



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 132.

СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2004.

СВЕСКА 9-10

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Мирјана Дујић, Катарина Мисаиловић, Милена Ковачевић,
Драгана Бабић
ПРЕЗБИОПНА КОРЕКЦИЈА КОД ПСЕУДОФАКА
МЛАЂИХ ОД ШЕЗДЕСЕТ ГОДИНА 291
- Слободан Додић
ЗАСТУПЉЕНОСТ ЗНАКОВА И СИМПТОМА
КРАНИОМАНДИБУЛНИХ ДИСФУНКЦИЈА КОД СТУДЕНАТА
СТОМАТОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ 294
- Раде Косановић, Зоран Иванковић, Сандра Стојановић
КОМПЛИКАЦИЈЕ ХИРУРГИЈЕ КОХЛЕАРНЕ ИМПЛАНТАЦИЈЕ 302
- Илија Б. Кузмановић, Лазар Б. Давидовић, Душан М. Костић, Живан
Л. Максимовић, Илијас С. Чинара, Слободан Д. Цветковић, Драган
М. Марковић, Мирослав М. Марковић, Невена Крстић, Игор Б. Кончар
УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ ЕЛЕКТИВНИХ И УРГЕНТНИХ
ОПЕРАЦИЈА АНЕУРИЗМЕ АБДОМЕНСКЕ АОРТЕ 306
- Драгана Караклајић, Амира Пецо-Антић
ПОРЕМЕЋАЈ МОКРЕЊА КОД ДЕЦЕ УЗРАСТА ОД ПЕТ
ДО ПЕТНАЕСТ ГОДИНА 313
- Саша Миленковић, Милорад Митковић, Миле Раденковић,
Миодраг Станојковић, Иван Мићић, Саша Каралејић
OPEN WEDGE ОСТЕОТОМИЈА И КАЛУСНА ДИСТРАКЦИЈА
СПОЉНИМ ФИКСАТОРОМ НА ДИСТАЛНОМ ФЕМУРУ И
ПРОКСИМАЛНОЈ ТИБИЈИ КОД АРТРОЗЕ КОЛЕНА СА
ВАЛГУС И ВАРУС ДЕФОРМИТЕТОМ 318
- ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА**
Лазар Б. Давидовић, Радомир Б. Синђелић, Мирјана Љ. Станојевић,
Илија Б. Кузмановић, Момчило М. Чолић, Мирјана Д. Перишић,
Синиша У. Пејкић
РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА БУБРЕГА – ПРИКАЗИ
ТРИ БОЛЕСНИКА 323
- Радоје Чоловић, Даринка Бошковић, Никица Грубор, Наташа Чоловић
ЕКТОПИЧНА СЛЕЗИНА С ХРОНИЧНОМ ТОРЗИЈОМ ПЕТЕЉКЕ
КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО СПЛЕНОМЕГАЛИЈЕ И СЕКУНДАРНОГ
ХИПЕРСПЛЕНИЗМА 327
- Вера Миленковић, Радмила Спарих, Милан Докић, Спасоје Петковић,
Јасмина Атанацковић
КАРЦИНОМ ЈАЈНИКА НАКОН ФЕРТИЛИЗАЦИЈЕ *IN VITRO*.. 331

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

- Бранко Јаковљевић, Катарина Пауновић, Горан Белојевић,
Весна Стојанов
МЕХАНИЗМИ ПРОТЕКТИВНОГ ДЕЈСТВА УМЕРЕНОГ КОНЗУ-
МИРАЊА АЛКОХОЛА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ... 334
- Александра Сокић-Милутиновић, Вера Тодоровић,
Томица Милосављевић
ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈЕ СА *HELICOBACTER*
PYLORI – ОДНОС БАКТЕРИЈЕ И ДОМАЋИНА 340
- Александар Лешић, Марко Бумбаширевић, Бранислава Савић,
Горан Чобељић, Драгица Пешут
САВРЕМЕНА ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ
КОСТНОЗЛОБНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ 345
- Амира Пецо-Антић
ЛЕЧЕЊЕ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА
КОД ДЕЦЕ 352

