato A, Hashizume E, et al. Saccular renal artery aneurysm treated with an autologous vein-covered stent. *J Vasc Surg* 2001; 34:169-71.
11. Hupp T, Allenberg JR, Post K, et al. Renal artery aneurysm: surgical indications and results. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6:477-86.
12. Dayton B, Helderson RB, Sollinger HW, Acher CIV. Ruptured renal artery aneurysm in a pregnatt unine phric patient: successful *ex vivo* repair and autotransplantation. *Surgery* 1990; 107:708-12.
13. Routh WD, Keller FS, Gross GM. Transcuttheter thrombosis of a leaking saccular aneurysm of the main renal artery with preservation of renal blood flow. *AJR Roentgenol* 1990; 154:1097-9.
14. Bui BT, Oliva VL, Leclerc G, Courtean M, Harel C, Plante R, et al. Renal artery Aneurysm: treatment with percutaneous placementt of a stent-graft. *Radiology* 1995; 195:181-2.

EX VIVO REPAIR OF RENAL ARTERY ANEURYSM ASSOCIATED WITH SURGICAL TREATMENT OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM – CASE REPORT

Dusan M. KOSTIC¹, Lazar B. DAVIDOVIC¹, Drago D. MILUTINOVIC²,
Radomir B. SINDJELIC¹, Marko V. DRAGAS¹, Momcilo U. COLIC¹

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

2. Institute for Urology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Renal artery aneurysms is relatively uncommon with reported incidence ranges from 0.3% to 1%. However, considering all visceral artery aneurysms the percentage of renal artery aneurysms is relatively high between 15-25%.

The distal forms of renal artery aneurysms sometimes require "ex vivo" reconstruction and kidney autotransplantation.

CASE REPORT

A 75-year-old male presented with the right abdominal and back pain. He suffered from a long history of arterial hypertension and chronic renal failure over the last few months (urea blood = 19.8 mmol/l; creatinine = 198 mmol/l). Duplex ultrasonography showed abdominal aortic aneurysm. Subsequent translumbar angiography revealed juxtarenal abdominal aortic aneurysm associated with distal right renal artery aneurysm.

The operation was performed under combined thoracic epidural analgesia and general anesthesia using transperitoneal approach. After the laparotomy, the ascending colon was mobilized and reflected medially followed by Kocher maneuver. The result was visualization of the anterior aspect of the right kidney, the collecting system, ureter as well as the right renal vein and artery with large saccular aneurysm located distally. After mobilization of the renal vessels and careful dissection of the ureter, the kidney was explanted. The operation was continued by two surgical teams. The first team performed abdominal aortic aneurysm resection and reconstruction with bifurcated Dacron graft. The second team performed ex vivo reparation of renal artery aneurysm. All time during the explanation, the kidney was perfused by Collins' solution. The saccular right renal artery aneurysm 4 cm in diameter was located at the kidney hilus at the first bifurcation. Three branches originated from the aneurysm.

The aneurysm was resected completely. The longest and widest of three branches arising from the aneurysmal sac was end-to-end anastomized with 6 mm PTFE graft. After this intervention, one of shorter arteries was implanted into the long artery, and another one into PTFE graft.

After 30 minutes of explanation, autotransplantation of the kidney into the right iliac fossa was performed. The right renal vein was implanted into the inferior vein cava, and PTFE graft into the right limb of Dacron graft.

Immediately following the completion of both anastomoses, large volume of urine was evident. Finally, ureterocystostomy was performed with previous insertion of double "J" catheter.

In the immediate postoperative period, renal function was restored to normal, while postoperative angiography revealed all patent grafts.

DISCUSSION

The most common causes of renal artery aneurysms are arteriosclerosis, as in our case, and fibro-muscular dysplasia. Very often, renal artery aneurysms are asymptomatic and discovered only during angiography in patients with aneurysmal and occlusive aortic disease. Other cases include: arterial hypertension, groin pain and acute or chronic renal failure. Due to relatively small number of evaluated cases, the risk of aneurysmal rupture is not known. According to some authors, the overall rupture rate of renal artery aneurysm is 5%, however, the rupture risk becomes higher in young pregnant woman.

Several standard surgical procedures are available for the repair of renal artery aneurysms. These include saphenous vein angioplasty, bypass grafting, as well as ex vivo reconstruction with reimplantation or autotransplantation. Furthermore, interventional embolization therapy, as well as endovascular treatment with ePTFE covered stent, or autologous vein-coverage stent graft, have been also reported to be successful.

CONCLUSION

The major indications for surgical treatment of renal artery aneurysms are to eliminate the source of thromboembolism which leads to fixed renal hypertension and kidney failure, as well as prevention of aneurysmal rupture.

Key words: renal artery aneurysm, ex vivo repair.

Dušan M. KOSTIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 361 5794
E-mail: vaskcl@eunet.yu

РЕКОНСТРУКЦИОНА ХИРУРГИЈА ИДИОПАТСКЕ ХИПЕРТРОФИЧНЕ СУБАОРТНЕ СТЕНОЗЕ СА ДИНАМСКОМ ОПСТРУКЦИЈОМ ИЗЛАЗНОГ ТРАКТА ЛЕВЕ КОМОРЕ И ПОСЛЕДИЧНОМ ТЕШКОМ МИТРАЛНОМ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈОМ

Иван СТОЈАНОВИЋ, Милан ВУКОВИЋ, Војислава НЕШКОВИЋ, Милан БАБИЋ,
Мирољуб ЗЛАТАНОВИЋ, Жељко БОЈОВИЋ

Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Хипертрофична опструкциона кардиомиопатија је често компликована динамском опструкцијом излазног тракта леве коморе срца. Предњи листић митралног залиска бива привучен Вентуријевим ефектом ка излазном тракту леве коморе, чиме повећава субаортну опструкцију, а, с друге стране, не коаптира са задњим листићем митралног залиска, што доводи до митралне инсуфицијенције. Септална миектомија и замена митралног залиска је доскора била терапија избора. Правилним разумевањем патоанатомије проблема развијена је могућност потпуног реконструкционог лечења болести. Ово је приказ болесника старог 50 година код којег је дијагностикована тешка субаортна стеноза са субаортним градијентом притиска од 136/70 mm Hg услед хипертрофичне опструкционе кардиомиопатије и динамске опструкције излазног тракта леве коморе комбиноване са тешком митралном инсуфицијенцијом IV степена. Урађена је септумска миектомија, а митрална инсуфицијенција је решена реконструкцијом тако што је смањена висина задњег кусписа митралне валвуле, а анулус ремоделиран прстенем *Carpentier Classic*. Болесник је пуштен из болнице осмог дана након операције са субаортним градијентом од 30,9/10,6 mm Hg, без знакова динамске опструкције и са тривијалном митралном инсуфицијенцијом.

Кључне речи: динамска опструкција, хипертрофична регургитација, субаортна регургитација, митрална регургитација, реконструкција.

УВОД

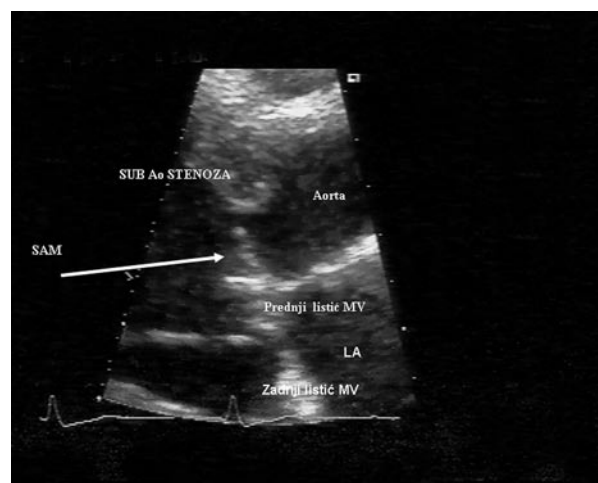
Хипертрофична опструкциона кардиомиопатија (НОСМ) је обољење идиопатске етиологије које доводи до опструкције излазног тракта леве коморе срца. Тежина субаортне опструкције директно зависи од дебљине хипертрофичног септума, али и од постојања динамске опструкције излазног тракта леве коморе. Динамска опструкција је последица парадоксалног померања предњег листића митралне валвуле, тзв. *systolic anterior motion* – SAM (англосаксонски аутори). Када се јави, SAM повећава субаортну стенозу, с једне стране, односно ремети коаптацију митралних листића, с друге. Септумском миектомијом се решава већина субаортних стеноза, али резидуални SAM често изискује замену митралног залиска. Боље разумевање патоанатомске основе проблема је временом отворило пут ка тоталном реконструкционом лечењу НОСМ која је удружена са SAM.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 50 година примљен је на Институт за кардиоваскуларне болести „Дедиње” у Београду због смањене толеранције на физички напор и шума на срцу. Припадао је NYHA II класи. Физикалним прегледом утврђен је груб систолни шум 4/6 са *punctum maximum* на врху срца. Урађен је трансезофагусни ехокардиографски преглед (TEE). Миокард је показивао знаке концентричне хипертрофије, са израженом хипертрофијом базалног дела септума од 2,3 cm у систоли који је опструирао излазни тракт леве коморе. Опструкцију излазног тракта леве коморе

је додатно је погоршавао SAM (Слика 1) са субаортним градијентом притиска (PG) у излазном тракту леве коморе од 136/70 mm Hg. Последична тешка митрална инсуфицијенција је била IV степена (Слика 2). Дијаметар леве коморе на крају дијастоле био је 54,4 mm, а на крају систоле 33,8 mm. Функција леве коморе је била очувана. Лева преткомора је била благо увећана (42 mm). Конзилијум кардиохирурга је индиковало хируршко лечење.

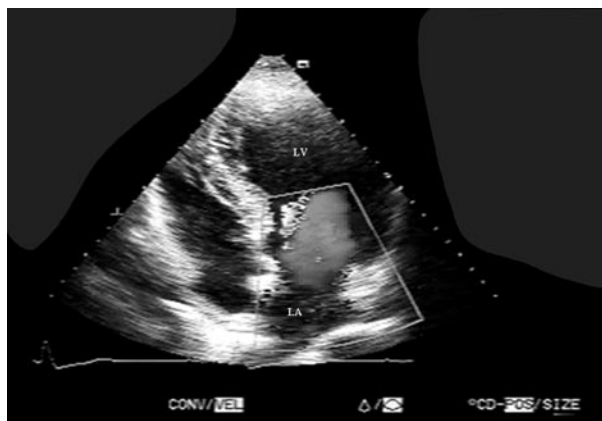
Хируршка интервенција је изведена у општој ендотрахејској анестезији, уз употребу кардиопулмо-



MV – митрална валвула, LA – лева преткомора, Ao – аорта; MV – mitral valve, LA – left atrium, Ao – aorta

СЛИКА 1. Динамска опструкција излазног тракта леве коморе (SAM).

FIGURE 1. Dynamic obstruction of the left ventricle outflow tract (SAM).



LA – лева преткомора, LV – лева комора;
LA – left atrium, LV – left ventricle;

СЛИКА 2. Тешка митрална регургитација (преоперациони ултразвук).

FIGURE 2. Severe mitral regurgitation (preoperative ECHO).

налног бајпаса у хладном кардиоплегичном аресту миокарда. Протекција миокарда је изведена са 1600 ml хладне (+4°C) кристалоидне антеградне кардиоплегичне солуције, локалним хлађењем и системском хипотермијом до +28°C. Хипертрофичној субаортној стенози приступљено је широком хоризонталном аортотомијом. Аортни кусписи су екартирани ка зиду аорте металним шпатулама прекривеним латексом, како се не би повредили током интервенције. Ножем број 11 начињена је септомиотомија. Први вертикални рез начињен је са леве стране код споја левог и десног коронарног кусписа, а други вертикални рез на десној трећини хипертрофичног септума. Вертикалне инцизије су ишле до 1 cm у дубину, око 4 cm у дужину, односно до испод глава папиларних мишића. Вертикалне инцизије су потом спојене једном хоризонталном инцизијом, тако да је одстрањен комад септума величине 1,5×1×4 cm. Митралној валвули се приступило левом атриотомијом начињеном кроз Соденградов (*Sodengraad*) жлеб. Волуминозни постериорни куспис је скраћен исецањем два полумесечаста исечка дебљине од 5 mm у свом базалном делу, односно базама средњих половина сегмената P1 и P3, те целој бази сегмента P2. Продужним полипропиленским шавом 5/0 база кусписа је поново спојена са постериорним анулусом. Реконструкција анулуса митралне валвуле урађена је имплантацијом прстена *Carpentier Classic* величине 30. После скидања попречне клеме срце је успоставило спонтани ритам по типу AV блока III степена, те су постављене атријалне и вентрикуларне електроде привременог епикардног пејсмејкера (*pace maker*).

Интраоперациони TEE преглед указао је на постојање тривијалне митралне инсуфицијенције и значајно смањење субвалвуларног градијента у излазном тракту леве коморе на 62/38 mm Hg, без знакова динамске опструкције. Одвајање од кардиопулмоналног бајпаса протекло је уредно, без инотропних лекова. Ишемијски арест је трајао 119 минута а кардиопулмонални бајпас 213 минута. Постооперациони ток је такође протекао без проблема. Миокард је стимулисан пејсмејкером у прва три дана након операције, после чега се успоставио синусни ритам са блоком

леве гране Хисовог снопа (*LBBB*). Контролни ехокардиографски преглед је показао тривијалну инсуфицијенцију митралне валвуле. Није било динамске опструкције излазног тракта леве коморе. Субаортни градијент притиска износио је 30,9/10,6 mm Hg. Болесник је пуштен из болнице осам дана након интервенције, са синусним ритмом и *LBBB*.

ДИСКУСИЈА

Субаортна опструкција код *НОСМ* доводи до повећања брзине протока крви у излазном тракту леве коморе. Овај убрзани проток смањује притисак са коморске стране предњег митралног листића на основу Бернулијевог (*Bernoulli*) закона. Листић бива привучен струјом излазног тракта (Вентуријев ефекат) као нека врста једра, те настаје динамска опструкција излазног тракта леве коморе, чиме се погоршава субаортна опструкција (Слика 1). Ово ремети коаптацију листића митралне валвуле и настаје митрална инсуфицијенција. Чињеница да се *SAM* не јавља увек када постоји *НОСМ*, као и да није увек од хемодинамског значаја указује на то да је узрок његовог настанка сложен [1]. *НОСМ* је углавном предуслов за настанак *SAM*. Поред хемодинамских промена, *НОСМ* такође мења и анатомске односе излазног тракта леве коморе према митралном апарату. *НОСМ* смањује угао између равни аортног и митралног анулуса испод анатомски уобичајених 120 степени [2]. Тиме се предњи листић митралне валвуле приближава струји у излазном тракту леве коморе.

Поремећај анатомије самог митралног апарата такође доприноси настанку *SAM*. Хипертрофични задњи куспис митралне валвуле доводи до померања линије коаптације са предњим листићем ка излазном тракту леве коморе – што је тзв. *push* ефекат [3] – чиме се повећава могућност настанка *SAM*. Некад се, на пример, након успешне реконструкције митралне валвуле јави *SAM* иако не постоји *НОСМ* [4], јер је хирург превидео хипертрофичан и висок задњи куспис митралне валвуле који гура предњи митрални листић ка струји у излазном тракту леве коморе. Хипертрофија предњег листића митралне валвуле такође представља ризик за настанак *SAM*.

У литератури се наводе следеће аномалије митралног апарата које могу бити одговорне за настанак *SAM* [3]:

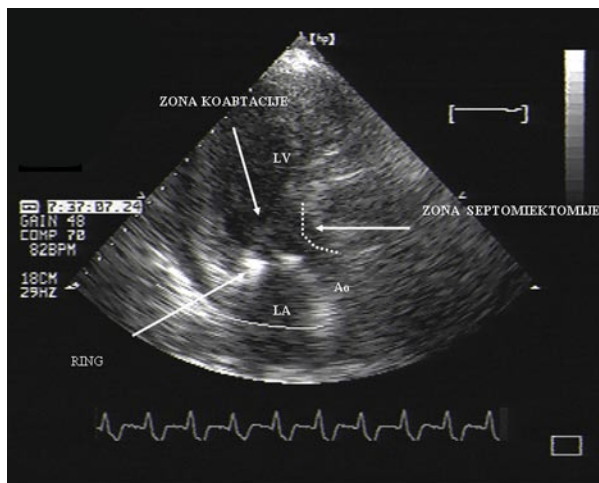
- аномалије папиларног мишића (директна инсерција папиларног мишића за предњи листић, фузија папиларног мишића са септумом или предњим зидом леве коморе, акцесорни папиларни мишић);
- аномална *chorda tendinea* припојена за септум;
- фузија митралног листића припојена за септум.

Функционална стања која погодују настанку *SAM* јесу слабо попуњена лева комора, као и повећана контрактилност леве коморе, јер повећавају субаортни градијент притиска.

Основа хируршког лечења овог обољења је у септомиектомији, чиме се решава примарни узрок опструкције, односно ресецира се хипертрофисани септум. У већини случајева септомиектомија је дово-

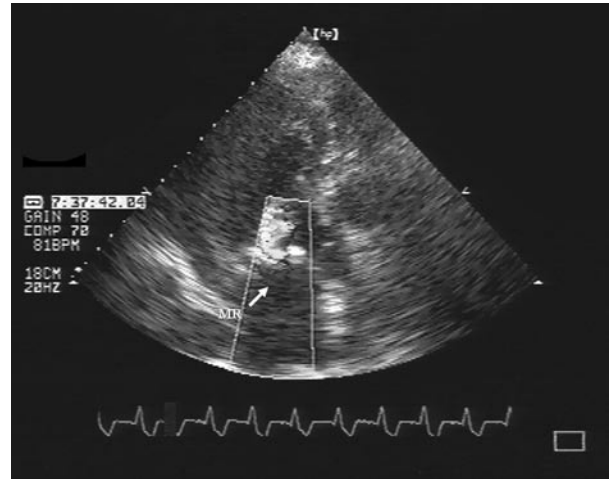
љна и за успешно лечење SAM. Резидуална значајна динамска опструкција се ипак јавља код једног броја болесника ($\pm 25\%$) упркос коректно изведеној септомиектомији [3]. Правилна анализа патоанатомије болести је основа реконструкционог лечења SAM. Код нашег болесника ECHO преглед је јасно указивао на постојање *push* ефекта хипертрофисаног задњег митралног кусписа. Његовим скраћењем и уградњом прстена успостављен је однос од 2:1 према висини предњег листића, чиме је линија коаптации удаљена од струје излазног тракта леве коморе и отклоњена могућност настанка SAM.

Уколико неко постави питање да ли би септомиектомија била сама по себи довољна, треба рећи да је првобитно урађена септомиектомија код овог болесника била недовољно екстензивна са резидуалним субаортним градијентом од највише 83 mm Hg. Међутим, због урађеног смањења задњег кусписа, SAM није више постојао (Слика 3). Наравно, ми нисмо били задовољни овим субаортним градијентом, те смо миокард поново зауставили и урадили обимнију септомиектомију. Поновљени TEE је указао на максимални субаортни градијент од 60 mm Hg, без динамске опструкције и са тривијалном митралном инсуфицијенцијом. У условима недовољно опорављене контрактилности након дуготрајног исхемијског ареста и недовољне попуњености миокарда на вантележном крвотоку сматрали смо овај ниво опструкције прихватљивим [5]. Наша одлука се показала у потпуности исправном јер је ECHO преглед болесника



СЛИКА 3. Излазни тракт леве коморе након реконструкције. Види се прстен на митралној валвули са коректним коадаптационом зоном листића. Тачкаста линија означава место ресековане субаортне стенозе.

FIGURE 3. Left ventricle outflow tract after surgery. There is a ring in mitral position with high coaptation zone of mitral leaflets. Dotted line marks position of resected subaortic stenosis.



СЛИКА 4. Тривијална митрална регургитација – постоперациони ултразвук срца. Види се мали траг регургитације (MR).

FIGURE 4. Postoperative ECHO demonstrates just trivial mitral regurgitation. A little track of regurgitation can be seen (MR).

пред отпуст из болнице регистровао субаортни градијент од 30/10 mm Hg, без SAM и са тривијалном митралном инсуфицијенцијом (Слика 4).

ЗАКЉУЧАК

Ово је први случај потпуно реконструкционог лечења HOCM која је удружена са тешком динамском опструкцијом излазног тракта леве коморе и митралном регургитацијом у нашој земљи. Излазни тракт леве коморе, митрални апарат, те њихови међусобни односи морају бити доведени у анатомске оквире, како би реконструкционо лечење ове болести било успешно. Сложеност проблема захтева прецизну анализу сваког појединачног случаја.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fuyyelier JF, Filsoufi F, Berrebi A, Fabiani JN. Chirurgie des lésions acquises de la valve mitrale (II). Techniques chirurgicales – Thorax. Encycl Med Chir Elsevier, Paris, 1999; 42-531.
2. Mihaileanu S, Marino JP, Chauvaud S, et al. Left ventricular outflow obstruction after mitral valve repair (Carpentier technique) – proposed mechanism of disease. Circulation 1988; 78(3):78-84.
3. Minakata K, Dearani AJ, Nishimura AR. Extended septal myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy with anomalous mitral papillary muscles or chordae. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127(2):481-9.
4. Jebara VA, Mihaileanu S, Acar C, et al. Left ventricular outflow tract obstruction after mitral valve repair. Circulation 1993; 88(2):30-4.
5. Mihaileanu S, Asmar Et, Acar C, et al. Intra-operative transesophageal echocardiography after mitral valve repair – specific conditions and pitfalls. European Heart Journal 1991; 12(Suppl B):26-9.

RECONSTRUCTIVE SURGERY OF IDIOPATHIC HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY, SYSTOLIC ANTERIOR MOTION AND SEVERE MITRAL REGURGITATION – CASE REPORT

Ivan STOJANOVIC, Milan VUKOVIC, Vojislava NESKOVIC, Milan Babic, Miroljub ZLATANOVIC, Zeljko BOJOVIC
Institute for Cardiovascular Diseases „Dedinje“, Belgrade

ABSTRACT

Hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) is an idiopathic disease frequently associated with systolic anterior motion (SAM). The anterior leaflet of mitral valve is sucked by Ventury effect into the left ventricle outflow tract making subaortic stenosis more severe and producing mitral insufficiency at the same time. Septal myectomy along with mitral valve replacement has been the treatment of choice for a long time. An understanding of pathoanatomy and hemodynamics of the disease has opened possibility for total reconstructive treatment of both subaortic stenosis and mitral insufficiency in such patients. This is a case report of 50-year-old male with severe subaortic stenosis (136/70 mmHg) due to HOCM and SAM along with grade IV mitral insufficiency. Septal myectomy was

performed. Mitral insufficiency was managed by reducing the height of posterior cusp along with remodeling of mitral annulus by Carpentier-Classic ring. In that way, subaortic obstruction was reduced to 30.9/10 mmHg while mitral insufficiency was lowered to negligible level. The patient was discharged from hospital with sinus rhythm eight days after the surgery.

Key words: dynamic obstruction, hypertrophic regurgitation, subaortic regurgitation, mitral regurgitation, reconstruction.

Ivan STOJANOVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti „Dedinje“
Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd
E-mail: stojivan@eunet.yu

ЛЕЈОМИОМИ У ТРУДНОЋИ: УЛТРАСОНОГРАФСКА МИМИКРИЈА

Рајко НИКОЛИЋ¹, Жарко ПУЗИГАЋА¹, Александра МЛАДЕНОВИЋ²

1. Клиника за хуману репродукцију, Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић”, Београд; 2. Институт за гинекологију и акушерство, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Лејомиоми су најчешћи тумори материце који се могу видети на ултразвучном прегледу. Приказана је трудница са калцификованим лејомиомом материце који је на ултрасонографском прегледу симулирао слику главе плода. Трудница стара 41 годину, нулипара, упућена је у 21. недељи трудноће на експертски ултразвучни преглед. Налаз биохемијског скрининга за Даунов синдром („трипл” тест), урађен у 17. недељи трудноће, био је позитиван. Кариотип плода добијен амниоцентезом био је нормалан (46 XX). У приказаном случају лејомиом је био пречника од 48 mm, а његова величина је била једнака величини главе плода у 21. недељи трудноће, када је урађен ултразвучни преглед. Због калцификација на његовој површини у виду потпуног хиперехогеног рубца, лејомиом је изгледао као глава плода. Ова ултразвучна слика две једнаке главе плода у материци код једнопложне трудноће делује веома упечатљиво, чак и за лекаре који имају много искуства у ултразвучној дијагностици.

Кључне речи: лејомиом, калцификација, ултрасонографија, трудноћа.

УВОД

Лејомиоми (фиброиди) су бенигни тумори који настају у глаткој мускулатури из мишићних елемената. Осим мишићних елемената, ови тумори садрже и везивно ткиво, али је оно од мањег значаја без обзира на заступљеност у лејомиому [1]. Материца је свакако најчешћа и најважнија локализација лејомиома. Они се у материци ретко јављају појединачно, много чешће материца садржи већи број лејомиома, чија величина варира од једва видљивих голим оком до масивних тумора који клинички могу да изгледају као гравидна материца. Лечење ових тумора је и даље значајна ставка у трошковима здравствене заштите, која обухвата болничке трошкове миомектомије или хистеректомије. Терапија лејомиома агонистима гонадолиберина није дала очекиване резултате, јер лејомиоми након престанка лечења поново настављају да расту [2, 3]. У трудноћи лејомиоми могу довести до компликација као што су: болови, спонтани абортус, отежани трудови, ретенција плаценте након порођаја. Сматра се да локализација лејомиома, нарочито његов однос према месту плацентације, има већи значај него његова величина [4].

Приказујемо трудницу са калцификованим лејомиомом материце који је на ултразвучном прегледу симулирао слику главе плода.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Трудница стара 41 годину, нулипара, упућена је у 21. недељи трудноће на експертски ултразвучни преглед. Налаз биохемијског скрининга за Даунов синдром („трипл” тест), урађен у 17. недељи трудноће, био је позитиван. Кариотип плода добијен амниоцентезом био је нормалан (46 XX). На ултразвучном прегледу, укључујући и фетусну ехокардиографију, није откривено присуство аномалија код плода, али је у

зиду материце виђен лејомиом пречника од 48 mm са калцификацијама на површини тумора у виду јасног хиперехогеног рубца, који је симулирало слику још једне главе плода у материци (Слика 1).



СЛИКА 1. Трансверзални ултразвучни пресек кроз доњи сегмент гравидне материце у 21. недељи показује лејомиом у зиду материце (кратке беле стрелице) са потпуним ехогеним ободом. Поред се налази глава плода (дуге беле стрелице) са делом постелице (P).

FIGURE 1. Transverse echosonographic section through lower segment of gravid uterus in week 21 of gestation shows mural leiomyoma (short white arrows) with hyperechogenic circumferention. The head of the fetus (long white arrows) is close to this finding, along with part of placenta (P).

ДИСКУСИЈА

Лејомиоми су најчешћи тумори материце који се могу видети на ултразвучном прегледу. Типичан ултразвучни изглед лејомиома је описан као хомогена, хипоехогена област у зиду материце која изазива деформисаност облика материце и дислокацију њене шупљине [5]. Проблем у дијагностиковању може да се јави код локализације лејомиома у задњем зиду и бочним деловима материце када се лејомиоми не мо-

гу јасно разликовати од неких тумора аднекса и тумора у Дугласовом шпагу [6].

Компликације лејомиома, као што су бенигна дегенерација и малигна алтерација, такође су веома важни аспекти ултрасонографске дијагностике [7]. Ишемијски дегенеративни процеси (некроза и калцификација) повећавају ехогеност лејомиома, док је масна дегенерација смањује [8]. Ови процеси у лејомиому понекад могу да доведу до изразито хетерогене схеме ехоструктуре тумора. Тада диференцијална дијагностика мора размотрити и сумњу на малигне туморе материце, трофобластне туморе, као и неке хомогене туморе јајника [9].

За разлику од хијалине и цистне дегенерације, које су веома честе у лејомиомима, калцификације су ретке и јављају се у мање од 10% случајева [10]. На ултразвучном прегледу калцификације изгледају као области повећане ехогености које су неправилно распоређене кроз целу масу тумора. Како се садржај исталоженог калцијума повећава у лејомиому, уочава се акустично засенчење. Таложење калцијума се понекад јавља и на површини лејомиома у виду хиперехогеног рубца, што нема посебан клинички значај, али развој хиперехогеног рубца на ултразвучном прегледу може да симулира главу плода или њен део [11].

ЗАКЉУЧАК

У приказаном случају лејомиом је био пречника од 48 mm и његова величина је била једнака величини главе плода у 21. недељи трудноће, када је урађен

ултразвучни преглед. Због калцификација на његовој површини у виду потпуног хиперехогеног рубца, лејомиом је изгледао као глава плода. Ова ултразвучна слика две једнаке главе плода у материци код једноплодне трудноће делује веома упечатљиво, чак и за лекаре који имају велико искуство у ултразвучној дијагностици.

ЛИТЕРАТУРА

1. Saltykow S. Specijalna patološka morfologija – VII deo. Grafički zavod Hrvatske, Zagreb, 1952; 163-73.
2. Puzigača Ž, Prelević G, Sretenović Z. Differential reduction in the volume of leiomyoma and uterus during buserelin treatment. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8:39-43.
3. Puzigača Ž, Prelević G, Marković A. Terapija leiomyoma agonistima gonadolibarina. *Srp Arh Celok Lek* 2001; 129:143-6.
4. Muram D, Gillieson M, Walters JH. Myomas of the uterus in pregnancy: ultrasonographic follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138:16-9.
5. Borgstein BRL, Shaw JJ, Pearson RH. Uterine leiomyomata: sonographic mimics. *Brit J Radiol* 1989; 62:1019-21.
6. Sanders RC, James AE. Principles and practice of ultrasonography in obstetrics and gynaecology. 3rd ed. Appleton Century Crofts Norwalk, Connecticut 1985; 540-2.
7. Pilić Ž. Miomi uterusa. U: Pilić Ž, Stanković A. Ultrazvuk u ginekologiji. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1988; 90-101.
8. Walsh JW, Brewer WH, Schneider V. Ultrasound diagnosis in diseases of the uterine corpus and cervix. *Ultrasound* 1980; 1: 30-40.
9. Sarti DA. Diagnostic ultrasound. Text and cases, Year book medical publishers Inc., Chicago 1987; 691.
10. Blaustein A. Pathology of the female genital tract. 2nd ed. Springer-Verlag, New York, 1982; 353-6.
11. Lew-Toaff AS, Coleman BG, Arger PH, Mintz MC, Arenson RL, Toaff ME. Leiomyomas in pregnancy: sonographic study. *Radiology* 1987; 164:375-80.

LEIOMYOMA IN PREGNANCY: ECHOSONOGRAPHIC MIMICRY

Rajko NIKOLIC¹, Zarko PUZIGACA¹, Aleksandra MLADENOVIC²

1. Clinic for Human Reproduction, Mother and Child Health Care Institute of Serbia „Dr Vukan Cupic“, Belgrade;

2. Institute of Gynecology, Clinical and Hospital Centre „Zvezdara“, Belgrade

ABSTRACT

Leiomyoma is the most common tumor viewed by echosonography of the uterus. This report presents pregnancy with calcified leiomyoma of the uterus which simulated the head of the fetus, what was verified by echosonography. Woman, nullipara, 41 years old, in week 21 of pregnancy, was referred for echosonographic evaluation. Biochemical screening for Down syndrome, performed in week 17 of pregnancy, was positive. Fetal karyotype, obtained by amniocentesis, was normal (46 XX). In the case presented herein, diameter of leiomyoma was 48 mm, being equal to the diameter of the fetal head in 21st week of pregnancy. Due to calcifications on the surface of leiomyoma which were viewed on echosonography in the form of hyperechogenic border, this tumor looked like a head of the fe-

tus. This echosonographic finding of two fetal heads in a single pregnancy was remarkable even for a gynecologist experienced in echosonographic examination.

Key words: leiomyoma, calcified, echosonography, pregnancy.

Rajko NIKOLIĆ
Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta
Srbije „Dr Vukan Čupić“
Klinika za humanu reprodukciju
Radoja Dakića 6-8, 11070 Novi Beograd
Tel: 011 310 82 38
E-mail: rnikolic@ptt.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 3. 12. 2003. године.

МАГНЕТНА РЕЗОНАНЦИЈА ДОЈКИ – ДОМЕТИ И ПЕРСПЕКТИВЕ КЛИНИЧКЕ ПРИМЕНЕ

Зорица МИЛОШЕВИЋ, Ненад СПАСИЋ

Дијагностички имидинг центар, Клиничко-болнички центар „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Магнетна резонанција (МР) дојки са применом контраста уведена је у клиничку праксу крајем осамдесетих година двадесетог века. Метод омогућава анализу морфологије и васкуларизације патолошких промена у дојкама и значајна је допуна мамографији и ехотомографији дојки, у односу на које је сензитивнији, са откривањем клинички или мамографски окултних промена. Специфичност методе у разликовању малигних и бенигних промена је нижа од сензитивности. Индикације за МР дојки су: разликовање локалног рецидива од постоперационе/ирадијационе фиброзе, дефинисање распрострањености тумора у преоперационом планирању, откривање карцинома у дојци са имплантом или руптуре импланта, метастазе у аксиларним лимфним чворовима окултног примарног тумора, случајеви недовољно дефинисани другим методима. Ограничења су: мала сензитивност за *in situ* карциноме, лажни негативни налази у 10% малигних тумора и могући лажни позитивни налази услед физиолошких хормонских варијација или хормонске супституционе терапије. Даљи домети метода су: рано откривање карцинома дојке у одабраној групи жена са високим ризиком за њихов развој, процена одговора на неoadјувантну хемиотерапију, метод интервентне радиологије под контролом МР, примена нових контрастних средстава.

Кључне речи: дојка, магнетна резонанција.

УВОД

Магнетна резонанција (МР) дојки са применом контраста је савремен морфолошко-функционални метод за откривање патолошких промена у дојкама. За разлику од мамографије, која је и даље важећи златни стандард у раном откривању карцинома дојке и која бележи апсорпцију меких рендгенских зрака у различитим ткивима дојке, МР дојки је биолошки неинвазивни метод јер није заснован на јонизујућем зрачењу. Физички принцип МР је интеракција протона водоникових атома ткива у јаком магнетном пољу и поља радиофреквенцијских таласа. Због различите заступљености молекула воде настају одговарајући интензитет МР сигнала и контраст између хистолошки различитих градивних елемената дојки. Тако добијена изворна слика МР нема довољну сензитивност у разграничавању малигних и бенигних промена, те је неопходна интравенска примена парамагнетног контрастног средства, које повећава интензитет сигнала у добро прокрвљеним ткивима. У односу на друге методе у чијој је основи такође откривање различите васкуларизације малигних и бенигних промена (термографија, ехотомографија са колор Доплер сигнализацијом и компјутеризована томографија дојки са контрастом), од МР дојки се очекивала већа сензитивност и специфичност, што је и постигнуто [1]. Домети МР дојки са применом контраста дефинисани су током клиничке праксе која је дужа од деценије. Даљи правци развоја метода су сагледиви, што је у виду прегледа дато у овом раду.

ПАТОФИЗИОЛОШКИ ОСНОВИ И ТЕХНИЧКИ ЗАХТЕВИ ЗА ИЗВОЂЕЊЕ МЕТОДА

Магнетна резонанција дојки са применом контраста заснива се на одговарајућој фармакокине-

тици контрастног средства и карактеристикама васкуларизације малигних тумора дојке. Гадопентат димеглумин (*Gd-DTPA*, гадолинијум диетил-триамин-пентаацетат) је прво парамагнетно контрастно средство примењено у клиничкој пракси, које се и данас користи. Носилац парамагнетног контраста у сложеном молекулу је јон Gd^{3+} , који повећава интензитет сигнала у МР секвенцама *T1-W*. Придодати хелат, *DTPA*, неутралише токсичност гадолинијумовог јона и обезбеђује повољна фармакокинетичка својства. Гадопентат димеглумин је екстрацелуларни контраст, јер се после интравенске примене у уобичајеној дози 0,1-0,2 mmol/kg, због хидрофилности и мале молекулске тежине, локализује у васкуларном и интерстицијумском простору, а затим се брзо елиминисе гломерулском филтрацијом [2].

Малигни тумори већи од 2 mm луче локалне факторе ангиогенезе који стимулишу даљи развој већ формираних капила и настанак нових, измењене структуре зида, што доприноси већој пермеабилности капила. Надаље, интерстицијумски простор малигних промена је већи у односу на бенигне. Резултанта је да се гадопентат димеглумин у малигним променама акумулира брже, непосредно после давања контраста и у већој концентрацији него у бенигним променама и нормалним ткивима. Стога постконтрастно повећање интензитета сигнала у приказу МР најпре настаје у малигном тумору и по интензитету је увек веће у односу на нормална ткива [3].

У прва два минута после давања контраста најбоље се одражава наведена разлика у васкуларизацији малигних и бенигних промена (такозвани дијагностички прозор), па технички услови МР дојки треба да обезбеде довољну временску резолуцију слике ради динамског праћења постконтрастних промена интензитета сигнала. Развој метода у овом смеру дао је врло брзе пулсне секвенце са временом аквизиције слике у трајању од десет секунди. Истовремено, неопходна је и задовољавајућа просторна резолуција сли-

ке са континуираним пресецима ткива тањим од 5 *mm*. Добијени мултипланарни тродимензионални приказ дојки омогућава откривање промена у почетку њиховог настанка, укључујући клинички или мамографски окултне малигне туморе.

Због непрекидног технолошког развоја метода, постоји више протокола за МР дојки с различитим пулсним секвенцама који још нису стандардизовани. Они се разликују у зависности од произвођача апарата и центара у којима се дијагностика обавља, а чија компарација би могла да буде тема посебног рада [4]. За сада постоји сагласност у вези са основним техничким захтевима, у које се убрајају: употреба наменске површине билатералне завојнице, обликоване према дојкама у положају пронације у коме се преглед обавља, обавезна примена парамагнетног контраста и наведени компромис између временске и просторне резолуције у добијању слике [1].

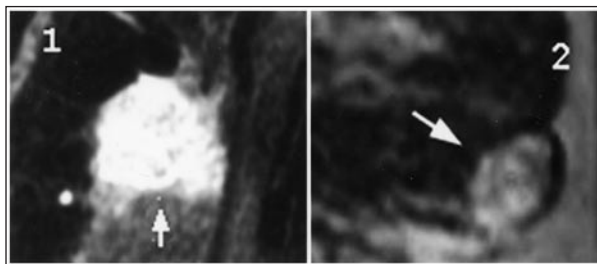
ДИЈАГНОСТИЧКИ КРИТЕРИЈУМИ

Природу патолошке промене на МР слици дефинишу три основна критеријума: морфологија патолошке промене у секвенцама *T1-W* и *T2-W*, интензитет сигнала у МР секвенци *T2-W TSE* и кинетика интензитета сигнала у секвенцама *T1-W* после примене контраста [5].

Морфологија се односи на облик, контуре и унутрашњу грађу промене, слично као у анализи поступка мамографије или ехотомографије дојки. Према облику, патолошка промена припада једној категорији од пет категорија. Туморска промена је правилна или неправилна формација која се види у пре-контрастном и постконтрастном приказу МР и одговара бенижном или малижном тумору. За разлику од туморске, фокусна промена се не уочава пре давања контраста јер има исти интензитет сигнала као околни паренхим. Уочава се само постконтрастно, као локализовано повећање интензитета сигнала, и то код дисплазних промена или инципијентног карцинома дојке. Сегментна промена је троугласта зона повећања интензитета сигнала са врхом према мамили и припада процесу једног сегмента дојке. Постконтрастно повећање које се линеарно грана, слично галактографији, одговара арборизацији дуктуса. Регионално или мрљасто повећање интензитета сигнала се односи на површину већу од једног сегмента и припада најпре бенижним дисплазним променама.

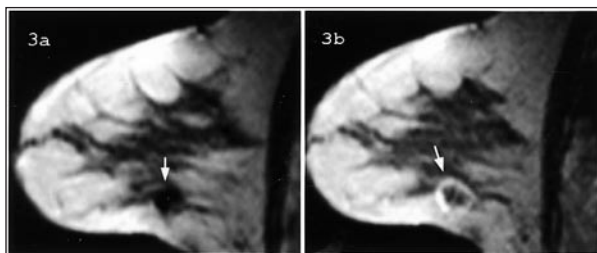
Стелатна форма, неправилне контуре, нехомогена грађа и ивично постконтрастно повећање интензитета сигнала јесу знаци који указују на малигнитет, те је потребно урадити биопсију без обзира на остале критеријуме. Правилан, кружни облик, оштро оцртане контуре и хомогена или септирана унутрашња грађа јесу обележја бенижних промена (Слике 1, 2, 3a и 3b).

Особине патолошке промене у секвенци *T2-W TSE* су други критеријум, јер је интензитет сигнала у доброј корелацији са њеном хистолошким грађом – фиброзом, доминантно ћелијским саставом и садржајем воде. Фиброза даје најнижи интензитет сигнала, за разлику од циста које су хомогеног, високог ин-

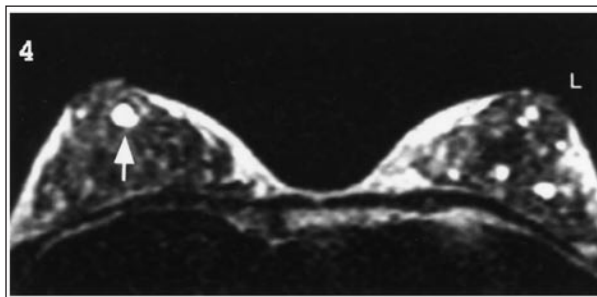


СЛИКА 1. (лево) Приказ типичне стелатне форме инвазивног карцинома дојке помоћу магнетне резонанције (деталј постконтрастне слике *T1-W* са супресијом масти).