ИСТОРИЈСКА ПЕРСПЕКТИВА

- Рајко Игић
МОГУ ЛИ СЕ ВРХУНСКА НАУЧНА ИСТРАЖИВАЊА ВРШИТИ
У СУБОПТИМАЛНИМ УСЛОВИМА? 360
- Зорица Митровић, Љиљана Марковић, Маја Ненадовић
СВЕТИ ЛУКА И ЊЕГОВ КУЛТ КАО СВЕТОГ ВРАЧА
У СРПСКОМ НАРОДУ 364

ПРИКАЗ КЊИГЕ

- ПРИКАЗ ПРИРУЧНИКА „ТНМ КЛАСИФИКАЦИЈА
МАЛИГНИХ ТУМОРА” 369

СЕЋАЊЕ

- АКАДЕМИК ВЛАДАН ЂОРЂЕВИЋ (1844–1930) 371
- АКАДЕМИК ЈОВАН Д. РИСТИЋ (1912–2001) 374

IN MEMORIAM

- ПРОФ. ДР ЗОРАН РОЛОВИЋ (1929–2004) 376

ИЗВЕШТАЈ

- КОНГРЕС РЕУМАТОЛОГА СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ
С МЕЂУНАРОДНИМ УЧЕШЋЕМ 378

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.

СЕПТЕМБАР-ОКТОБАР 2004.

СВЕСКА 9-10

ARCHIVUM SERBICUM

PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE

MEDICA RECIPIENDA

editum

A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM

BELGRADENSIS

curante

ejusdem societatis sodali secretario

Professore Dre VLADAN OJOMJEVIĆ.

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:

Славица Жижић-Борјановић, Небојша Лалић,
Арсен Ристић

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

Рајко Игић, САД

Бернард Мајш, Немачка

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

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

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

Поштански преградак: бр. 36

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

Штампа: Панграф, Станка Пауновића 49, 11000 Београд

УПУТСТВА САРАДНИЦИМА

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

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

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

Чланци се не хоноришу, а радови се не враћају.

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

ОПШТА УПУТСТВА

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мирјана Дујић, Катарина Мисаиловић, Милена Ковачевић, Драгана Бабић ПРЕЗБИОПНА КОРЕКЦИЈА КОД ПСЕУДОФАКА МЛАЂИХ ОД ШЕЗДЕСЕТ ГОДИНА	291
Слободан Додић ЗАСТУПЉЕНОСТ ЗНАКОВА И СИМПТОМА КРАНИОМАНДИБУЛНИХ ДИСФУНКЦИЈА КОД СТУДЕНАТА СТОМАТОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ	294
Раде Косановић, Зоран Иванковић, Сандра Стојановић КОМПЛИКАЦИЈЕ ХИРУРГИЈЕ КОХЛЕАРНЕ ИМПЛАНТАЦИЈЕ	302
Илија Б. Кузмановић, Лазар Б. Давидовић, Душан М. Костић, Живан Л. Максимовић, Илијас С. Чинара, Слободан Д. Цветковић, Драган М. Марковић, Мирослав М. Марковић, Невена Крстић, Игор Б. Кончар УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ ЕЛЕКТИВНИХ И УРГЕНТНИХ ОПЕРАЦИЈА АНЕУРИЗМЕ АБДОМЕНСКЕ АОРТЕ	306
Драгана Караклајић, Амира Пецо-Антић ПОРЕМЕЋАЈ МОКРЕЊА КОД ДЕЦЕ УЗРАСТА ОД ПЕТ ДО ПЕТНАЕСТ ГОДИНА	313
Саша Миленковић, Милорад Митковић, Миле Раденковић, Миодраг Станојевић, Иван Мицић, Саша Каралејић OPEN WEDGE ОСТЕОТОМИЈА И КАЛУСНА ДИСТРАКЦИЈА СПОЉНИМ ФИКСАТОРОМ НА ДИСТАЛНОМ ФЕМУРУ И ПРОКСИМАЛНОЈ ТИБИЈИ КОД АРТРОЗЕ КОЛЕНА СА ВАЛГУС И ВАРУС ДЕФОРМИТЕТОМ	318