СЛИКА 2. (десно) Приказ фиброаденома у секвенци *T1-W* помоћу магнетне резонанције, касна постконтрастна фаза: лобулирана промена с унутрашњим преградама у виду тракастих формација ниског интензитета сигнала које одговарају фиброзној компоненти тумора, уз везивање контраста у аденомској компоненти тумора (хиперинтензивне регије).



СЛИКА 3. Типична морфологија и начин везивања контраста у малижном тумору (секвенца *FFE T1-W*, сагитални пресеци): пре примене контраста (a) види се хипоинтензивна, неправилна туморска промена дубоко препекторално (стрелица), која постконтрастно (b) показује рубно повећање интензитета сигнала. Оно одговара периферној зони тумора са виталним ћелијама, док централни, хипоинтензивни део припада некротичном ткиву тумора.

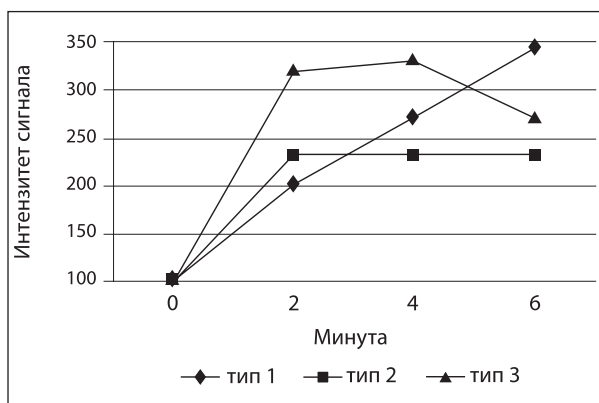


СЛИКА 4. Приказ обостраних циста у дојци помоћу магнетне резонанције (секвенца *TSE T2-W*, аксијални пресек): оштро ограничене туморске промене високог интензитета сигнала. Највећа циста је означена стрелицом.

тензитета сигнала, док је интензитет сигнала хомогених тумора између ових крајности (Слика 4).

Квантитативна анализа се односи на кинетику интензитета сигнала у секвенцама *T1-W* на мањем, репрезентативном делу површине патолошке промене (*region of interest – ROI*) у раном, интермедијалном и касном постконтрастном периоду, која је пропорционална везивању парамагнетног контраста у ткиву. Графички приказ је у виду криве интензитета сигнала у функцији времена (*time-intensity curve – TIC*) са три типичне криве које омогућавају разликовање бенижних и малижних промена (Графикон 1).

Сви наведени критеријуми су неопходни и учествују у доношењу коначног закључка. Тако, ако се анализира само кинетика везивања контраста, спе-



ГРАФИКОН 1. Крива интензитета сигнала у функцији времена после примене контраста, као параметар природе патолошке промене у дојци.

Тип 1 је „раван“ или „закривљен“ тип криве: интензитет сигнала континуирано расте или се у касној фази јавља ефекат сатурације. Одговара бенигним променама (фиброаденоми, фиброцистична дисплазија) или нормалном ткиву дојке, са односом према малигним променама од 9:1, када је реч о карциномима са ниском ангиогенетском активношћу.

Тип 2 је „плато“ тип криве: интензитет сигнала се после почетног повећања одржава на истим вредностима у интермедијалном и касном постконтрастном периоду, са односом малигних према бенигним променама од 3:2.

Тип 3 је тзв. *wash-out* тип криве: интензитет сигнала после почетног изразитог повећања нагло опада кроз интермедијални период према касном постконтрастном периоду. Среће се првенствено код малигних тумора, али и у добро васкуларизованим бенигним променама (маститис, аденоматозни фиброаденоми, папиломи, пролиферативна дисплазија), са односом 6:1 између малигних и бенигних процеса.

цифичност је до 37%, док је, уколико се примене сви дијагностички критеријуми, она 75-85% [6].

Изузетно је важно да МР дојки никада није први метод у дијагностичком поступку, већ увек следи после исцрпног клиничког, мамографског и/или ехотомографског прегледа дојки. Због тога се сви закључци проистекли из анализе МР дојки посматрају у корелацији са налазима конвенционалних метода прегледа, како би се избегли лажни позитивни или негативни налази МР.

ТАБЕЛА 1. Сензитивност и специфичност магнетне резонанције дојки у односу на клинички преглед дојки, мамографију и ехотомографију дојки.

Индикација	Сензитивност (%)				Специфичност (%)			
	Клинички преглед	Мамографија	Ехотомографија	МР	Клинички преглед	Мамографија	Ехотомографија	МР
Рецидив после QUART [8]	89	67	/	100	76	85	/	93
Мултифокални карцином [9]	58	86	75	93	76	32	80	65
Руптура импланта у дојци [10]	/	11	70	81	/	89	92	92
Недефинисани случајеви [11]	/	60	99		/	45	65	

ОСНОВНЕ ИНДИКАЦИЈЕ ЗА МАГНЕТНУ РЕЗОНАНЦИЈУ ДОЈКИ

Основне индикације за МР дојки су: разликовање рецидива малигног тумора од постоперационе и/или постирадијационе фиброзе, откривање мултиплих фокуса малигнитета у преоперационом планирању (посебно у случају glandуларне грађе дојки), дојке са имплантом (дијагностика карцинома дојке или руптуре импланта), хистолошки потврђене метастазе у аксиларним лимфним чворовима окултног примарног тумора, противречни клинички, мамографски и ехотомографски налази (Табела 1) [7-11].

Разликовање рецидива карцинома дојке од фиброзе

Поштедна операција тумора дојке са постоперационом адјувантном зрачном терапијом (QUART) у тачно дефинисаним стадијумима болести омогућава истоветну контролу болести као мастектомија, уз добар естетски ефекат. Ризик од рецидива карцинома дојке после QUART је 1-2% случајева годишње, због чега је неопходно редовно надгледање. МР дојки омогућава поуздано разликовање рецидива од фиброзе шест месеци после операције или 18 месеци после радиотерапије. Тада се повлаче знаци реактивног запаљења који могу да буду узрок лажног позитивног патолошког налаза. Такође, после овог периода ожиљак чини хистолошки зрело везивно ткиво, слабо прокрвљено, без постконтрастног повећања интензитета сигнала. Основни визуелизациони методи у надгледању болесница после QUART су мамографија и ехотомографија дојки с обзиром на то да је сензитивност ехотомографије у овим случајевима нешто нижа од сензитивности МР (85% у односу на 91%) [12]. Индикација за преглед МР су случајеви када се сумња на рецидив, који нису довољно дефинисани претходним методима, будући да по својој специфичности (93%) МР превазилази све остале методе [8].

Откривање мултиплих фокуса малигнитета

Мултицентрични или мултифокусни карцином дојке је најважнија контраиндикација за поштедну хируршку интервенцију. Учесталост мултиплих локализација карцинома у дојци на основу преоперационих конвенционалних метода дијагностике је 38%, док се патохистолошки после мастектомије потврђују у 73,5% случајева [13]. МР дојки може да утиче на промену преоперационог стадијума болести у 18% случајева јер се помоћу ње откривају мултипле локализације тумора, тачно одређују величина тумора, интрадуктусна распрострањеност малигног процеса и боље приказују мамографски или ехотомографски тзв. неме зоне дојке (препектусна регија и ретроареоларни простор) [14]. Сензитивност класичне „трипл“ (*triple*) дијагностике (клинички преглед, мамографија и биопсија широком иглом) у откривању мултицентричног или мултифокусног типа карцино-

ма је 18% а специфичност 100%, док су исти параметри за МР дојки 100% и 86%. Иако је метод МР дојки са контрастом сензитивнији у откривању мултиплих локализација карцинома, за уобичајени преоперациони поступак довољни су клинички преглед, мамографија и ехотомографија. Међутим, МР дојки се препоручује као наредни, надређени метод, нарочито у glandуларној базичној грађи дојки или код особа са позитивном породичном анамнезом [15]. Могућност обостраног карцинома дојке такође утиче на избор лечења и прогнозу болести. МР дојки открива карцином у другој дојци у 5% случајева са мамографски нормалним налазом код жена после мастектомије које су испитиване шест месеци после операције првог малигног тумора [16].

Дојке с имплантом

Силиконски импланти у дојкама не значе и већи ризик за настанак карцинома дојке. Међутим, малигни процес се најчешће открива касно, првенствено због ограничења конвенционалних метода дијагностике. На мамографији интензивна сенка импланта покрива и до 83% паренхимског конуса. Ехотомографија дојки је сензитивнија од мамографије, али су субјективност извођења прегледа и тумачења налаза основна ограничења метода. МР дојки је сензитивнија од осталих метода и све промене са постконтрастним повећањем интензитета сигнала треба да се посматрају као потенцијално малигне. Међутим, вредност специфичности МР прегледа дојки је нижа од нивоа сензитивности, јер посттрауматске или запаљенске промене у ткиву дојке око импланта такође могу да везују контраст [17].

МР дојки је тзв. златни стандард у дијагностици руптуре импланта са већим бројем типичних знакова интракапсуларне или екстракапсуларне руптуре који се приказују протоколима прегледа МР прилагођеним за дојке с имплантом. Специфичност ехотомографије дојки је приближна МР у дијагностици руптуре импланта, али је МР сензитивнија (Табела 1). Индикације за МР дојки с имплантом су симптоматски случајеви (промена облика и величине импланта, бол или осећај нелагодности у дојци с имплантом), као и суспектни налази на мамографији и/или ехотомографији [18].

Метастазе у аксиларним лимфним чворовима и окултни карцином дојке

Клинички и мамографски окултни карцином дојке са метастазама у аксиларним лимфним чворовима јавља се код 1% свих малигнух тумора дојке. Код хистолошки потврђених метастаза у аксиларним лимфним чворовима непознатог примарног порекла, МР дојки, према подацима из литературе, може се открити примарни тумор у дојци код девет од 12 болесника, што непосредно утиче на избор лечења и прогнозу болести. Посебну предност за ову индикацију МР има код „густе” грађе дојки и, самим тим, смањене сензитивности мамографије [19].

Случајеви који нису дефинисани конвенционалним методима

Уколико постоји раскорак између клиничког, мамографског и ехотомографског налаза, МР дојки може ближе да одреди природу промене. Ако се прегледом МР утврде знаци малигнитета, потребне су биопсија и патохистолошка верификација. Уколико знаци малигнитета не постоје, дозвољено је даље клиничко-радиолошко надгледање. Како је хируршка биопсија инвазивни метод, применом МР дојки се избегавају непотребне биопсије бенигнух промена услед лажних позитивних налаза конвенционалних метода прегледа. Међутим, перкутана биопсија широком иглом омогућава непосредну патохистолошку дијагнозу и економски је повољнија од МР дојки, чија је специфичност у разграничењу бенигнух од малигнух промена ограничена на 30-70%. Због тога, у свим случајевима где је перкутана биопсија могућа треба је применити, а не заменити МР прегледом дојки [20].

ОГРАНИЧЕЊА МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦИЈЕ ДОЈКИ СА ПРИМЕНОМ КОНТРАСТА

МР не може да открије микрокалцификације у дојкама. За разлику од ње, мамографија открива микрокалцификације димензија и до 0,1 mm. Како су микрокалцификације чест, а некада и једини знак *in situ* карцинома, значајно ограничење прегледа МР дојки је мала сензитивност у откривању дуктусног карцинома *in situ*. Знаци МР могућег дуктусног карцинома *in situ* су повећање интензитета сигнала које се линеарно грана, сегментно или фокусно повећање интензитета сигнала, које је по интензитету најчешће умерено, а по облику плато-типа [21].

Лажни негативни налази МР, без постконтрастног повећања интензитета сигнала у малигнуом тумору дојке потврђеном патохистолошки, могу да се очекују у 10% карцинома дојке. Малигни тумори не морају да везују контраст, што је појава код 65% *in situ* и 8,4% инвазивних карцинома (поједини инвазивни лобуларни карциноми, због специфичног дифузног инфилтративног раста и исхране путем околних капилара, као и слабо васкуларизовани скирусни карциноми немају значајнију ангиогенезу) [22].

У односу на клинички преглед и мамографију, важна предност МР дојки је већа поузданост у откривању малигнух промена у густој, glandуларној базичној структури дојки, какву у нашој популацији има 70% жена које су у пременопаузи и 30% оних које су у постменопаузи [23]. Наведени дијагностички захтев је посебно значајан због померања добне границе оболевања од карцинома дојке према млађим добним групама током последњих деценија. Међутим, код жена у периоду репродукције, посебно до 35. године, јавља се проблем лажног позитивног патолошког налаза МР фокусних или дифузних зона везивања контраста у дојкама услед физиолошких хормонских варијација током менструалног циклуса. Налаз је пролазне природе, јер се поновљеним прегледом у другој, оптималној, недељи менструалног циклуса

више не уочава. Ова појава се назива „неидентификовани објекат у дојци” (*unidentified breast object – UBO*). Код жена у постменопаузи које добијају хормонску супституциону терапију МР дојки може да покаже сличне промене, па се препоручује контролни МР преглед дојки после шест месеци од престанка употребе егзогенних полних стероида, када се очекује повлачење њихових ефеката у дојкама. Трудноћа и лактација, због појачане васкуларизације и последичног дифузног постконтрастног повећања интензитета сигнала, нису индикационо подручје за МР дојки [4].

ДАЉИ ПРАВЦИ РАЗВОЈА КЛИНИЧКЕ ПРИМЕНЕ МАГНЕТНЕ РЕЗОНАНЦИЈЕ ДОЈКИ СА КОНТРАСТОМ

Магнетна резонанција дојки као метод скрининга карцинома дојке у групи жена с високим ризиком

За сада МР дојки не може да замени мамографију у скринингу карцинома дојке, јер се помоћу ње не откривају микрокалцификације у дојци. Међутим, МР дојки има место као методологија скрининга у одабраној групи жена које су носиоци *BRCA-1*, односно *BRCA-2* мутације. Око 50% жена у наведеној групи добије карцином дојке до педесете године. До сада је препоручено рано откривање карцинома дојке код жена с високим ризиком било у виду клиничких прегледа два пута годишње и контролних мамографија током једне године. Како је реч о млађим женама са густом, гландуларном базичном грађом дојки, мамографија у 62% случајева даје лажне негативне резултате, што је двоструко већи број него у општој популацији. Поред тога, карциноми запажени на мамографији најчешће нису директни знак малигнитета – стелатне сенке, већ су псеудобенигног аспекта – индиректни знак малигнитета, кружни и релативно оштро ограничени, са „потискујућим” границама, што се тумачи високим митотским индексом и претежно целуларним типом карцинома, без значајније дезмопластичне реакције. Стога се од МР дојки очекује већа могућност раног откривања карцинома код жена с високим ризиком за развој карцинома дојке [24]. Почетни резултати скрининга показују предност МР дојки са контрастом у односу на клинички, мамографски и ехотомографски преглед: од 2,8 до 6,2% карцинома детектованих и патохистолошки потврђених МР код асимптоматских жена [25].

Праћење ефекта неoadјувантне хемиотерапије

Основни циљ неoadјувантне хемиотерапије је смањење величине тумора и превођење у операбилни стадијум, уз могућност поштедног хируршког захвата и очувања дојке. МР дојки утиче на правилан избор хируршког захвата и прогнозу болести јер се могу тачно дефинисати величина и распрострање-

ност резидуалног тумора после неoadјувантне хемиотерапије, као и тип регресије тумора. Концентричан тип регресије на МР дојки је додатни елемент за поштедну хируршку интервенцију, док је дендритични тип чешће повезан са позитивним ивичним препаратима на малигне ћелије, па се препоручује мастектомија [26]. Помоћу МР дојки, у поређењу са дефинитивним патохистолошким налазом, тачно се одређују димензије тумора у 63% случајева, док се клиничким прегледом то постиже у 52%, мамографијом у 38%, а ехотомографијом дојки у 43% случајева [27].

Интервентне процедуре вођене магнетне резонанције дојки код патолошких промена у дојкама

Висока сензитивност МР дојки, коју специфичност метода не прати пропорционално, довела је до потребе патохистолошке потврде да постоје промене у дојкама које се откривају искључиво МР прегледом. Постоји више техника обележавања промене ради ексцизионе биопсије или непосредне перкутане вакуум биопсије под контролом МР – са крајњим циљем минималне инвазивности у добијању репрезентативног узорка за патохистолошку анализу – чиме могу да се дијагностикују промене дијаметра који је мањи од 1 cm [28].

Нова контрастна средства

Екстрацелуларни контраст – гадобенат димеглумин (*Gd-BOPTA*) – делимично се излучује активним хепатобилијарним транспортом, из чега произилази основна намена у дијагностици обољења јетре. Почетни резултати показују да је применљив и код малигнух тумора дојке, где у односу на исту дозу гадопентат димеглума даје већи интензитет сигнала [29]. Такође, у фази испитивања су могућности парамагнетних контраста везаних за моноклонска антитела специфична за карцином дојке [30].

ЗАКЉУЧАК

Одређена бенигна обољења дојки која у физикалном и налазу конвенционалних визуелизационих метода симулирају малигне промене тема су даљих испитивања ради проналажења могућих специфичних МР знакова, чиме би се искључила малигна етиологија и избегле непотребне хируршке биопсије.

Као за све визуелизационе методе, тако је и за МР дојки потребан применљив, униформни речник израза који се употребљава у опису добијене слике. Он треба да одговара хистологији и клиничком значају основног патолошког супстрата, као и да буде усклађен са мамографском и ехотомографском терминологијом. Формирање јединственог лексикона за МР дојки такође је један од елемената даљег развоја клиничке примене метода [31].

ЗАХВАЛНИЦА

Аутори захваљују др Владиславу Недељковићу на техничкој помоћи у изради рада.

НАПОМЕНА

Део рада је реферисан на научном скупу „Домети и перспективе у дијагностици обољења дојки”, у организацији Академије медицинских наука Српског лекарског друштва, у Београду 26. марта 2003. године.

ЛИТЕРАТУРА

- Esserman L, Wolverson D, Hylton N. Magnetic resonance imaging for primary breast cancer management: current role and new applications. *Endocrine-Related Cancer* 2002; 9:141-53.
- Friedrich M. MRI of the breast: state of the art. *Eur Radiol* 1998; 8:707-25.
- Hylton NM. Vascularity assessment of breast lesions with gadolinium-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:321-32.
- Kuhl C. Magnetic resonance of the breast. In: Reimer P, Parizel PM, Stichnoth FA, editors. *MR clinical imaging: a practical approach*. 1st ed. Berlin: Springer Verlag; 1999; 397-413.
- Orel S. MR imaging of the breast. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:899-913.
- Kuhl CK. MRI of breast tumors. *Eur Radiol* 2000; 10:46-58.
- Orel S, Hochman M, Schnall M, Reynolds C, Sullivan D. High-resolution MR imaging of the breast: clinical context. *Radiographics* 1996; 16:1385-401.
- Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M, Carleton PJ, Fox JN, et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:265-9.
- Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999; 213:881-8.
- Ahn C, De Bruhl N, Gorczyca D, Shaw W, Bassett L. Comparative silicone breast implant evaluation using mammography, sonography, and magnetic resonance imaging: experience with 59 implants. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96:234-5.
- Heywang-Korbrunner SH, Beck R. Conventional breast diagnostics: possibilities, limitations and questions regarding new modalities. In: *Contrast-enhanced MRI of the breast*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1996; 1-6.
- Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrences in breast cancer. *Anticancer Res* 1998; 18:2159-63.
- Tan J, Orel S, Schnall M, Schultz D, Solin L. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance imaging-guided surgery in the evaluation of patients with early-stage breast cancer for breast conservation treatment. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:414-48.
- Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:1493-501.
- Drew P, Chatterjee S, Turnbull L, Read J, Carleton P, Fox J, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:599-603.
- Liberman L, Morris EA, Kim CM, Kaplan JB, Abramson AF, Menell JH, et al. MR imaging findings in the contralateral breast of women with recently diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:333-41.
- Piccoli C. Imaging of the patient with silicone gel breast implants. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9:393-408.
- Herborn CU, Marincek B, Erffmann D, Meuli-Simmen C, Wedler V, Bode-Lesniewska B et al. Breast augmentation and reconstructive surgery: MR imaging of implant rupture and malignancy. *Eur Radiol* 2002; 12:2198-206.
- Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL. Breast MRI in the evaluation of patients with occult primary breast carcinoma. *Breast J* 1999; 5:230-34.
- Van Ongeval C. Contrast assisted MRI of the breast. *Imaging decisions. MRI* 1998; 4:12-20.
- Zuiani C, Francescutti GE, Londero V, Zunnui I, Bazzocchi M. Ductal carcinoma in situ: is there a role for MRI? *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21:89-95.
- Teifke A, Hlawatsch A, Beier T, Werner Vomweg T, Schadmand S, Schmidt M. Undetected malignancies of the breast: contrast-enhanced MR imaging at 1.0 T. *Radiology* 2002; 224:881-8.
- Milošević Z. Kliničke, mamografske i ultrazvučne karakteristike promena u dojkaма žena sa diabetes mellitus-om (doktorska disertacija). Medicinski fakultet, Beograd, 2002.
- Tilanus-Linthorst M, Verhoog L, Obdeijn IM, Bartels K, Menke-Pluymers M, Eggermont A et al. A BRCA1/2 mutation, high breast density and prominent pushing margins of a tumor independently contribute to a frequent false-negative mammography. *Int J Cancer* 2002; 102:665-9.
- Tilanus-Linthorst MM, Obdeijn IM, Bartels KC, De Koning HJ, Oudkerk M. First experiences in screening women at high risk for breast cancer with MR imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63:53-60.
- Nakamura S, Kenjo H, Nishio T, Kazama T, Doi O, Suzuki K. Efficacy of 3D-MR mammography for breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer* 2002; 9:15-19.
- Partridge SC, Gibbs JE, Lu Y, Esserman LJ, Sudilovsky D, Hylton NM. Accuracy of MR imaging for revealing residual breast cancer in patients who have undergone neoadjuvant chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179:1193-9.
- Viehweg P, Heinig A, Amaya B, Alberich T, Laniado M, Heywang-Kobrunner SH. MR-guided interventional breast procedures considering vacuum biopsy in particular. *Eur J Radiol* 2002; 42:32-9.
- Knopp MV, Bourne MW, Sardanelli F, Wasser MN, Bonomo L, Boetes C, et al. Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: analysis of dose response and comparison with gadopentate dimeglumine. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:663-76.
- Kobayashi H, Shirakawa K, Kawamoto S, Saga T, Sato N, Hiraga A, et al. Rapid accumulation and internalization of radiolabeled hereceptin in an inflammatory breast cancer xenograft with vasculogenic mimicry predicted by the contrast-enhanced dynamic MRI with the macromolecular contrast agent G6-(1B4M-Gd)(256). *Cancer Res* 2002; 62:860-6.
- Ikeda DM, Hylton NM, Kinkel K, Hochman MG, Kuhl CK, Kaiser WA, et al. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:889-95.

MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BREASTS: CLINICAL PRACTICE AND FURTHER DEVELOPMENT

Zorica MILOSEVIC, Nenad SPASIC

Imaging Centre, Clinical Hospital "Bežanijska kosa", Belgrade

ABSTRACT

Magnetic resonance imaging (MRI) of the breasts was introduced in clinical practice over 10 years ago. The method is based on visualization of morphology of the lesion and pathophysiology of their vascularization. It is useful complementary method to mammography and breasts ultrasound, with potential to detect clinically or mammography occult lesions. Compared to the conventional visualization methods, MRI of the breasts is more sensitive, although specificity of the method is lower than sensitivity. The indications for MRI of the breasts are: differentiation between recurrent malignant disease and postoperative or post irradiation changes, local cancer staging in preoperative planning, breasts implants, axillary metastases with occult primary tumor and cases with inconclusive conventional imaging. The limitations of MRI of the

breasts are: low sensitivity for in situ carcinomas, false negative results for 10% carcinomas and hormone-induced false positive results. The further development of the method includes: breasts cancer screening in the patients with high risk, monitoring of the effects of neo-adjuvant chemotherapy, MR-guided biopsy and new contrast agents.

Key words: breasts, magnetic resonance imaging.

Zorica MILOŠEVIĆ

Dijagnostički imaging centar

Kliničko-bolnički centar "Bežanijska kosa"

Bežanijska kosa bb, 11080 Beograd

E-mail: nacelnik@bkosa.edu.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 3. 11. 2003. године.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈ ОДРЕЂИВАЊА СЕРУМ-АМИЛОИДА А

Дијана Б. ЈОВАНОВИЋ

Институт за урологију у нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Серум-амилоид А (SAA) је протеин акутне фазе прве класе, а пронађен је пре око четвртине века. Његова концентрација у серуму варира у зависности од општег стања болесника, активности болести, односно терапије коју добија. Концентрација SAA расте благо до значајно (100-1000 mg/l) код бактеријских и гљивичних инфекција, инвазивних малигних болести и повреда ткива у акутном инфаркту миокарда и аутоимунским болестима као што су реуматоидни артритис и васкулитис. Благо повећање (10-100 mg/l) је често код вирусних инфекција, системског еритемског лупуса, локализованог запаљења или ткивног оштећења код циститиса или инфаркта мозга. SAA као сензитивни, неинвазивни параметар почео је да се користи код трансплантације органа где су потребне рана и тачна дијагноза и правовремена примена терапије. Осим код одбацивања трансплантираног бубрега, SAA се користи и код одбацивања јетре, симултане трансплантације панкреаса и бубрега и трансплантације костне сржи (акутне тзв. *graft vs. host disease*). Комбиновано одређивање С-реактивног протеина (CRP) и SAA може пружити важне информације код акутног одбацивања трансплантираног бубрега. Стандардна имunosупресивна терапија са циклоспорином и преднизолоном значајно супримира акутни фазни одговор CRP, како за саму операцију трансплантације, тако и за акутно одбацивање, међутим, не и одговор на инфекције. Супротно томе, одговор SAA на саму операцију трансплантације, акутно одбацивање и инфекцију постоји и поред примене циклоспорина и стероида. Ово различито понашање SAA у односу на CRP код болесника код којих се примењују циклоспорини помаже у раздвајању инфекције и одбацивања. И поред тога што су и CRP и SAA сензитивни и брзи реактанти, њихове концентрације у серуму не могу бити од дијагностичког значаја саме за себе, већ у комбинацији са одређивањем концентрације креатинина у серуму и клиничком сликом, када пружају значајне информације, како за постављање дијагнозе, тако и за одређивање терапије.

Кључне речи: серум-амилоид А, инфекције, одбацивање транспланта, одбацивање бубрега, имunosупресивна терапија.

УВОД

Протеини акутне фазе су значајни индикатори присуства, интензитета и трајања инфекције, запаљењских и исхемијских процеса [1]. Они се користе за постављање дијагнозе, прогнозирање исхода и контролу успеха лечења. Стимулуси за синтезу протеина акутне фазе могу бити инфекција, повреда ткива, хемијска или физичка траума или неоплазма [2, 3].

Синтеза протеина акутне фазе повећава се на рачун синтезе албумина. Време потребно за пораст концентрације протеина који се може открити, или максимални пораст, разликује се код различитих протеина акутне фазе [4]. После појаве запаљењских стимулуса, цитокини као интерлеукин 1 (IL-1), интерлеукин 6 (IL-6) и фактор некрозе тумора α (TNF- α) повећавају се после два-три сата [2] и најјачи су стимулуси за синтезу протеина акутне фазе у хуманим хепатоцитима уз онкостатин М, леукемијски инхибитори фактор и цилијарни неутрофилни фактор [4]. Серум-амилоид А (SAA) и С-реактивни протеин (CRP) почињу да расту после 3-6 сати, достижу максимум за два-три дана, враћају се на базалне вредности за пет до седам дана и представљају одговор акутне фазе прве класе. Касније се појављују и други протеини који представљају одговор акутне фазе, као што су α_1 антитрипсин, α_1 антихимотрипсин, α_1 кисели гликопротеин, церулоплазмин и хаптоглобин, који постижу свој врхунац за три до пет дана [2]. Поред ових, треба поменути и фибриноген, друге инхибиторе протеиназа, компоненте комплемента, протеине коагулације и хемопексин, који припадају хуманим протеинима акутне фазе [4].

Следећа класификација заснива се на величини промене концентрације протеина акутне фазе у плазми [5]:

- група 1 – протеини са променама до два пута изнад нормалних вредности, као што су комплемент С3 и церулоплазмин;
- група 2 – протеини са повећањем између два и десет пута изнад нормалних вредности, као што су фибриноген и хаптоглобин;
- група 3 – протеини као што су SAA и CRP, који могу достићи вредности и неколико стотина пута веће у односу на нормалне вредности у акутном запаљењу [2].

СЕРУМ-АМИЛОИД А

Серум-амилоид А је пронађен пре око четвртине века као компонента плазме која дели антигеност са амилоидом АА, главном фибриларном компонентом у реактивним депозитима амилоида АА [6]. Иако је његова права биохемијска природа нејасна, скорије је утврђено да се концентрација овог једињења плазме повећава у запаљењским стањима. SAA је идентификован као аполипопротеин липопротеина високе густине (HDL) [7]. У пракси се обраћа пажња на SAA не само као на фибрилогени прекурсор код АА амилоидозе, већ и на његову улогу у запаљењским реакцијама, метаболизму липопротеина или атерогенези [8-10]. Упркос чињеници да је користан маркер запаљења, SAA се не употребљава у рутинским клиничким тестовима, што је последица техничких потешкоћа [2].

Структура

SAA, полиморфни протеин, састоји се од неколико генетски детерминисаних изотопа [8]. Код људи постоје три изотопа у плазми: SAA-1, SAA-2 и SAA-4. Ген који кодира SAA-3 није изражен [11]. SAA-1 и SAA-2 су плазма-прекурсор амилоидних фибрила, понашају се као реактанти акутне фазе у плазми и изражавају се као SAA. SAA-1 има три (α , β , γ), а SAA-2 две (α , β) најчешће алелске варијанте [12]. SAA акутне фазе је једноланчани полипептид са 104 аминокиселинских остатака коме често недостаје аминотерминални аргинин као последица посттранслацијских промена. SAA-4 је саставни део аполипопротеина HDL и не понаша се као реактант акутне фазе, а како је његова концентрација десет пута већа од SAA акутне фазе, потребно га је избећи у мерењу.

Синтеза и метаболизам

Механизми којима запаљењски стимулуси индукују синтезу SAA предмет су бројних студија у последње време. Синтеза SAA у различитим ткивима стимулисана је запаљењским цитокинима, као што су IL-1, IL-6 и TNF- α [13]. Највећа количина SAA плазме настаје у јетри. Претходна истраживања су показала ванбубрежну синтезу SAA [14], али су његова количина и биолошки значај непознати. Одмах по ослобађању SAA из ћелија он се везује за HDL и тако циркулише. Из циркулације брзо нестаје – његов полуживот код мишева је 30-50 минута [15] – брже него аполипопротеин A-1 (apo-AI), главни протеински састојак HDL. Фагоцитне ћелије могу везати или фагоцитовати SAA заједно са HDL, а лизозомска протеиназа га може разградити. Да ли извесни део SAA остаје у ткивима и наставља да функционише независно од HDL није познато [2].

Серум-амилоид A у клиничкој пракси

Концентрација SAA код здравих особа је нижа од 10 mg/l (код већине је нижа од 3 mg/l), не зависи од пола, али је код старијих лако повишена [16]. Његова концентрација у серуму варира у зависности од општег стања болесника, активности болести, односно терапије коју добија, а битна је и разлика у концентрацији SAA у односу на претходни дан [17]. Концентрација SAA може бити повишена до неколико хиљада милиграма по литру у зависности од јачине инфекције. Свако запаљењско стање, као што су инфекција, траума или инвазивне малигне болести, могу узроковати повећање концентрације SAA у плазми. Међутим, постоје варијације у концентрацији у зависности од поремећаја. Тако, концентрација SAA расте благо до значајно (100-1000 mg/l) код бактеријских [18] и гљивичних инфекција, инвазивних малигних болести, повреда ткива у акутном инфаркту миокарда и аутоимунским болестима као што су реуматоидни артритис и васкулитис. Благо повећање (10-100 mg/l) је често код вирусних инфекција, системског еритемског лупуса, локализоване

инфламације или ткивног оштећења код циститиса или инфаркта мозга. Пораст концентрације SAA до високих вредности код ових болести може указати на истовремену бактеријску инфекцију и озбиљније оштећење ткива [2].

Серум-амилоид A и инфекција

Бактеријске инфекције су често јачи стимулус за синтезу протеина акутне фазе него вирусне или паразитске инфекције. Код вирусних инфекција, као што су богиње, заушке, цитомегаловирусна инфекција, инфлуенца, параинфлуенца, респирациона синцијална вирусна инфекција и асепсисни менингитис, концентрације SAA су ниже од 100 mg/l [19]; само код аденовирусне инфекције утврђено је повећање до 141 mg/l [20]. Значајно више концентрације утврђене су код Кавасакијеве (Kawasaki) болести (1630 mg/l), док је код већине деце са вирусним хепатитисом B и C концентрација SAA скоро нормална [19].

Ниво SAA у серуму повећан је и код бројних хроничних запаљењских и малигних болести које могу претходити амилоидози [21]. Ове запаљењске болести су: реуматоидни артритис, јувенилни хронични артритис и анкилозирајући спондилитис, псоријатична артропатија, Рајтеров (Reiter) синдром, Стилова (Still) болест одраслих, Бехчетов (Behçet) синдром и Кронова (Crohn) болест. Неоплазме удружене са SAA пореклом из амилоида су Хочкинова (Hodgkin) болест, карцином бубрега и леукемија власастих ћелија (hairy cell leukemia). Концентрација SAA на почетку болести код неоплазми има прогностички значај: ниже вредности имају бољу прогнозу [4].

SAA је једини протеин акутне фазе који може да диференцира бактеријске и гљивичне инфекције од грознице неинфективног узрока. SAA има највећу амплитуду и најбржи одговор на инфекцију, али веома малу амплитуду на пирексију непознатог узрока [17].

Код болесника са бактеријским инфекцијама и CRP је користан показатељ запаљења, али за вирусне инфекције није утврђен такав показатељ. Вирусне инфекције узрокују слаб одговор CRP, тако да се пораст концентрације CRP користи за одвајање бактеријских од вирусних инфекција [22].

Улога серум-амилоида A у атерогенези

Неке студије наглашавају улогу запаљењских процеса у патогенези атеросклерозе, па самим тим и улогу одређивања концентрације SAA. Ендотелне ћелије експресијом адхезионих молекула одређују тип леукоцита који улазе у субендотелијум. Експериментални подаци су потврдили да је оксидативни стрес и активирање инфламационих гена основни механизам у стварању аортне „масне пруге” (fatty streak) [4, 23].

Серум-амилоид A и старе особе

Према мишљењу неких аутора, пораст концентрација SAA код здравих особа није зависио од го-

дина [4], међутим, има и оних који налазе благи пораст SAA код старијих особа [16]. Код осамдесетогодишњака с окултним запаљењским или неопластичним болестима нађене су високе концентрације SAA [21, 24].

Хогарт (*Hogarth*) и сарадници [25] описују SAA и CRP као прогностичке маркере код старих особа, нарочито код старијих од 69 година. Специфични знаци и симптоми су често одсутни код ових болесника, тако да стандардне лабораторијске анализе често нису од велике помоћи. Одређивање CRP као маркера инфекције код старијих болесника боље је од мерења других протеина акутне фазе и седиментације еритроцита. Међутим, SAA има већу амплитуду и вероватно бржи скок од CRP. Могло би се рећи да за старе болеснике важи да:

- високе почетне вредности и максимум CRP и SAA говоре о озбиљном органском обољењу и предвиђају лошију прогнозу, мада SAA не предвиђа смртни исход;
- почетне и максималне вредности CRP су биле значајно више код болесника који су умрли него код преживелих;
- повишене вредности CRP и SAA утичу на дужину боравка у болници и рану поновну хоспитализацију;
- повишен SAA био је већи код болесника са инфекцијама него са другим болестима, што није случај са CRP.

Серум-амилоид А као показатељ одбацивања транспланта

Рана и тачна дијагноза одбацивања транспланта код трансплантације органа је значајна због правовремене примене терапије. Мори (*Mauri*) и сарадници [26-28] су још почетком осамдесетих година прошлог века препоручили одређивање SAA као сензитивног, неинвазивног параметра за време одбацивања трансплантираног бубрега. Касније су и други аутори потврдили ове налазе [29, 30]. Концентрација SAA се повећава код 97% епизода одбацивања, достижући веће вредности код иреверзибилног него код реверзибилног одбацивања [26]. У скоројој проспективној анализи десет различитих дијагностичких процедура за одређивање функције графта, SAA је наведен као један од најранијих предиктора одбацивања [30].

Осим одбацивања трансплантираног бубрега, када је неопходно дневно одређивање SAA, он се може користити као сензитивни показатељ и код одбацивања јетре [31, 32], али и истовремене трансплантације панкреаса и бубрега [18]. Концентрација SAA се повећава код трансплантације костне сржи код акутне тзв. *graft vs. host disease*, док је код хроничне нема [4, 33].

Како системске бактеријске инфекције дају јак одговор акутне фазе, то само одређивање SAA не омогућава разликовање акутног одбацивања од системске, бактеријске инфекције [18]. Тако је поред SAA потребно одређивати и неке друге показатеље одбацивања, односно инфекције.

Серум-амилоид А као показатељ акутног одбацивања трансплантираног бубрега

Надгледање болесника са трансплантираним бубрегом захтева рано препознавање и адекватну терапију одбацивања транспланта. Поред директног праћења функције бубрега, проучавани су различити потенцијални показатељи одбацивања у серуму и урину, али ниједан није био и високоспецифичан и високосензитиван [34]. Међутим, постоје докази да високосензитивни главни протеини акутне фазе – CRP [35-37] и SAA [27, 28, 38] – могу пружити важне информације код акутног одбацивања трансплантираног бубрега. Пре увођења циклоспорина, CRP је могао пружити важне информације по питању одбацивања. Међутим, доказано је да стандардна имunosупресивна терапија циклоспорином и преднизолоном значајно супримира пораст CRP као показатељ акутне фазе, како у одговору на саму операцију трансплантације, тако и код акутног одбацивања [36], али не и код инфекције. Супротно томе, повећање концентрације SAA после трансплантације, акутног одбацивања и инфекције није супримиран и поред примене циклоспорина и стероида [22, 27, 28, 34, 38].

Вредности SAA се обично повећавају и пре одбацивања [39], а брзо одређивање имунонефелометријским есејом за око један сат омогућава брзу дијагнозу и терапију [40]. Нормална концентрација SAA је нижа од 10 mg/l, а може да се повећа и више од 100 mg/l у свим епизодама одбацивања. Одговор CRP на одбацивање је незнатан или одсутан. Ово различито понашање SAA у односу на CRP код болесника који су на терапији циклоспорином помаже у раздвајању инфекције и одбацивања. И поред тога што су и CRP и SAA сензитивни и брзи реактанти, њихове концентрације у серуму не могу бити од дијагностичког значаја саме за себе, већ у комбинацији с одређивањем концентрације креатинина у серуму и клиничком сликом, када пружају значајне информације, како за дијагнозу, тако и за терапију [34].

Предност серум-амилоида А у поређењу са С-реактивним протеином

У току инфекције се поред повећања SAA може утврдити и повећање CRP, јер се синтеза оба ова протеина акутне фазе регулише сличним цитокинима. Много година је CRP био добро познат као најпоузданији показатељ запаљења.

Амплитуда пораста концентрације SAA је слична или већа од оне код CRP. Код болесника са тешким опекотинама постоји већи одговор SAA од одговора CRP [41]. Код вирусних инфекција SAA је често благо повишен, док је CRP на нивоу детекције или испод ње. Неки научници препоручују употребу SAA код тестирања инфекција узрокованих аденовирусима, богињама, заушкатама, варичелом, рубеолом, gripom и другим [19, 20, 42]. Како је ниво SAA десет пута већи од CRP, лакше га је утврдити иако је благо повишен. Још једна претпоставка је да је мПНК SAA дужег полуживота од CRP, што је виђено у култури ће-

лија јетре, те се *CRP* брже враћа на основне вредности него *SAA* [2].

Новије студије говоре да је *SAA* много бољи предиктор лошије прогнозе код старијих болесника него *CRP* [43]. *SAA* може да открије благе инфекције и исхемијска ткивна оштећења која се могу видети код старих особа и болесника с хроничним болестима, као што су дијабетес мелитус или терминална бубрежна инсуфицијенција. Благо повишен *CRP* може бити фактор ризика или показатељ исхода болести код кардиоваскуларних поремећаја [44]. Код Кронове болести и улцерозног колитиса *SAA* је бољи показатељ активности болести од *CRP* [45].

Највећа разлика између концентрације *SAA* и *CRP* нађена је код болесника са трансплантираним бубрегом [26, 28, 46]. Код одбацивања трансплантираног бубрега *SAA* се значајно повећава. Повећање креатинина је благо, мада је најбоља потврда одбацивања бубрега. *SAA* се значајно повећава, али га је потребно одређивати заједно са креатинином. *CRP* показује слаб одговор не само у почетној фази, већ и касније. Један од разлога овог слабог одговора *CRP* је употреба циклоспорина [47] и кортикостероида преко механизма који није познат. Релативно низак одговор *CRP* уочен је и код болесника са цистном фиброзом, системским лупусом еритематодесом и бронхијском астмом који користе кортикостероидну терапију. Исто је нађено и код болесника са псоријазом и гломерулонефритисом резистентним на кортикостероиде када им је преписана терапија циклоспорином. Међутим, нема података о повезаности одговора *CRP* и *SAA* у лечењу другим имуносупресивима, што је потребно испитати у даљим студијама [2].

ЗАКЉУЧАК

Серум-амилоид *A* је протеин акутне фазе који је значајан за потврђивање дијагнозе, а нарочито диференцијалне дијагнозе (заједно са другим показатељима, посебно *CRP*) вирусних, бактеријских и гљивичних инфекција, повреда ткива, аутоимунских болести, али и неких хроничних болести, као што су инвазивне малигне болести. У новије време се као сензитивни, неинвазивни параметар користи код акутног одбацивања трансплантираних органа, како код одбацивања трансплантираног бубрега, тако и код одбацивања јетре, симултане трансплантације панкреаса и бубрега и код трансплантације коштане сржи. Упркос чињеници да је користан показатељ, *SAA* се још не употребљава у рутинским клиничким тестовима, што је потребно, уколико је могуће, у будућности изменити.

ЛИТЕРАТУРА

- Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998; 35:745-53.
- Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and clinical usefulness. *Clin Chem Lab Med* 1999; 4:381-8.
- Mozes G, Friedman N, Shainkin-Kestenbaum R. Serum amyloid A: an extremely sensitive marker for intensity of tissue damage in trauma patients and indicator of acute response in various diseases. *J Trauma* 1989; 29:71-4.
- Malle E, DeBeer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:427-35.
- Kushner I. The acute phase response: an overview. *Methods Enzymol* 1988; 163:373-83.
- Husby G, Natvig JB. A serum component related to nonimmunoglobulin amyloid protein AS, a possible precursor of the fibrils. *J Clin Invest* 1974; 53:1054-61.
- Benditt EP, Eriksen N. Amyloid protein SAA is associated with high density lipoprotein from human serum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:4025-8.
- Husby G, Marhaug G, Dowton B, Sletten K, Sipe JD. Serum amyloid A (SAA) protein: biochemistry, genetics and the pathogenesis of AA amyloidosis. *Amyloid Int Exp Clin Invest* 1994; 1:119-37.
- Malle E, deBeer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:427-35.
- Malle E, Steinmetz A, Raynes JG. Serum amyloid A (SAA): an acute phase protein and apolipoprotein. *Atherosclerosis* 1993; 102:131-46.
- Kluve-Beckerman B, Drumm ML, Nenson MD. Nonexpression of the serum amyloid A three (SAA3) gene. *DNA Cell Biol* 1991; 10:651-61.
- Baba S, Takahashi T, Kasama T, Fujie M, Shirasawa H. A novel polymorphism of human serum amyloid A protein, SAA1g, is characterized by alanines at both residues 52 and 57. *Arch Biochem Biophys* 1999; 303:361-6.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15:74-80.
- Meek RL, Benditt EP. Amyloid A gene family expression in different mouse tissues. *J Exp Med* 1986; 164:2006-17.
- Kluve-Beckerman B, Yamada T, Hardwick J, Liepnieks JJ, Benson MD. Differential plasma clearance of murine acute-phase amyloid A proteins SAA1 and SAA2. *Biochem J* 1997; 322:663-9.
- Yamada T, Uchiyama K, Yakata M, Gejyo F. Sandwich enzyme immunoassay for serum amyloid A protein (SAA). *Clin Chim Acta* 1989; 178:169-76.
- Časl MT, Rogina B, Glojnarčić-Špasić I, Minigo H, Planinc-Peraica A, Jakšić B. The differential diagnostic capacity of serum amyloid A protein between infectious and non-infectious febrile episodes of neutropenic patients with acute leukemia. *Leuk Res* 1994; 9:665-70.
- Muller TF, Trosch F, Ebel H, Grussner RWG, Faiber H, Groke B, Greger B, Lange H. Pancreas-specific protein (PASP), serum amyloid A (SAA), and neopterin (NEOP) in the diagnosis of rejection after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant Int* 1997; 10:185-91.
- Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Childhood* 1993; 68:210-4.
- Nakayama T, Sonoda S, Urano T, Yamada T, Okada M. Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993; 39:293-7.
- Benson MD, Cohen AS. Serum amyloid A protein in amyloidosis, rheumatic and neoplastic diseases. *Arthritis Rheum* 1979; 22:36-42.
- Miwata H, Yamada T, Okada M, Kudo T, Kimura H, Morishima T. Serum amyloid A protein in acute viral infections. *Arch Dis Child* 1993; 68:210-4.
- Berliner JA, Navib M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, Watson AD, Lusis AJ. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91:2488-96.
- Rosenthal CJ, Franklin EC. Variation with age and disease of an amyloid A protein-related serum component. *J Clin Invest* 1975; 55:746-53.
- Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB. Acute phase proteins, C-reactive protein and se-

- rum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age and Aging* 1997; 26:153-8.
26. Maury CRJ, Teppo AM, Eklund B, Ahonen J. Serum amyloid A protein: a sensitive indicator of renal allograft rejection in humans. *Transplantation* 1983; 36:501-4.
 27. Maury CRJ, Teppo AM, Ahonen J, Van Willebrand E. Measurements of serum amyloid A protein concentrations as test of renal allograft rejection in patients with initially non-functioning grafts. *Br Med J* 1984; 288:360-1.
 28. Maury CPJ, Teppo AM. Comparative study of serum amyloid-related protein SAA, C-reactive protein, and β 2-microglobulin as markers of renal allograft rejection. *Clin Nephrol* 1984; 22: 284-92.
 29. Hocke G, Ebel H, Bittner K, Muller T, Kaffarnik H, Steinmetz A. A rapid laser immunonephelometric assay for serum amyloid A (SAA) and its application to the diagnosis of the kidney allograft rejection. *Klin Wochenschr* 1989; 67:447-51.
 30. Muller T, Schindler S, Springer H, Steinmetz A, Hocke G, Ebel H, Gerns D, Lange H. Prospective analysis of 10 different parameters of acute renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1992; 24:2731-4.
 31. Maury CRJ, Hockerstedt K, Teppo AM, Lautenschlager I, Scheinin TM. Changes in serum amyloid A protein and beta-2-microglobulin in association with liver allograft rejection. *Transplantation* 1984; 38:551-3.
 32. Feussner G, Stech C, Dobmeyer J, Schaefer H, Otto G, Ziegler R. Serum amyloid A protein (SAA): a marker for liver allograft rejection in humans. *Clin Invest* 1994; 72:1007-11.
 33. Uguccioni M, Meliconi R, Lalli E, Nesci S, Delfini C, Lucarelli G, Gasbarrini G, Facchini A. Serum amyloid A protein concentrations in bone marrow transplantation for β thalassemia. *J Clin Pathol* 1992; 45:348-51.
 34. Hartmann A, Eide TC, Fauchald P, Bentdal O, Herbert J, Ruth Gallimore J, Pepys MB. Serum amyloid A protein is a clinically useful indicator of acute renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:161-6.
 35. Dyck RF. C-reactive protein: a better indicator of complications other than acute rejection in renal allograft recipients? *Clin Biochem* 1988; 21:359-62.
 36. Cohen DJ, Benvenisty AI, Meyer E, Hardy MA. Serum C-reactive protein concentrations in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1988; 45:919-22.
 37. Lalla MLT, Eklund B, Ahonen J. The clinical significance of serum C-reactive protein after renal transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20:402-4.
 38. Casl MT, Bulatović G, Prlić P, Sabljari-Matovinović M. Serum amyloid A protein monitoring for early prediction of kidney allograft rejection. *Nephron* 1995; 70:112-3.
 39. Maury CRJ, Teppo AM, Ahonen J, Van Willebrand E. Evaluation of serum amyloid A protein as a marker of allograft rejection in patients with initially nonfunctioning renal transplants. *Transplant Proc* 1986; 18(1):86-7.
 40. Hocke G, Ebel H, Bittner K, Muller T, Kaffarnik H, Steinmetz A. A rapid laser immunonephelometric assay for serum amyloid A (SAA) and its application to the diagnosis of kidney allograft rejection. *Klin Wochenschr* 1989; 67:447-51.
 41. Casl MT, Coen D, Simic D. Serum amyloid A protein in the prediction of postburn complications and fatal outcome in patients with severe burns. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34:31-5.
 42. Whichee JT, Chambers RE, Higgison J, Nashef L, Higgins PG. Acute phase response of serum amyloid A protein and C-reactive protein to the common cold and influenza. *J Clin Pathol* 1985; 38:312-6.
 43. Lozanski G, Jiang SL, Samols D, Kushner I. C-reactive protein and serum amyloid A mRNA stability following induction by cytokines. *Cytokine* 1996; 8:534-40.
 44. Danesh J, Collins R, Appleby P, Petro R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc* 1998; 279:1477-82.
 45. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B, Niederau C. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenter* 1997; 44:90-107.
 46. Ogata F, Kohoda Y, Suzuki M, Hirasawa Y. High levels of serum amyloid A persists for a long time after kidney transplantation. *Nephron* 1990; 53:216-7.
 47. Cohen DJ, Benvenisty AI, Meyer E, Cianci J, Kelly J, Hardy MA. Failure of C-reactive protein concentration to rise with acute rejection in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1986; 18:713-5.

SERUM AMYLOID A IN CLINICAL PRACTICE

Dijana B. JOVANOVIĆ

Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Serum amyloid A (SAA) is an acute phase first class protein discovered a quarter of the century ago. Its concentration depends on clinical findings of the patient, illness activity and the therapy applied. SAA increases moderately to markedly (100-1000 mg/l) in bacterial and fungal infections, invasive malignant diseases, tissue injuries in the acute myocardial infarction and autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and vasculitis. Mild elevation (10-100 mg/l) is often seen in viral infections, systemic lupus erythematosus and localized inflammation or tissue injuries in cystitis and cerebral infarction. SAA as sensitive, non-invasive parameter is used in organ transplantation where early and correct diagnosis is needed as well as where prompt therapy is required. Besides acute kidney allograft rejection, SAA is used in the diagnosis of rejection after liver transplantation, simultaneous pancreas and kidney transplantation and also in bone marrow transplantation (acute „graft vs. host disease“). Simultaneous determination of C-reactive protein (CRP) and SAA may point to acute kidney allograft rejection. Standard immunosuppressive therapy with cyclosporine A and prednisolone significantly suppresses the acute

phase CRP reaction both in operation itself and acute rejection, but not in infection. On the other hand, SAA rejection in operation, acute allograft rejection and infection is present in spite of cyclosporine A and steroids therapy. Different reaction of SAA and CRP in transplant patients to cyclosporine A therapy helps in differentiation between the infection and rejection. Although CRP and SAA are sensitive and acute phase reactants, their serum concentrations cannot be valued as prognostic and diagnostic criteria without creatinine serum concentration and clinical findings. In addition, they offer important information for clinical diagnosis as well as the kind of therapy.

Key words: serum amyloid A, infections, allograft rejection, kidney rejection, immunosuppressive therapy.

Dijana B. JOVANOVIĆ
Institut za urologiju i nefrologiju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
Tel: 011 2686-740
E-mail: dijanaj@eunet.yu

ВАРИОЛА – ПРОШЛОСТ ИЛИ НЕ?

Нада КУЉИЋ-КАПУЛИЦА

Институт за микробиологију, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Вариола је смртоносна болест коју узрокује вирус из групе ортопоксвируса. Болест се одликује осипом који се јавља 12 дана после инфекције. Вирус се брзо шири путем аеросола и може да доведе до експлозивне епидемије са несагледивим последицама. Вариола је вековима била распрострањена у свету и од ње је умирало око 30% оболелих. Последња епидемија вариоле у нашој земљи 1972. године била је највећа епидемија вариоле после Другог светског рата у Европи. У овој епидемији оболело је 175, а умрло 35 особа; смртност је била 20%. Болест је сузбијена вакцинацијом, а последњи случај ове болести забележен је 1977. године у Сомалији. Најзначајнији начини спречавања епидемије су вакцинација и изолација оболелих. У евентуалном биолошком нападу могло би доћи до епидемије великих богиња и повратка вариоле. Године 1980. Светска здравствена организација је ову болест прогласила ерадицираном.

Кључне речи: вариола, поксвируси, болест.

УВОД

Вариола је смртоносна болест коју узрокује вирус који припада ортопоксвирусима. Вирус се брзо шири аеросолом и може довести до експлозивне епидемије. Популација, због престанка вакцинације, није имуна: млађи од 25 година немају никакву специфичну имуност, док старије особе, које су раније вакцинисане, имају слабу резидуалну специфичну имуност. У случају појаве вариоле неопходни су брза дијагноза и вакцинисање свих људи са којима је оболели дошао у контакт. Ширење болести и епидемије могу се спречити само вакцином и изолацијом оболелих. Уз збивања с краја протеклог миленијума и уз претње употребе биолошких агенаса у рату вариола је поново постала актуелна. Неке земље су поново почеле да производе вакцину против вариоле [1, 2].

ИСТОРИЈА

Вариола постоји више од 3.000 година у Индији и Египту. Сматра се једном од смртоноснијих болести у историји човечанства. Епидемије које су се вековима шириле континентима сатрле су популацију и мењале ток историје.

У нашој земљи, према постојећим подацима, последњи случај вариоле (до почетка ерадикације) регистрован је 1930. године, док је последњи случај смрти од вариоле забележен 1926. године. У Србији је у епидемијама вариоле од 1896. до 1910. године умрло 38.953 особа. Само 1886. године умрло је 5.567 особа, а у 1909. години 5.735 људи, што је највећи број умрлих у календарској години у том раздобљу.

На територији Београда последњи случајеви оболела забележени су 1923. године у болничкој епидемији великих богиња, када су заражена четири лица, која су била изолована и лечена на Заразном одељењу Војне болнице у Београду [3].

Највећа епидемија вариоле после Другог светског рата у Европи захватила је 1972. године тадашњу Југославију. Оболело је 175 особа а умрло 35 болесника. Епидемија је захватила Косово (оболело 124, умр-

ло 26), ужу Србију (оболело 49, умрло осморо), Војводину (оболела једна особа) и Црну Гору (оболела једна особа) [4].

Године 1967. Светска здравствена организација је донела план за ерадикацију вариоле. У току интензивне кампање глобалне ерадикације вариола је потиснута до севера Африке, где је забележен и последњи случај болести, и то у Сомалији 1977. године. Глобална ерадикација је потврђена званичним документом у децембру 1979. године [5-7].

О ВИРУСУ

Узročник вариоле је вирус који припада роду *Orthopoxvirus*, подфамилији *Chordopoxvirinae*, фамилији *Poxviridae*. Вирус вариоле је релативно стабилан у спољној средини. У аеросолу задржава своју инфективност најмање неколико сати под условом да није изложен сунцу или ултраљубичастом зрачењу. У осушеном стању остаје активан месецима.

Вирус вариоле је величине 150-260 nm и највећи је хумани вирус. Садржи дволанчану ДНК и може да кодира две стотине разних протеина. Такође садржи највећи познати геном. Величина генома чини вирус посебно тешким за креирање синтетске копије [8, 9].

Вируси се размножавају у цитоплазми инфицираних ћелија и при том стварају инклузије.

Комитет за ортопоксвирусе Светске здравствене организације је 1994. и 1999. године препоручио само две лабораторије у свету које могу поседовати живи вирус. То су Лабораторија CDC у Атланти, у Сједињеним Америчким Државама, и Центар за вирусологију и биотехнологију у Колтсову, у Руској Федерацији [5].

БОЛЕСТ

Вирус вариоле продире у организам човека путем респирационих органа, размножава се у субмукозном лимфном ткиву и регионалним лимфним чворовима, а потом путем лимфе и крви доспева у ће-

лије *RES*. После размножавања у хелијама поново доспева у крв, путем које се преноси у разне органе и ткива, па и у кожу. Период инкубације вариоле је обично 12 дана (од седам до 17 дана).

Болест почиње нагло, а симптоми су: повишена температура, малаксалост, главобоља, болови у леђима, ређе бол у абдомену и повраћање. Затим се јавља осип – прво на лицу, шакама и подлактицама, а после неколико дана и по телу. Центрифугална дистрибуција осипа, која је израженија на лицу и екстремитетима него на телу, карактеристика је вариоле. Осип проградира од макуле у папулу, везикулу и пустулу, а све промене на кожи увек се налазе у истом стадијуму. Од осам до 14 дана од пустуле настају красте, које опадају и остављају ожиљке без пигмента. Осим на кожи, сличне промене се јављају и на слузокожи носа и уста. У периоду максималног избијања осипа долази до токсемије и дехидратације, што представља критично време које може да одреди исход болести.

У прошлости је долазило до дијагностичке дилеме између вариоле и варичеле (Табела 1). Варичела се од вариоле разликује по осипу који је површнији и више испољен на телу него на лицу и екстремитетима (центрипетални распоред). Промене на кожи код варичеле налазе се у разним стадијумима [8, 9].

Клиничка слика вариоле, ток и исход болести зависе од патогености и вируленције вируса, као и од урођене отпорности и имунског стања заражене особе. Због тога се болест јавља у широком распону: од лакше фебрилне болести без појаве осипа (*variola sine eruptione*) до тешког токсичног и увек смртоносног облика с хеморагијским осипом.

Од 19. века разликују се два варијетета вариоле на основу тежине болести и смртности – *variola major*, класична болест ранијих времена, и *variola minor* (названа аластрим у Јужној Америци), ендемски облик вариоле у Америци и Африци. Секвенционирање ДНК је показало генетске разлике у терминалним регионима код изолата вируса код оболелих од вариоле мајор и вариоле минор, те се сматра да је аластрим посебна подврста вируса вариоле минор [10].

Постоје три ређа клиничка облика вариоле: хеморагијска, равна (*flat*) и модификована вариола. Хеморагијска вариола је ретка са израженим кожним петежијама, крвављењима из конјунктиве и мукозних

мембрана, тешком токсемијом и раном смрти, често пре него што се појави осип. Равна вариола је такође ретка, а праћена је одложеном или спором еволуцијом промена на кожи које су обично равне, меке и несупуративне. Модификована вариола, која обично није фатална, може се запазити код особа које су давно вакцинисане; осип, који се брзо јавља, променљиве је величине, дискретнији него код класичне вариоле и понекад расут.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Вариола се са особе на особу преноси аеросолом или Пфлуговим (*Pfluge*) капима са инфициране особе приликом директног контакта. Болест се може пренети и преко контаминираних одеће и постељине. Резервоар вируса не постоји међу животињама. Инсекти, рецимо, немају значаја у преношењу болести.

У периоду инкубације заражене особе нису инфективне. Заразност је највећа приликом директног контакта после пораста температуре и у првој недељи од појаве осипа. Оболели су инфективни док не отпаду красте.

Смртност од вариоле била је у просеку око 30%, с варијацијама у разним географским регионима, у зависности од исхране и квалитета здравствене заштите. За време програма ерадикације вариоле (1967-1980) смртност у Африци је била око 10%, а у Азији око 20%, што указује на то да и сој вируса утиче на ток и исход инфекције.

До 1967. године вариола је била ендемска болест у неким подручјима Азије, Африке и Јужне Америке, а повремено се уносила и у друге земље. Тако је 1972. године вирус вариоле доспео из Ирака у нашу земљу. Велика епидемија вариоле у тадашњој Југославији почела је у марту 1972. године. Обољење је у земљу унео ходочасник са Косова који се вратио из Ирака, где је било случајева вариоле. Три дана после повратка разболео се од лаког облика вариоле, који није на време био препознат. У првом таласу епидемије оболело је 11 лица из његове најближе околине. У другом налету оболело је 140 особа, а у трећем још 24. особе. Међу оболелима са Косова било је особа свих старосних доби, као и одојчади, јер становништво није било систематски вакцинисано. Болни-

ТАБЕЛА 1. Диференцијална дијагноза између вариоле и варичеле.
TABLE 1. Differential diagnosis between smallpox and chickenpox.

		Вариола Smallpox	Варичела Chickenpox
Повишена температура Fever		2-4 дана пре појаве осипа 2-4 days before rash	за време трајања осипа during the rash
Осип Rash	изглед appearance	осип у истом стадијуму rash in the same stage	осип у разним стадијумима rash in different stages
	избијање development	полако slow	брзо fast
	дистрибуција distribution	више на екстремитетима most profuse on the arms and legs	више на телу most profuse on the trunk
	на длановима и табанима on palms and soles	обично присутна usually present	обично није присутна uncommon
Смртност Death		30 %	врло ретка rare

це су имале велику улогу у ширењу вариоле и забележена су 84 случаја болничких инфекција. Будући да је санитарно особље увек изложено инфекцији, у овој епидемији су оболела три лекара и три медицинске сестре, од којих су две умрле. Леталитет је био највећи код оболелих до једне године (67%), код вакцинисаних особа је износио 8%, а код невакцинисаних 35%. Епидемија је сузбијена брзо и ефикасно, а страни експерти су је оценили као врло успешном. Светска здравствена организација је истакла ефикасност наше здравствене службе, добру организацију и координацију рада [3, 4, 11].