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Лазар Б. Давидовић, Радомир Б. Синђелић, Мирјана Љ. Станојевић, Илија Б. Кузмановић, Момчило М. Чолић, Мирјана Д. Перишић, Сениша У. Пејкић РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА БУБРЕГА – ПРИКАЗИ ТРИ БОЛЕСНИКА	323
Радоје Чоловић, Даринка Бошковић, Никица Грубор, Наташа Чоловић ЕКТОПИЧНА СЛЕЗИНА С ХРОНИЧНОМ ТОРЗИЈОМ ПЕТЕЉКЕ КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО СПЛЕНОМЕГАЛИЈЕ И СЕКУНДАРНОГ ХИПЕРСПЛЕНИЗМА	327
Вера Миленковић, Радмила Спарих, Милан Докић, Спасоје Петковић, Јасмина Атанацковић КАРЦИНОМ ЈАЈНИКА НАКОН ФЕРТИЛИЗАЦИЈЕ <i>IN VITRO</i>	331

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Бранко Јаковљевић, Катарина Пауновић, Горан Белојевић, Весна Стојанов МЕХАНИЗМИ ПРОТЕКТИВНОГ ДЕЈСТВА УМЕРЕНОГ КОНЗУМИРАЊА АЛКОХОЛА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ	334
Александра Сокић-Милутиновић, Вера Тодоровић, Томица Милосављевић ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈЕ СА <i>HELICOBACTER PYLORI</i> – ОДНОС БАКТЕРИЈЕ И ДОМАЋИНА	340
Александар Лешић, Марко Бумбаширевић, Бранислава Савић, Горан Чобељић, Драгица Пешут САВРЕМЕНА ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ КОСТНОЗГЛОБНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ	345
Амира Пецо-Антић ЛЕЧЕЊЕ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА КОД ДЕЦЕ	352

ИСТОРИЈСКА ПЕРСПЕКТИВА

Рајко Игић МОГУ ЛИ СЕ ВРХУНСКА НАУЧНА ИСТРАЖИВАЊА ВРШИТИ У СУБОПТИМАЛНИМ УСЛОВИМА?	360
Зорица Митровић, Љиљана Марковић, Маја Ненадовић СВЕТИ ЛУКА И ЊЕГОВ КУЛТ КАО СВЕТОГ ВРАЧА У СРПСКОМ НАРОДУ	364

ПРИКАЗ КЊИГЕ

ПРИКАЗ ПРИРУЧНИКА „TNM КЛАСИФИКАЦИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА”	369
---	-----

СЕЋАЊЕ

АКАДЕМИК ВЛАДАН ЂОРЂЕВИЋ (21. 11. 1844–31. 8. 1930)	371
АКАДЕМИК ЈОВАН Д. РИСТИЋ (1912–2001)	374

IN MEMORIAM

ПРОФ. ДР ЗОРАН РОЛОВИЋ (1929–2004)	376
--	-----

ИЗВЕШТАЈ

КОНГРЕС РЕУМАТОЛОГА СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ С МЕЂУНАРОДНИМ УЧЕШЋЕМ (НИШКА БАЊА, 30. 9–2. 10. 2004)	378
--	-----

CONTENTS

ARTICLES

- Mirjana Dujić, Katarina Misailović, Milena Kovačević, Dragana Babić
CORRECTION FOR NEAR VISION IN PSEUDOPHAKIC PATIENTS. 293
- Slobodan Dodić
PREVALENCE OF CRANIOMANDIBULAR DYSFUNCTION SIGNS AND SYMPTOMS
IN STUDENTS OF THE SCHOOL OF STOMATOLOGY IN BELGRADE. 301
- Rade Kosanović, Zoran Ivanković, Sandra Stojanović
THE OUTCOME AND PROGNOSIS FOLLOWING THE SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS
COMPLICATIONS OF COCHLEAR IMPLANT SURGERY 305
- Ilija B. Kuzmanović, Lazar B. Davidović, Dušan M. Kostić, Živan L. Maksimović, Ilija S. Činara,
Slobodan D. Cvetković, Dragan M. Marković, Miroslav M. Marković, Nevena Krstić, Igor B. Končar
LONG-TERM RESULTS AFTER REPAIR OF RUPTURED AND
NON-RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM. 312
- Dragana Karaklajić, Amira Peco-Antić
VOIDING DYSFUNCTION IN CHILDREN AGED FIVE TO 15 YEARS 317
- Saša Milenković, Milorad Mitković, Mile Radenković, Miodrag Stanojković, Ivan Micić, Saša Karalejić
OPEN WEDGE OSTEOTOMY AND CALLUS DISTRACTION BY MEANS OF THE EXTERNAL FIXATOR
IN DISTAL FEMUR AND PROXIMAL TIBIA IN KNEE ARTHROSIS WITH VALGUS AND VARUS DEFORMITY . 322