После ерадикације болести и прекида вакцинације у свету популација је постала значајно осетљива. Неки експерти су предвидели да би данашња разmera трансмисије износила више од 10 нових инфекција на сваку инфицирану особу [5].

ДИЈАГНОСТИКА

Вариола је болест коју искусни лекари могу дијагностиковати на основу клиничке слике, без лабораторијских анализа. Дијагнозу у већини случајева поставља лекар клиничар на основу развоја осипа.

Лабораторијска дијагноза се темељи на доказивању постојања вируса и специфичних антитела. Постојање вируса се може доказати: 1. директним микроскопским прегледом материјала из кожных промена, 2. налазом вирусних антигена, и 3. изоловањем вируса на хориоалантоичној мембрани пилећег ембриона или у ткивним културама.

За брзу дијагностику најприкладнији су микроскопски методи. Електронска микроскопија омогућава сигурно препознавање вируса и представља метод избора за брзу дијагностику. Хистолошко бојење вирусних инклузија у ћелијама може помоћи у дијагнози, али то је метод који је застарео, те се ређе користи. За откривање антигена или генома вируса користе се новији методи, као што су моноклонска антитела, *PCR* и хибридациони методи.

Вируси вариоле и вакциније могу се изоловати на хориоалантоичној мембрани пилећег ембриона, као и у ћелијским културама, где стварају цитопатогени ефекат.

Откривање антитела у серумима обавља се помоћу разних тестова (*ELISA*, *RIA*, *IFTA*, *Western blot* и тест неутрализације), али нема значаја за брзо постављање дијагнозе. Неутралишућа антитела могу се открити после шест дана од избијања осипа и остају у високом титру годинама. Антитела која инхибирају хемаглутинацију (*IHA*) се такође могу открити шестог дана од појаве осипа, или 21. дана од инфекције, а антитела која везују комплемент (*PBK*) јављају се два дана касније. *IHA* антитела се задржавају годинама у ниском титру, док *PBK* антитела ретко трају дуже од шест месеци [8, 9, 12].

Рад у лабораторији са материјалом који садржи вирус вариоле може се изводити само у условима највишег нивоа заштите (*BSL.4*), и то у лабораторијама које су специјализоване за такву врсту испитивања [13].

ЛЕЧЕЊЕ

Лечење је симптоматско, јер не постоји ефикасно антивирусно средство. Случајеви прогресивне вакциније успешно су лечени рибавирином или имунином глобулином вакциније [14]. Нека новија истраживања указују на то да цидофовир (*Cidofovir*) и разни деривати имају дејство на поједине ортопоксвирусе. Његова употреба је ограничена, примењује се интравенски и показује нефротоксичност [15-17]. Вакцина се може применити до четвртог дана од експозиције вирусу и пре појаве осипа, а може да спречи или ублажи симптоме болести.

VIG (vaccinia immunoglobulin) је продукт који садржи антитела, примењује се у дози од 0,6 ml/kg телесне тежине. *VIG* се користи код *eczema vaccinatum*, код акциденталних аутоинфекција са *v. vaccinia* и код прогресивне вакциније, мада није користан за лечење поствакциналних енцефалитиса и може бити контраиндикативан код кератитиса насталог аутоинокулацијом. Приликом лечења оболелих неопходна је изолација болесника.

ВАКЦИНА

Вакцина се састоји од живог *virus vaccinia*, који припада ортопоксвирусима и сличан је вирусу вариоле. Ова вакцина штити од вариоле, као и од других ортопоксвируса (кравље и мајмунске богиње). Поступак заштите од вариоле – назван вариолизација – спроводио се од најстаријих времена на разне начине (давањем ослабљених краста скинутих са болесника здравој особи или преношењем гноја из пустула болесника на здраву особу).

Прву вакцину против вариоле направио је Едвард Јенер (*Edward Jenner*) 1798. године од вируса крављих богиња (лат. *vacca* – крава). После тога вакцина се правила од *v. vaccinia*. Постала је обавезна у многим земљама и коришћена је скоро два века. После ерадикације вариоле рутинска вакцинација против ове болести је прекинута. Вакцина штити око пет година. Ако се, међутим, појаве знаци болести, они су блажи, а морталитет је мањи код вакцинисаних него код невакцинисаних особа. После ревакцинације заштита траје много дуже [18-20].

После вакцинације могу се јавити повишена температура, лимфаденопатија, кожане алергијске реакције и аутоинокулација на другим местима на телу, посебно на оку. Такође могу настати значајније компликације [21, 22], као што су:

1. *eczema vaccinatum* – јавља се код особа са екцемом када долази до интензивне ерупције промена по кожи; прогноза је посебно тешка код новорођенчади;
2. прогресивна вакцинија (*vaccinia necrosum*) – јавља се код особа с имунодефицијенцијама; долази до прогресивног ширења лезија и смрти болесника од два месеца до пет месеци касније;
3. генерализована вакцинија – испољава се генерализованим рашом 6-9 дана после вакцинације;
4. поствакцинални енцефалитис – најтежа компликација вакцинације.

Два велика истраживања поствакциналних компликација описана су после вакцинације 1968. године у САД. Поствакцинални енцефалитис јавља се обично 8-15 дана после вакцинације, најчешће код примарне вакцинације; од тога је код 25% оболелих смртоносан или остају неуролошке секвеле [23].

Према подацима из наше земље, учесталост поствакциналног енцефалитиса није била безначајна и 1972. године је износила 1:70.000. У ЈНА је за период од 1959. до 1963. године и 1972. била 1:100.000 [24].

ЗАКЉУЧАК

Комитет за истраживање вируса вариоле при Светској здравственој организацији је у децембру 1999. године закључио да су резерве ове вакцине мале. Неке земље су почеле да испитују резерве вакцине и њихову потентност, као и да производе нову вакцину. После напада антраксом и претњи употребе биолошког оружја, у многим земљама се чине покушаји и напори да се направи нова вакцина против вариоле на ткивним културама, односно да се повећају постојеће залихе вакцине [2, 25]. У сенци могуће употребе биолошког оружја, па и вируса вариоле, могло би доћи до нове епидемије ове болести, која је 1980. године ерадицирана и против које је вакцинација престала [26, 27].

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan AS, Morse S, Lillibridge S. Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. *Lancet* 2000; 356:1179-82.
2. Rosenthal SR, Merchlinsky M, Kleppinger C, Goldenthal KL. Developing new smallpox vaccine. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:920-6.
3. Dovijanić P. Epidemija varirole u Beogradu 1972. *Glas* 1972; 13-5.
4. Litvinjenko S, Arsić B, Borjanović S. Variola u Jugoslaviji 1972. godine. *ČTP Delo*, Ljubljana 1972; 19-31.
5. World Health Organization. Smallpox vaccine and seed virus survey. Working document for the meeting of the WHO ad hoc expert committee on orthopoxvirus infections; January 14-15, Geneva, Switzerland; 1999.
6. World Health Organization. The global eradication of smallpox: final report of the global commission for the certification of smallpox eradication. Geneva, Switzerland; 1980.
7. World Health Organization. Declaration of global eradication of smallpox. *Wkly Epidemiol Rec* 1980; 55:145-52.
8. Esposito JJ, Fenner F. Poxviruses. In: Knipe DM, Holwey PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE, ed. *Fields virology*. Lippincott Williams/Wilkin, Philadelphia, 2001; 2885-921.
9. Ropp SL, Esposito JJ, Loparev VN, Palumbo GJ. Poxviruses infecting humans. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of clinical microbiology*, 7th ed. Washington DC, ASM Press, 1999; 1137-44.
10. Massung RF, Loparev VN, Knight JC, Totmenin AV, Chizhikov VE, Parsons JM. Terminal region sequence variations in variola virus DNA. *Virology* 1996; 221:291-300.
11. Kecmanović M, Šuvaković V. Uticaj vakcinalnog statusa na klinički oblik i ishod obolelih od velikih boginja. *Med Pregl* 1974; 1-2:13-9.
12. Ropp SL, Knight JC, Massung RF, Esposito JJ. PCR strategy for identification and differentiation of smallpox and other orthopoxviruses. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2069-76.
13. CDC, National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 4th ed. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, 1999.
14. Kesson AM, Ferguson JK, Rawlinson WD, Cunningham AL. Progressive vaccinia treated with ribavirin and vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 1997; 25:911-4.
15. Kern ER, Hartline C, Harden E, Keith K, Rodriguez N, Beadle JR, Hostetler KY. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication in vitro by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:991-5.
16. Bray M, Martinez M, Smee DE, Kefauver D, Thompson E, Huggins JW. Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cowpox virus challenge. *J Infect Dis* 2000; 181:10-9.
17. De Clercq E. Acyclic nucleoside phosphonates in the chemotherapy of DNA virus and retrovirus infections. *Intervirology* 1997; 40:295-303.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the immunization practises advisory committee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:3-5, 17-18.
19. Goldstein JA, Neff JM, Lane JM, Koplan JP. Smallpox vaccination reactions, prophylaxis, and therapy of complications. *Pediatrics* 1975; 55:342-7.
20. Draft recommendation of the ACIP. Use of smallpox (vaccinia) vaccine. June 2002. http://www.cdc.gov/nip/smallpox/supp_rec.htm.
21. Haim M, Gdalevich M, Mimouni D, Ashkenazi I, Shemer J. Adverse reactions to smallpox vaccine. The Israel defence force experience, 1991 to 1996: a comparison with previous surveys. *Mil Med* 2000; 165:287-9.
22. Radovanović Z, Đorđević Z. Mass vaccination against smallpox and mortality in Yugoslavia in 1972. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73:122.
23. Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968. *N Engl J Med* 1969; 281:1201-8.
24. Birtašević B, Arsić B, Miletić M. Treba li menjati praksu vakcinacije protiv varirole u JNA. *Vojnosanit Pregl* 1975; 32:308-11.
25. Paoletti E, Taylor J, Meignier B, Meric C, Tartaglia J. Highly attenuated poxvirus vectors: NYVAC, ALVAC and TROVAC. *Dev Biol Stand* 1995; 84:159-63.
26. Henderson A, Inglesby T, Bartlett J, Ascher M, Eitzen E, Jahling P, et al. Smallpox as a biological weapon. *JAMA* 1999; 281:22, 2127-37.
27. Brennan JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas: monkeypox, smallpox and biological terrorism. *N Engl J Med* 1998; 339:556-9.

SMALLPOX – PAST OR NOT PAST?

Nada KULJIC-KAPULICA

Institute of Microbiology, Military Medical Hospital, Belgrade

ABSTRACT

Smallpox is a potentially deadly illness caused by the variola virus, an orthopoxvirus. Severe illness followed by blister-like body rash is the sign of smallpox. Smallpox symptoms develop about 12 days after exposure. *V. variole* can spread very readily by aerosol, which may lead to explosive epidemics. For centuries, smallpox has been a worldwide cause of death, killing about 30% of the infected people. In 1972, the epidemic of smallpox in ex-Yugoslavia was the largest postwar smallpox epidemic in Europe. The total number of the affected was 175, out of whom 35 with fatal outcome, accounting for 20% of mortality. However, after a decade-long vaccination effort, the last natural case of smallpox occurred in 1977. The only way to prevent smallpox epidemic is by vaccination and patients' iso-

lation. The possibility of future bioterrorism attacks, which may cause a new outbreak of smallpox and return variola, is very serious. World population is not immune, because of lack of vaccination. In 1980, the World Health Organization (WHO) declared the disease fully eradicated.

Key words: variola, poxviruses, disease.

Nada KULJIĆ-KAPULICA
Institut za mikrobiologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Tel: 011 360 93 93
E-mail: kuljic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 26. 12. 2003. године.

ЈОВАН ЈОВАНОВИЋ ЗМАЈ, ПЕСНИК И ЛЕКАР, СТО ГОДИНА НАКОН СМРТИ

Александар ЛЕШИЋ, Марко БУМБАШИРЕВИЋ

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

КРАТАК САДРЖАЈ

Јован Јовановић Змај (1833-1904), песник и лекар, један је од првих чланова Српског лекарског друштва, оснивач Српске књижевне задруге и члан Српске краљевске академије наука. Живео је и радио у Новом Саду, Београду, Загребу, Бечу, Панчеву и другим мањим местима тадашње Аустроугарске монархије. Поред лекарске праксе бавио се и писањем, посебно поезије за децу. Оснивач је часописа за децу „Невен“, првог код нас и на Балкану, чиме је постао родоначелник децје поезије у српској књижевности. У стиховима за децу др Јован Јовановић Змај пропагирао је здрав начин живота и хигијенске навике, а његове поруке су и данас актуелне јер се његова поезија и даље штампа и чита. Лична трагедија – губитак петоро деце и жене – овековечена је у збиркама песама „Ђулићи“ и „Ђулићи увеоци“, у, по мишљењу многих, најтрагичнијим и најнежнијим стиховима српске поезије. У раду др Јована Јовановића Змаја спојила су се два племенита позива – лекара и песника.

Кључне речи: Јован Јовановић Змај, лекар, песник.

УВОД

Трагајући за непролазним код Змаја, у тексту написаном поводом педесет година од смрти Јована Јовановића, Милош Црњански бележи: „...Својим лекарским умећем и поезијом Змај је стајао уз толике животе, од оних који су знали азбуку до оних који ни слова нису знали, али су били под његовим утицајем у свом породичном животу, весељу и жалостима, политичким борбама и искушењима...“ [1]. Иста тврдња могла би се изрећи и данас, сто година након смрти лекара и песника Јована Јовановића Змаја, у чијем су се бићу укрстила два племенита позива да искажу топлину душе која је истовремено успевала да зрачи и кроз медицину и кроз поезију (Слика 1).

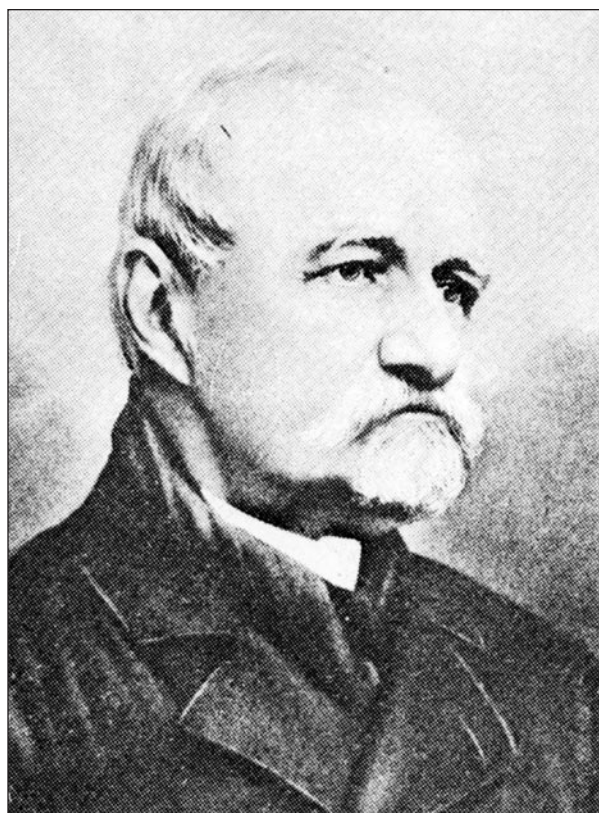
Питање да ли би Змај остварио више да се одрекао једног или другог опредељења више се не поставља. Сто година после његове смрти јасно је да су процес писања и лекарска пракса текли паралелно, да без те истовремености он не би био то што јесте, нити би његово дело после толико времена било живо и делотворно. Осим тога што је био родоначелник поезије за децу – аутономног и значајног жанра, који се у његово доба није ни сматрао књижевношћу – Змај је био и претеча многих идеја у медицини и здравственом просвећивању које су тек у 20. веку јасно исказане. Преко чланака у „Јавору“, „Орлу“, „Змају“, „Невену“ и другим листовима, али и преко песама намењених деци, Змај се залагао за превентиву, морално и физичко здравље, кремирање, екологију, просвету, језик и пацифизам, што потврђују и следећи стихови:

*Камо среће да су увек
Ведри, благи, мирни данци,
Па да нису ни сковани
Ни мачеви ни ланци.*

Под мачевима и ланцима, неправди и насилништву, он претпоставља вечност које „перо ствара“, опомињући савременике да граде школе и поштују

све живо из свог окружења. „И птица воли да живи“ [2], закључује Змај, борећи се против смртне казне, а пледирајући на кремирање посмртних остатака и изградњу не само школа и болница, већ и крематоријума, као алтернативе земљи и трулењу [3].

Јован Јовановић је био велики пропагатор здравственог просвећивања. Он је у листовима које је оснивао или уређивао штампао сталне рубрике о научним достигнућима и лекарској пракси других на-



СЛИКА 1. Др Јован Јовановић Змај, крај 19. века.
FIGURE 1. Dr. Jovan Jovanović Zmaj, end of the 19th century.

рода, о епидемијама, наталитету, морталитету, потреби за хармонизовањем духовног и физичког здравља, стављајући акценат на хигијену и превентиву, чиме је ударио темеље здравственом просвећивању које ће резултирати радом Милана Јовановића Батута и оснивањем Медицинског факултета у Београду. У књижевности је поставио темеље поезији за децу и значајно утицао на своје следбенике – Душка Радовића, Љубивоја Ршумовића и друге.

ИСТОРИЈСКИ КОНТЕКСТ

Змај је рођен 1833. године у Новом Саду – који је у то доба био средиште српске културе и борбе за националну аутономију – као најстарији син адвоката и сенатора Павла Јовановића, који је имао још четири сина и ћерку.

Историјски контекст у коме се Јован Јовановић Змај формира као лекар и као песник изузетно је буран. Змај је имао само петнаест година када је 1848. године избила Мађарска буна, која је снажно одјекнула у читавој Аустроугарској монархији, па и Новом Саду. Међутим, више од политичких и друштвених превирања (мада је био ватрени присталица Светозара Милетића) на Змаја утичу збивања у култури и поезији: диве се Вуковим реформама у језику, поезији Бранка Радичевића, преводу „Светог писма” Ђуре Даничића. Вуков „Рјечник” (1818) чита толико пута, да га већ зна напамет, а поезију пише чистим народним језиком, оштро се борећи против туђица у напису „За пречишћавање језика”, који је објављен у листу „Јавор”.

У Новом Саду стиче основно и гимназијско образовање, а повремено борави у Бечу, Халашу, Братислави, Прагу и Словачкој Трнави, где матурира. По жељи оца, уписује права у Пешти, али те студије не завршава. Враћа се у Нови Сад и запошљава као подбележник у новосадском Магистрату [3]. Но, тај га посао не привлачи, мада помаже сиротињи колико може, учествује у културном и политичком животу своје средине, пише, а на наговор Јаше Игњатовића почиње да преводи – прво Петефија, а затим Љермонтова и Пушкина.

У фебруару 1861. године у „Даници” излази нотица да песник Јован Јовановић замало није погинуо у покушају да из куће која је била у пламену спасе два детета, „показујући тим својим гестом не само племенитост, већ и храброст”, која му је често била оспоравана због одбијања да учествује у рату, што делује готово апсурдно ако се зна да је Змај био противник и смртне казне и ратова. Тих година (1861-1862) креће се углавном у песничким и боемским круговима, улазећи у политичке обрачуне свог времена сатирама и епиграмима.

Почетком 1862. године жени се Еуфросином, Росином, Ружом Личанин, чије ће име овековечити у збиркама песама „Ђулићи” и „Ђулићи увеоци”, испевавши за њу најлепше љубавне песме на српском језику (*Месечина, ал месеца нема, мила моја зелен венац снила, ђа се мало у сну насмијала, од шоја се сода засијала; Тихо ноћи, моје злато сјава...* итд.) [3]. Али, облаци несреће потајно се надвијају над песником и

његовом породицом. Породично имање већ је озбиљно окрњено, а отац умире (песникова мајка је умрла када је Змају било седамнаест година). Затим умире и сестра Јармила, чијом смрћу се наставља потресна трагедија која ће битно утицати на Змајев живот и његово стваралаштво.

Јован Јовановић – који је по имену часописа који је уређивао добио надимак Змај – био је од 1863. до 1870. године надзорник у Текелијануму у Пешти, где уз интензивно писање и превођење уписује и завршава студије медицине, али не и специјализацију из оториноларингологије, што је веома желео. Због породичних разлога морао је да се врати у Нови Сад, али ни ту, нити у Карловцима не добија адекватно запослење. Мада је 120 житеља Карловаца писало да се Змају омогући место макар другог физикуса, власти Змајеву молбу одбијају, те он, трагајући за послом, одлази с породицом у Панчево [5]. У листу „Панчевац” 1871. године излази његов оглас у коме обавештава грађанство да је из Новог Сада прешао у Панчево и „нуди им своју лекарску помоћ”, од које никада није имао велику материјалну корист.

Као песник је, међутим, веома рано постао познат и цењен. Његове сатиричне песме „Јутутунска јухахаха”, као и „Песма најлојалнијег грађанина”, у којима шибса самодржавље Милана Обреновића, рецитију се на сва уста, а о епиграмима да се и не говори. Епиграм:

*У великих двора, великих ђалаића
Све је високо ал' су ниска враића.
Ако желиш ући не смеиш ићи ђраво,
Зирдићи се мораиш, зирдићи се здраво... [6]*

одсликава политичку и моралну ситуацију тадашњег времена, доносећи Змају додатне невоље. Али, он од критичких жаока на режим не одустаје и један за другим излазе листови које он оснива или уређује: „Жижа”, „Стармали”, „Комарац”, „Змај”, „Јавор”, „Невен”. Такође, смишља загонетке, питалице, епиграме (*Немаш каракџера. Је л' да ти је жао? А и да ја имаш – ђошџо ди ја дао?*), пише песме за децу и одрасле, при том водећи бригу о штампаријама и претплатницима, којих није било много.

Иако га је брак са Ружом надахнуо да напише блиставе љубавне стихове, деца рођена у том браку, нажалост, биће кратко века као мехури на води. У трећој години умире син Мирко, а у трећем месецу по рођењу ћерка Тијана. Стампедо смрти се након тога убрзава: син Сава живи једва неколико недеља, а Југ такође врло кратко, да га већина Змајевих биографа и не помиње. На послетку, у Панчеву, где покушава да опстане као општински лекар, у тридесетој години након порођаја умире Змајева супруга Ружа. Надживеће је само ћерка Смиљка [3].

Змај, ужаснут и скрхан страшном трагедијом, одлази из Панчева с јединим преживелим дететом и наставља се у Старом Футогу, близу Новог Сада. Огорчен што вољеној жени није био у стању да помогне, бележи следеће стихове:

*Пођем, клецнем, идем, застијајавам,
Шећалицу сају задржавам.
Јурим, дежим ко очајник клетиш,*

Зборим речи, речи без њамети:
Не сме нам умрети [2].

Из строфе у строфу понавља се стих „Не сме нам умрети”. Али Ружа умире. Сав очајан Змај пева као да разговара с вољеном женом:

*Кад сам био на њвом троду,
 Замириса мир досиљка,
 А мени се њричу њласак:
 „Шта ми ради моја Смиљка?”
 „Твоја Смиљка, сиротињка,
 Још не уме ноћом сјати,
 А оштац је зборић учи,
 Прва реч јој биће: ‘Мајчи!’” [4].*

Али, у другој години умире мала Смиљка, последња Змајева радост и нада. У том тренутку за оца, песника и лекара као да нестаје читав свет:

*Тоне, њада мртва нада,
 У наручју мртва дођу.
 Изумрло што је мојло,
 Само боли још не моју... [4].*

Песник тада, уместо својој, почиње да испева стихове свој деци српског рода. Постаје чика Јова Змај, „најзначајнији и најутицајнији писац за децу којег је досад ова нација дала. Његова богата песничка душа поклонила је деци на стотине ведрих и лакокрилих песама, пошалица, загонетки, цртежа, неких још неогонетнутих, јер је уз иницијале Ј. Ј. или Ј. Ј. Змај користио још две стотине псеудонима” [7].

Ако се узму у обзир време и средина у којој је писао и чињеница да се сваки час селио (Нови Сад, Карловци, Панчево, Футог, Беч, Београд, Загреб, Сремска Каменица), Змај је за медицину и за поезију учирио више него иједан наш песник и лекар. Био је претеча у много чему: један од оснивача Српског лекарског друштва и часописа „Српски архив”, заговорник превентиве у медицини, поборник кремирања и родоначелник српске поезије за децу. Такође је основао Српску књижевну задругу и био творац Задругиног логотипа [8].

После Змајеве лекарске праксе остала су само два научна рада, два извештаја саопштена на седницама Српског лекарског друштва – „О спавању и бдењу по Клинкеу” (штампан у „Српском омладинском календару”, Нови Сад, 1872) и „Случај интермитенса са тумором слезине” (објављен у „Српском архиву” 1895. године) [5]. Међутим, у Змајевим песмама остали су забележени његово схватање медицине, његова борба за превентиву и здравствено просвећивање, које је Багут тек касније дефинисао.

Славан, али усамљен, с девет гробова расејаних по местима где је живео, певао и леčio, Змај је прихватио ћерке Смиљкине дадиље као своје, али и сву децу свога рода. У листу „Невен” је даривао малишанима радост и поуку, никада не заборављајући лекара у себи. Мада није постао оториноларинголог, нити му је лекарска пракса доносила неке нарочите приходе – јер је многе леčio из сажаљења и без икакве накнаде – Змај је успео оно што у историји светске медици-

не нико није: да преко поезије протегне здравствено просвећивање на читаве генерације, васпитавајући читаоце још од малих ногу да је превентива често важнија од лечења. Јер, шта је стих *Пре и њосле јела ѡреда руке ѡраћи* [2] него упозорење да је хигијена први услов за здрав живот? Шта је савет *Где ѡд нађеш згод-но место ѡи дрво ѡсади* ако не пледирање за еколошки здраву средину? Шта је весела песмица *Ала је дивотња кад се ко окуја, што се не би кујали, вода није скуја* ако не борба за здравље? [9].

Змај је у много чему предњачио, а од његових песама могао би се сачинити занимљив приручник за здравствено просвећивање. Одмах би постало јасно да је био далеко испред својих савременика, изједначујући значај моралног здравља с физичким. Уз помоћ загонетки, шала, ругалица, питалица и набрајалица Змај је кроз шалу и смех успевао да своје идеје – идеје здравог живота – усади у деце главе, без неких великих амбиција и истицања онога што чини. Лепеза његових идеја и интересовања била је заиста раскошна. „Дижите школе”, опомињао је сународнике, „посејте њиве будућих дана” [6]. Уз све невоље које су поткопале његов живот, деци је ипак испевао стихове *Ал је леј овај свети / овде ѡшток, онде цвећ* [4], иако тај свет према њему није био ни добар, ни милосрдан. Осим преране смрти вољених, стално је требало борити се за насушни хлеб, претплатнике, болеснике и место у друштву.

У Београду борави од 1878. до 1880. године, где, као раније у Панчеву а касније у Бечу, обавештава потенцијалне болеснике да своју „лечничку праксу за све унутрашње и спољашње болести почиње 1. новембра” [10]. И овог пута, као и много пута пре тога, већину болесника лечи без накнаде или уз минимални хонорар.

Као члан од оснивања Српског лекарског друштва, редовно присуствује седницама, али не прихвата било какву функцију. Као да му је довољно то што је један од првих чланова Српског лекарског друштва – песник, који је и београдски општински лекар и драматург у Народном позоришту [5, 10]. Године 1896. постаје члан Српске краљевске академије наука [8].

Последњих година 19. века поново одлази у Беч иако, према писању Младена Лесковца, „нема обезбеђену никакву егзистенцију” [4]. Лекарска зарада му је минимална (10 форинти по прегледу), а трошкови за „Стармалог” (који тавори и, по речима самог Змаја, има незнатан број претплатника) повелик, баш као и трошкови штампања „Змаја” и „Невена”. Да би их исплатио, Змај за 250 форинти продаје „Матици српској” већи део своје библиотеке [4]. Његови часописи су по Србији и Босни и даље плењени, а боље плаћен лекарски посао му је онемогућен. Ипак, Змај у својим напорима да здравствено просвети сународнике не одустаје. Песмама за децу, кроз деце јунаке (птице, мачке, лептире, лутке, цвеће), до последњег часа упозорава да се о здрављу и природи мора водити брига, „да се трава не сме газити”, да је важно „рано легати, не јести ни врело ни хладно”, како би се очувао здрав живот.

У тешком и трагичном животу Змај је био испред свог времена, славан и поштован, али и нападан и потцењиван, врло често управо у областима где је



СЛИКА 2. Споменик испред спомен-куће др Јована Јовановића Змаја у Сремској Каменици.

FIGURE 2. The sculpture in front of the memorial house of Dr. Jovan Jovanović Zmaj in Sremska Kamenica.

био без премца – дечјој поезији и сатири, које критичар Богдан Поповић чак и не сматра књижевношћу [4]. Змај, међутим, своје напоре да образовни и здравствени ниво својих земљака постави на виши ниво удвостручује: он је и лекар, и песник, и народни трибун, и борац за права малих и сиромашних, и саветодавац, и просветитељ. Заправо, све оно што је, како у његовом времену, тако и у нашем, врло тешко бити.

Године 1892. тридесетак народних посланика подноси предлог Народној скупштини Србије да се „заслужним књижевницима Јовану Јовановићу Змају и Љуби Ненадовићу одреди годишња награда од 4.000 златника доживотно” [8, 10]. Тако је, на чуђење свих, Змај добио пензију од „које ће живети до смрти своје”. „Није је добио”, горко примећује Младен Лесковац, „ни од књаза Николе, који је имао толико плано-

ва са њим, није је добио ни у завичају – добио ју је од Србије”, чији су владари често били предмет подсмеха у Змајевим песмама и епиграмима [4].

Године 1899. излази дефинитивно издање Змајевих збирки песама „Ђулићи” и „Ђулићи увеоци” поводом величанствене прославе 50. годишњице Змајевог стварања у Загребу. Али, лекарску професију Змај не занемарује, чак ни када 1901. прелази у Сремску Каменицу, где умире 4. јуна 1904. године у кући која је данас Змајева спомен-кућа (Слика 2) [3]. У овој кући се налазе инструменти из његове лекарске праксе – од старинских слушалица налик на трубице ретког цвећа, до скалпела, ножића и осталих помагала – као и први отисци листа „Невен”, с оригиналним примедбама и Змајевим цртежима, први примерци две најпознатије збирке песама, избори песама за децу које је 1899. године под насловом „Чика Јова српској деци” приредио и објавио Милан Шевић.

А на каменичком гробљу светли један од гробова о којима је Змај Јова певао – гроб лекара и песника Јована Јовановића Змаја, којег су ожалили и жале већ сто година сва српска деца, чувајући успомену на човека који је знао да воли и да даје до последњег даха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miloš Crnjanski. Eseji. Nolit, Beograd, 1983.
2. Jovan Jovanović Zmaj. Deco moja svekolika. Prosveta, Beograd, 1971.
3. Milenković M. Zmajeva lična životna tragedija. Srp Arh Celok Lek 1954; 11:1341-60.
4. Jovan Jovanović Zmaj. Đulići i Đulići uveoci. Matica srpska, Novi Sad. Hronološki podaci. Mladen Leskovac i Pavle Popović: J. Jovanović Zmaj i njegovi Đulići.
5. Dragić M. Dr Jovan Jovanović Zmaj, lekar i pesnik. Srp Arh Celok Lek 1954; 11:1329-40.
6. Jovan Jovanović Zmaj. Pesme. Rad, Beograd, 1981.
7. Jovan Skerlić. Sabrana dela. Prosveta, Beograd, 1967.
8. Milan Jovanović-Stojimirović. Siluete starog Beograda. Prosveta, 1987; 240-7.
9. Jovan Jovanović Zmaj. Pesme Čika Jove Zmaja. Bookland, Beograd, 2003.
10. Đorđević S. Dr Jovan Jovanović Zmaj, član Srpskog lekarskog društva. Srp Arh Celok Lek 1954; 11:1361-6.

JOVAN JOVANOVIĆ ZMAJ, POET AND PHYSICIAN, ON THE OCCASION OF ZMAJ CENTENARY

Aleksandar LESIC, Marko BUMBASIREVIC

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

ABSTRACT

Doctor Jovan Jovanović Zmaj (1833-1904), a poet and physician, was one of the first members of the Serbian Medical Society, the founder of the „Srpska književna zadruga”, and the member of Serbian Royal Academy of Sciences. He lived and worked in Novi Sad, Belgrade, Zagreb, Vienna, Pančevo and other towns of former Austro-Hungarian Monarchy. Besides medical practice, he wrote poetry for children. He started the magazine for children „Neven”, the first one in our country. Accordingly, he became the founder of children’s literature in Serbia. In many of his poems for children, Dr. Jovan Jovanović Zmaj propagated the healthy style of life and hygienic habits. His messages are actual even today for his poetry is still alive

and widely read and appreciated. His personal tragedy, the loss of five children and wife as well, was immortalized in his books of poetry „Đulići” and „Đulići uveoci”, which are considered the most tragic and gentle poems written in Serbian language. Thus, in his personality, Doctor Jovan Jovanović Zmaj united two most noble vocations: medicine and literature.

Key words: Jovan Jovanovic Zmaj, poet, physician.

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

* Рукопис је достављен Уредништву 31. 5. 2004. године.

СТОГОДИШЊИЦА РОЂЕЊА ПЕСНИКА ПАБЛА НЕРУДЕ

Дана 12. јула 2004. године навршило се сто година од рођења чилеанског песника Пабла Неруде.

Рођен је у радничкој породици 1904. године, а мајка му умире од туберкулозе августа исте године. Своју маћеху (*Donna Troinidad Candia Merverde*) Пабло је назвао „анђео чувар мога детињства”. Имајући у виду његово порекло и услове под којима се школовао, није чудо да је саосећао с потлаченим масама – радницима, сељацима, учитељима и свима који су једва састављали крај с крајем. То га саосећање одводи у Комунистичку партију Чилеа, па је касније присиљен да се скрива по кућама радника све док му није успео чувени прелаз преко Анда у Аргентину, да би се потуцао од Мексика до Париза. Када је пала влада Гонсалеса Виделе, Неруда се враћа у Чиле. Од 1953. године махом живи на малом острву Негра, близу обале Сантјага. Непосредно након што је Нерудин пријатељ Салвадор Аљенде убијен, Неруда умире под посебним околностима. Због рака простате, Неруда је непосредно пре пуча хоспитализован у стабилном стању. У болницу стиже вест о убиству председника и да је Пиноче уграбио власт. Уплашени чилеански лекари престају са лечењем и Неруда врло брзо умире. Након његове смрти, Пиночеови војници и присталице упадају у Нерудину кућу, ломе намештај, пале писма и рукописе необјављених песама.

Ето како се побеснела десница понела према поезији. Нама остаје срећа што можемо читати тог бурног и храброг песника нобеловца који је доприносио хуманости тако што је зналачки певао о истинама.

Из песме „*Dream*” („Сан”), објављеној у збирци песама „*Theatre of the Mind*” (*Noble House Publishers, London, 2003, p.5*), цитирам два Нерудина стиха:

*O beautiful is this planet,
I came to live in this world.
[Какао је дивна ова планета,
Дошао сам да живим на овај свет.]*



Зато се пред стогодишњицу великог песника осећам дужним да објавим ових неколико редова о Паблу Неруди у намери да подстакнем љубитеље лепе речи да се упусте у авантуру читања поезије која обогаћује. Можда је за увод онима који га нису читали најбоље кренути од његових мемоара „*Confieso que he vivido: Memorias*” ако је књига на наш језик преведена.

Др Рајко ИГИЋ, пензионисани професор фармакологије и токсикологије на медицинским факултетима у Тузли, Бањалуци и Новом Саду
Чикаго, Илиноис

* Рукопис је достављен Уредништву 21. 7. 2004. године.

ПРИКАЗ ЗБОРНИКА ПРИЛОГА ДР ЂОРЂА ЈОАННОВИЋА

Чувени професор патологије Медицинског факултета у Београду др Ђорђе Јоанновић умро је 1932. године. Седамдесет и две године касније изишли су у Новом Саду зборници прилога посвећени личности и делу овог чувеног европског патолога. У питању су прилози проф. Теодора Ковача (уредник Зборника у издању Друштва лекара Војводине СЛД, 2004.) и његових сарадника – Будимира Павловића, Жарка Вуковића, Александра Мутибарића и Драгана Раушког, као и Милорада Ковачева (уредник Зборника у издању „Футуре” из Петроварадина, 2004.), који је ангажовао своје сараднике – академика Владимира Кању-ха и такође Александра Мутиба-рића.

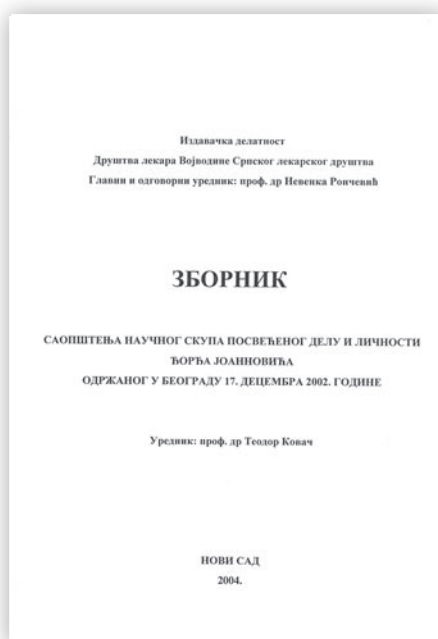
У овим зборницима уочава-ју се три врсте текстова. Најпре, текстови који се могу сврстати под „уобичајене” када је реч о темама из историје медицине са бројним занимљивим биографским подацима о одређеној личности. Такав је прилог проф. Теодора Ковача о животу и раду Ђорђа Јоанновића у Бечу, где се „познати лекар, истакнути научник, врсни наставник, осведочени родољуб, пријатељ студената, а изнад свега племенити човек” родио и школовао и где је најзад започео своју импозантну и славну универзитетску каријеру. Овај текст пружа обиље фактографије о Ђорђу Јоанновићу као асистенту, а касније несужееном наследнику виђеног професора Палтауфа (ученик Рокитанског), и његовом оригиналном научном делу (запажања о аутоагресији, патогенези жутице, метаболизму и патологији јетре, патологији тумора и природи канцерогенезе), па „компетентнији од овог аутора процениће колико су резултати његовог опуса издржали суд времена, не улазећи на овом месту у ту оцену”, како то вели професор Ковач.

Слично пише и Александар Мутибарић. Наглашава Јоанновићев рад на онколошкој проблематици, јер је „зачетник идеје о потреби оснивања Института за онкологију и радиологију у Београду”.

Историчар медицине Будимир Павловић не доноси ништа оригинално пишући у препознатљивом маниру.

Драган Раушки говори о занимљивостима у вези са породицом Јоанновић, што само по себи није неинтересантно.

Извесно освежење уноси текст академика Кању-ха (издање „Футуре” из Петроварадина), који нам открива Јоанновићев допринос медицинској науци.



„Заслужени велики ауторитет у свету и у нас стекао је значајним научним радовима”, пише у прилогу академика Кању-ха, који је прецизним и хронолошким редом набројао све оно што је заиста значајно и важно у научно-истраживачком опусу Ђорђа Јоанновића.

Друга врста текста је изразито политичка и идеолошка. Његов аутор Милорад Ковачев повезује некадашњег председника владе Цветковића, попа Королуца, Мачека, Љотићеву зеленокошуљашку организацију и кога све не, који су „на крају покушали да Хитлеру продају Југославију”, са животом, радом, па, ако хоћете, и судбином Ђорђа Јоанновића. Међутим, познато је да су кнез Павле, словеначки и хрватски политичари на вла-

сти били конзервативни политички људи, уверени у свој антикомунизам и желели су да избегну рат по сваку цену. Срби који су се налазили на власти били су опортунисти без политичких уверења, политичке интелигенције и енергије. Пронацистички кругови оличени у усташама и малобројним љотићевцима налазили су се ван власти. Није јасно какве су њихове додирне тачке са једним професором универзитета какав је био Ђорђе Јоанновић. Такво политизовање живота и рада једног научника светског реномеа је потпуно депласирано, поготово што се Ковачев није потрудио да начини било какву идеолошку дистанцу.

Међутим, то није све. Ковачев индиректно оптужује Ксенофона Шаховића за смрт Ђорђа Јоанновића, за смрт свога учитеља. „Међу лекарима, студентима и грађанима у Институту се шушкало и сумњало да је Шаховић учествовао у овој нашој несрећи”, вели он. Истину за вољу, Шаховић одавно није међу живима и не може се бранити од оваквих оптужби.

Ови ставови Милорада Ковачева могу се критиковати или усвајати, не разумевати или оправдавати, али ипак не могу изазивати позитивне реакције код читаоца. Они немају тенденцију праведности и истинољубивости (мада аутор жели да буде и праведан и истинољубив), па се стога могу сматрати произвољним и идеолошки обојеним. Да ли се на овакав начин постижу циљеви због којих се не бисмо морали у будућности запитати колико ми Срби заиста ценимо наше интернационалне, научне и друге величине?

Трећу врсту текстова несумњиво карактерише оригиналност. То су прилози Жарка Вуковића, који

је своју ексклузивност, а донекле и контроверзност, као историчар медицине већ показао у својој књизи „Српско лекарско друштво 1872-2002”.

Вуковић не понавља биографске податке које су други аутори у Зборнику (уредник проф. Теодор Ковач) већ забележили и истакли. Он осветљава личност и карактер Ђорђа Јоанновића кроз сасвим неочекивану и неуобичајену фактографију, имајући о његовом животу сасвим друкчију, неједнолинијску и суштинску представу. Јоанновић је и након своје трагичне смрти, али и након Другог светског рата дуго година у „илегали”, што је, како наводи Вуковић, „пример нашег односа према вредностима када се ради о личностима и њиховим делима, која чине стубове наше струке и науке”. А стварност је била таква да је заправо у питању био животни пут човека изузетног ма за које време и за време оснивања Медицинског факултета у Београду („тријумвират” са Батутом и Субботићем), али и за време после 1945, па и после 2004. године. Потврду налазимо у мноштву експерименталних радова, покушајима лечења рака инјекцијама пчелињег отрова, лечења псоријазе, лечења туберкулозе старим туберкулином „јоанином”, објављивања брошуре „Рак и малигне неоплазме” 1924. године итд.

Јоанновићева маштовитост и раденост, како у науци, тако и у јавним наступима – какво је, на пример, предавање одржано на отварању нове зграде Института за патологију 1926. године под насловом „Узроци болести и процес оздрављења”, које ће постати уводни чланак часописа „Медицински преглед”, који је покренуо – потврђују његову визију космополитизма, где би сарадња међу лекарима, без обзира на

национална, верска и идеолошка опредељења, била јасна и целовита за добробит медицинске научне мисли на овим мултиетничким балканским просторима. Вуковић, ослањајући се на ту ексклузивну фактографију коју је „ископао” из архива, а која је можда за друге ауторе била неважна или на коју нису обратили пажњу у оној мери коју величина личности прослављеног патолога то заслужује, открива нам једну нову и модерну историјско-медицинску димензију Јоанновићевог дела, која је свакако и путоказ за слободније и цивилизованије односе у науци, медицини и друштву уопште.

Сви аутори наведених прилога испуњавају једну исконску тежњу која се, сходно нашим савестима, таштинама и приликама, увек заборавља, а на коју нас Вуковић, који је целим својим бићем „посвећен прошлости и сећањима као правом извору сазнања”, подсећа. „Крило што нас у небо узноси” је професор Ђорђе Јоанновић и највеће је признање које му могу упутити његови пријатељи и сарадници као свом професору и учитељу.

Ова два зборника се могу препоручити свим лекарима, јер свако од нас, свакако, има свог учитеља, професора или колегу чији труд, заслуге и доприноси у медицинској науци и пракси не смеју никако остати непознати широј јавности, без обзира на то где та „крила која нас у небо узносе” радила, стварала, истраживала, лечила људе... Нека то буде подстрек за многе да се и те како значајна дела оних од којих смо учили никада не забораве.

Вукашин М. АНТИЋ,
хирург, Врање

* Рукопис је достављен Уредништву 2. 6. 2004. године.

ПРИКАЗ УЧБЕНИКА „СПЕЦИЈАЛНА ОРТОПЕДИЈА”

Аутор: проф. др Зоран ВУКАШИНОВИЋ

Сарадници: проф. др Слободан СЛАВКОВИЋ, проф. др Иван БУТКОВИЋ, проф. др Марко БУМБАШИРЕВИЋ, проф. др Зоран ПОПОВИЋ, доц. др Славко ТОМИЋ, доц. др Александар ЛЕШИЋ, доц. др Чедомир ВУЧЕТИЋ и ас. др Зоран БАШЧАРЕВИЋ.

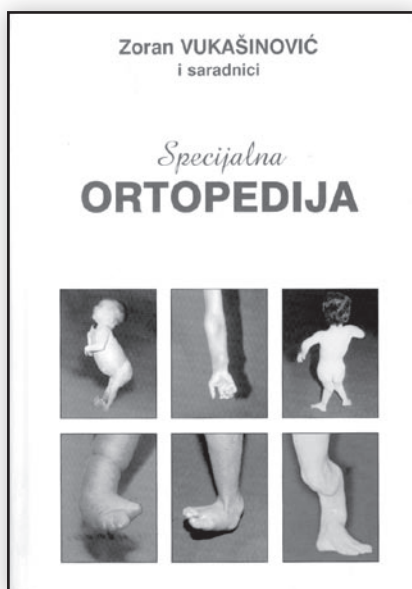
Издавач: Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица”, Београд, 2003.

„Специјална ортопедија” је књига од 615 страна и подељена је у 13 поглавља: 1. Обољења кичме, 2. Обољења рамена, 3. Обољења лакта и подлактице, 4. Обољења шаке, 5. Микрохируршки принципи лечења, 6. Обољења деце кука, 7. Обољења одраслог кука, 8. Обољења колена, 9. Обољења скочног зглоба и стопала, 10. Псеудоартрозе и дефекти кости, 11. Биолошке методе лечења инаегалитета, 12. Продужење екстремитета и ампутације, 13. Основи пропедвтике.

Књига представља наставак раније издате књиге „Општа ортопедија”. Сва поглавља су веома савремена и оригинална, богато илустрована, праћена списком референци на које се аутор позива и на коју упућује читаоца који жели да продуби своје знање. По обиму, сва поглавља су обрађена толико широко колико треба лекару на специјализацији из области ортопедије. На крају учбеника налази се индекс појмова.

Већ деценијама водеће ортопедске школе у свету – америчка, британска, француска и немачка – нису толико напредне само због добрих материјалних услова за научноистраживачки рад или због бројности њихових научних радника, већ и због одличне наставе на редовним и постдипломским студијама, добро организованих многобројних семинара и тематских састанака, одличних учбеника, занимљивих студијских путовања, округлих столова тзв. *know-how* типа, тј. активног рада свих учесника у перманентном научноистраживачком раду излагањем свог клиничког материјала. Осим тога, остварује се међународна комуникација, где се тај материјал пореди са туђим, од пријатељских студијских боравака са предавањима по позиву до разних конгреса.

Ови скупови нису намењени научној афирмацији појединаца у земљи и иностранству, већ представљају добро и мудро планиране облике перманентне наставе, тј. размене знања и најновијих сазнања. Без тога се не може ићи у корак са осталима. Темељ те глобалне, свеопште едукације јесу одлични учбеници, који пружају савремену и продубљену основу знања да би се равноправно могло учествовати у општем систему усавршавања.



Потпуно је извесно да ће наши ортопеди специјалисти који се буду служили овим учбеником морати и даље да учествују у општој комуникацији и настави као и сви остали. Али, и наши ће имати за то савремену и потпуну основу, која је садржана у овом учбенику. То је нарочито важно сада, после паузе у научним комуникацијама и оскудице у страниј стручној литератури, које су направиле приметну штету код већине наших специјалиста. Овај учбеник је намењен да ту штету, уколико је могуће, одстрани.

Наслови и теме појединих поглавља су тако одабрани да је обухваћена цела област специјалне ортопедије, њена патологија, дијагностика и лечење.

Лечење, нарочито хируршко, обрађено је саобразно потребама ове књиге. Ипак, не иде се у појединости свих данас познатих процедура, већ се описују савремени проверени методи, али се наглашавају и контроверзе и недоумице међу њима ако су актуелне.

Аутори су испојили врло добар осећај за меру, као и искуство у настави.

Стил је коректан и концизан, језик прецизан и јасан, а аутори су све релевантне чињенице објаснили довољно опширно, при чему не замарају читаоца детаљним описима или понављањем једном већ објашњених феномена. Стога би ова књига требало да се чита са одређеним предзнањем, које сви наши свршени лекари имају. Ту се види да су аутори, захваљујући искуству у настави, тачно знали где је когнитивни закључак. То у многим учбеницима виших студија, као што знамо, није случај: или постоје понављања основних чињеница, или, пак, јаз између нижег и вишег нивоа знања, тако да читалац мора сам да се постара како да ту празнину попуни.

Имајући у виду све наведене чињенице, а посебно савремени квалитет овог учбеника, као и потребу за њим у настави ортопедије, препоручујемо га као публикацију намењену постдипломском усавршавању лекара, пре свега у области ортопедије, али и опште и деце хирургије, физикалне медицине и рехабилитације.

Проф. др Горан ЧОБЕЉИЋ

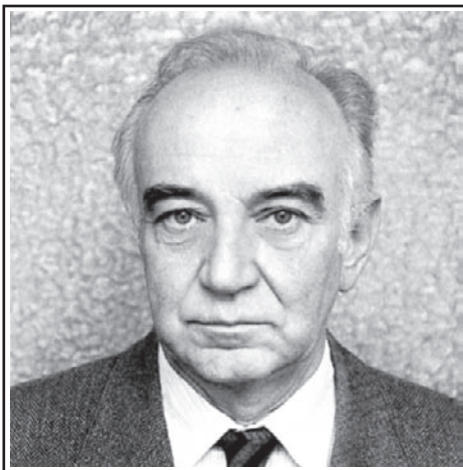
* Рукопис је достављен Уредништву 28. 6. 2004. године.

АКАДЕМИК ИВАН СПУЖИЋ (1928-2003)

Првих дана августа навршило се годину дана откада нас је напустио проф. др Иван Спужић, али сећање на њега као човека и научног радника живи у мислима његових пријатеља, сарадника, ученика и многих поштовалаца и познаника.

Проф. др Иван Спужић, редовни члан САНУ, рођен је 2. септембра 1928. године у Београду у угледној лекарској породици, у којој стиче изузетно васпитање које утврђује и проширује у тадашњим школама, а посебно у Трећој мушкој гимназији. Сви који су познавали проф. др Ивана Спужића препознавали су у њему личност високог морала, изузетних манира и особу која је знала само за компромис, док су му конфликти били страни. Увек је био спреман да пружи помоћ свакоме коме је била потребна. Посебно се истицао његов дискретан осмех, који ни сурово време у коме је провео већи део живота није угасило. Било је то време бременито разним непријатностима које су се често граничиле с агресивношћу, па и злом. Међутим, ништа није могло да утиче на став др Ивана Спужића према људима и животу уопште, а та постојаност била је врело из којег је др Спужић црпео велику радну енергију која се не среће често.

Проф. др Иван Спужић је уписао Медицински факултет у Београду 1947/48. школске године, на коме је дипломирао 1954. са одличним успехом. Још за време студија у њему се појављује истраживачка знатижеља, нарочито за област имунологије, о којој се тада мало знало. Прва научна сазнања стиче из алергологије, нарочито из преосетљивости анафилактичког типа. Тој студентској љубави остаје веран и после дипломирања, радећи у Институту за медицинска истраживања САН у Одељењу за експерименталну и клиничку патологију. Међутим, врло брзо увиђа да му лабораторија не може пружити све оно што је потребно за остварење његових истраживачких жеља и да му је потребно више знања из имунологије, те зато 1956. године одлази у Париз, у Лабораторију за експерименталну медицину код проф. др Халперна (*Halpern*). Докторску дисертацију са темом „Изучавање сензибилизирајућих антитела” одбранио је 1963. године. После докторирања одлази у Бостон (САД), у Лабораторију за имунопатологију код проф. Остина (*Austin*), у којој су идентификовани специфични медијатори, леукотријени, који доводе до бронхијске астме, и у којој је био ангажован као научни сарадник Универзитета на Харварду. По повратку у Београд наставља истраживања започета у Сједињеним Америчким Државама, али га исто-



времено привлаче и други проблеми имунологије.

Истраживачки пут проф. др Ивана Спужића није био праволинијски. Да би остварио своје идеје, 1963. године прелази на Медицински факултет у Београду, у Лабораторију за експерименталну онкологију. С преданошћу и великим истраживачким заносом иницирао је експерименте о дејству канцерогених материја, имунолошким одликама тумора, фазама канцерогенезе, као и бројна друга базична истраживања.

Институт за онкологију и радиологију Србије није остварио очекивања имунолога, јер имунолошки аспекти тумора нису испитивани. Стварни почетак туморске имунологије почиње поновним доласком проф. др Спужића 1982. године на горепоменути институт и оснивањем Одељења за клиничку и експерименталну онкологију. С њим на Институт прелази и његови сарадници, углавном имунолози, доктори наука и искусни истраживачи. У Институту за онкологију и радиологију Србије академик Спужић ради до краја живота.

С пуно искуства и уз огромно знање усмерава истраживања у правцу клиничке имунологије и експерименталне онкологије и успоставља блиску сарадњу са клиничким делом Института. У лечење болесника уводе се одређивање имунолошког статуса у току хемиотерапије и имунотерапије, одређивање хормонских рецептора и фактора раста код оболелих од карцинома дојке, предиктивно испитивање цитостатика на узорцима свежих тумора, као и оригинална базична и клиничка испитивања једне субпопулације лимфоцита, НК ћелија, што омогућава најсавременију дијагностику и терапију оболелих. Професионална радозналост проф. Спужића одве-ла га је у област молекуларне имунологије везане за продукцију терапеутских пептидних вакцина за меланом, што представља највећи изазов и најсавременију област у имунотерапији тумора. Преговарао је са међународним организацијама о покретању пројекта везаног за трансплантацију јетре, панкреасних острваца и посебно матичних, односно *stem* ћелија, са визионарском намером да се циљаним *in vitro* стварањем ткива и органа омогуће надокнаде и замене код болесника с онколошким и другим обољењима. Оснива групу истраживача којима ће основна истраживања бити примаран циљ. Резултати ових истраживања штампају се у престижним међународним часописима. Није претерано ако кажемо да је период од 1990. до 2003. године био златно доба у научном раду академика Ивана Спужића. У том пери-

оду је изабран и за редовног члана САНУ, дописни члан је постао 1983. и у два мандата је биран за секретара Одељења медицинских наука САНУ. Био је члан Председништва САНУ и члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва. Био је председник Одбора за онкологију и Одбора за имунологију, као и Фонда за задужбине САНУ, о чијем раду је дао свој последњи, исцрпни интервју крајем јуна 2003. године за лист „НИН”. Проф. Спужић је радио неуморно, са великим еланом, али и задовољством, и само га је смрт могла зауставити у том полету.

Проф. др Иван Спужић је публикувао више од пет стотина радова у домаћим и међународним часописима, укључујући и часопис „Nature”. Аутор је и ко-аутор дванаест уџбеника и монографија. Схватајући неопходност мултидисциплинарних истраживања, успоставио је успешну сарадњу са бројним домаћим и страним институцијама, као што су *Sloan Kettering Cancer Center*, Станфорд универзитет, Институт „Марија Негри” и др. Др Иван Спужић је био члан бројних међународних друштава, углавном имунолошких и онколошких. У неким од њих је имао и високе функције: био је председник Друштва физиолога, председник Председништва Секције алерголога и клиничких имунолога СЛД, члан Европске академије за алергологију и клиничку имунологију и међународног удружења Интерасма, Европског удружења за изучавање тумора (EACR) и Међународне академије за биолошку терапију рака.

Од 1972. године проф. Спужић постаје редовни професор Медицинског факултета за предмет физиологија. На постдипломским студијама је 1986. био суоснивач Катедре за онкологију, а 1992. оснивач и први шеф Катедре за онкологију на редовним студијама Медицинског факултета у Београду. Предавања проф. Спужића потврђују да само изузетан научни радник може бити добар предавач, јер савремена предавања студентима, са јасном поруком и визијом будућности одређене области, проистичу из научног рада. Научни рад представља основу наставе. Студенти су волели његова предавања јер је био духовит, без професорске крутости и изврстан стручњак, а истицали су да сува и егзактна наука кроз

речи проф. Спужића постаје врло разумљива, блиска и јасна. Умео је да о најкомпликованијим проблемима из струке говори једноставним, чистим и лепим језиком, доследно избацујући туђице којима су се служили они који нису поседовали културу, знање и образовање проф. Спужића.

Проф. др Иван Спужић је велики део свог времена посветио образовању научног кадра. Несебично је себе уграђивао у сваки магистарски рад и докторску дисертацију који су рађени под његовим руководством. Сваког је умео да саслуша са уважавањем, ценећи напор млађих колега и сарадника. У оквиру постдипломске наставе био је врло цењен и радо слушан предавач. Оно што га је посебно одликовало у том раду је уклањање баријере између наставника и студента. Његова предавања су била савремена, инвентивна, увек добро припремљена, што су студенти са похвалом истицали, не скривајући захвалност за информације које им је несебично давао. Својим знањем, инвентивношћу, оптимизмом и ведрином генерацијама је удахнуо истрајност и љубав према истраживачком раду.

Писати о животном путу проф. др Ивана Спужића био је тежак задатак. На самом почетку били смо свесни да је немогуће на неколико страница написати целокупну научну и наставну активност човека који је цео свој живот посветио професији и науци. Био је то самопрегоран рад у који је уграђена енергија изузетне јачине која је доприносила сталном богаћењу медицинске науке. Проф. Спужић је био заљубљеник у живот и рад и за његов живи дух сваки тренутак је био прилика да се нека идеја и расположење подигну на још виши ниво, разгранају, трансформишу. Трудио се да себе и своје саговорнике уздигне до непредвидљивих лепота које се отварају пред слободним и разиграним духом. Верујемо да ће сећање на редовног члана САНУ проф. др Ивана Спужића, као научника, хуманисте и човека од највеће вредности, вечно трајати, јер је писана реч, али и лични пример, оно што заувек остаје и биће инспирација за будуће генерације истраживача.

Катарина ИСАКОВИЋ и Гордана КОЊЕВИЋ

* Рукопис је достављен Уредништву 10. 8. 2004. године.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 132

JULY - AUGUST 2004

NUMBER 7-8

CONTENTS

ARTICLES

- Sarlota Mesaros, Nebojsa Stojavljevic, Irena Dujmovic,
Edita Mandic, Jelena Drulovic
THE IMPACT OF MITOXANTHRONE ON NEUROLOGICAL
DISABILITY IN ACTIVE MULTIPLE SCLEROSIS
PATIENTS 213
- Radoje Stevanovic, Olivera Jovicic
DENTAL CHARACTERISTICS OF CHILDREN
WITH CEREBRAL PALSY 218
- Suad Catovic, Petar Otasevic, Milutin Miric, Aleksandar N. Neskovic, Zoran
Popovic
THE OUTCOME AND PROGNOSIS FOLLOWING THE SURGICAL
INTERVENTION IN PATIENTS WITH SEVERE AORTIC STENOSIS
WITH RESPECT TO THE PRESENCE
AND SEVERITY OF ASSOCIATED
AORTIC REGURGITATION 229
- Milos Bjelovic, Predrag Pesko, Marjan Micev, Vera Todorovic,
Goran Trajkovic, Dejan Stojakov, Predrag Sabljak
PREVALENCE AND IMPORTANCE OF NODAL
MICROMETASTASIS IN PATIENTS WITH GASTRIC
ADENOCARCINOMA 235
- Slobodan Nikolic, Irina Banjanin, Aleksandar Stanojevic
SUBARACHNOIDAL HEMORRHAGE FROM BERRY
ANEURYSMS AS A CAUSE OF NATURAL DEATH. 239
- Dragana Nikic, Dusica Stojanovic
SICK BUILDING SYNDROME – A DISEASE
OF MODERN AGE. 245
- Sladjana Vukovic, Srmena Krstev, Milos Maksimovic
MUSCULOSKELETAL DISEASES
IN FORESTRY WORKERS 249

CASE REPORTS

- Dusan M. Kostic, Lazar B. Davidovic, Drago D. Milutinovic,
Radomir B. Sindjelic, Marko V. Dragas, Momcilo U. Colic
EX VIVO REPAIR OF RENAL ARTERY ANEURYSM
ASSOCIATED WITH SURGICAL TREATMENT
OF ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM 253
- Ivan Stojanovic, Milan Vukovic, Vojislava Neskovic, Milan Babic,
Miroljub Zlatanovic, Zeljko Bojovic
RECONSTRUCTIVE SURGERY OF IDIOPATHIC HYPERTROPHIC
CARDIOMYOPATHY, SYSTOLIC
ANTERIOR MOTION AND SEVERE MITRAL REGURGITATION ..257
- Rajko Nikolic, Zarko Puzigaca, Aleksandra Mladenovic
LEIOMYOMA IN PREGNANCY:
ECHOSONOGRAPHIC MIMICRY 259

REVIEW ARTICLES

- Zorica Milosevic, Nenad Spasic
MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BREASTS:
CLINICAL PRACTICE AND FURTHER DEVELOPMENT.....266
- Dijana B. Jovanovic
SERUM AMYLOID A IN CLINICAL PRACTICE 271
- Nada Kuljic-Kapulica
SMALLPOX – PAST OR NOT PAST?.....276

HISTORICAL PERSPECTIVE: ART AND MEDICINE

- Aleksandar Lesic, Marko Bumbasirevic
JOVAN JOVANOVIĆ ZMAJ, POET AND PHYSICIAN,
ON THE OCCASION OF ZMAJ CENTENARY. 280