CASE REPORTS

- Lazar B. Davidović, Radomir B. Sindjelić, Mirjana Lj. Stanojević, Ilija B. Kuzmanović, Momčilo U. Čolić,
Mirjana D. Perišić, Siniša U. Pejkić
SUCCESSFUL REVASCULARIZATION OF THE KIDNEY – CASE REPORTS 326
- Radoje Čolović, Darinka Bošković, Nikica Grubor, Nataša Čolović
FLOATING SPLEEN WITH CHRONIC TORSION OF THE PEDICLE CAUSING SPLENOMEGALY
AND SECONDARY HYPERSPLENISM. 330
- Vera Milenković, Radmila Sparić, Milan Dokić, Spasoje Petković, Jasmina Atanacković
OVARIAN CANCER AFTER IN VITRO FERTILIZATION 333

REVIEW ARTICLES

- Branko Jakovljević, Katarina Paunović, Goran Belojević, Vesna Stojanov
MECHANISMS OF PROTECTIVE EFFECTS OF MODERATE ALCOHOL CONSUMPTION
ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM 339
- Aleksandra Sokić-Milutinović, Vera Todorović, Tomica Milosavljević
PATHOGENESIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION – BACTERIUM AND HOST RELATIONSHIP – 344
- Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević, Branislava Savić, Goran Čobeljić, Dragica Pešut
CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS 351
- Amira Peco-Antić
MANAGEMENT OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDHOOD 359

HISTORICAL PERSPECTIVE

- Rajko Igić
CAN OUTSTANDING RESEARCH BE DONE UNDER LESS THAN IDEAL CONDITIONS? 363
- Zorica Mitrović, Ljiljana Marković, Maja Nenadović
ST. LUKE AND HIS CULT AS HOLY HEALER OF THE SERBS 368

ПРЕЗБИОПНА КОРЕКЦИЈА КОД ПСЕУДОФАКА МЛАЂИХ ОД ШЕЗДЕСЕТ ГОДИНА

Мирјана ДУЈИЋ¹, Катарина МИСАИЛОВИЋ¹, Милена КОВАЧЕВИЋ², Драгана БАБИЋ³

¹Клиника за очне болести „Проф. др Иван Станковић”, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

²Центар за анестезију и реанимацију, Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд;

³Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

После операције катаракте и уградње вештачког сочива неопходна је презбиопна корекција ока, пошто нема пасивне компоненте акта акомодације. Иако би се очекивало да сви болесници добију пуну корекцију после операције, приметили смо да она ипак и даље зависи од старости болесника. Наша запажања смо поставили као хипотезу и доказали. За анализу података коришћени су χ^2 -тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест.

Кључне речи: псеудофаки, акомодација, презбиопна корекција

УВОД

Катаракта је замућење сочива ока. Данашњи мето-ди решавања овог проблема се односе на хируршку екстракцију катаракте с уградњом вештачког сочива (*IOL*). То стање је познато као псеудофакија. Ово сочиво омогућава добар вид на даљину, али не решава проблем акомодације, који се и у факном оку појављује код особа старијих од 40 година.

У току физиолошког процеса акомодације ока долази до ангажовања активне компоненте у виду контракције цилијарног мишића, што доводи до опуштања такозваних *zonulla Zinni*, о које је сочиво „обешено”. Опуштањем ових зонала предња капсула сочива постаје испупчена, услед чега повећава преломну моћ, те предмети посматрани из близине остају јасни. Истовремено долази до конвергенције, миозе и смањења дубине предње очне коморе. Ово је рефлексни чин који код особа старијих од 40 година слаби, пре свега због смањења еластичности предње капсуле сочива. Због тога је неопходно обезбедити додатну корекцију у виду конвексних стакала, чија вредност с годинама расте, а помоћу којих се изгубљена преломна моћ надокнађује.

МЕТОД РАДА

Урађена је ретроспективна студија на материјалу добијеном из евиденције 55 болесника (77 очију). Болесници су били подељени у две групе према старости. Прву групу је чинило 30 болесника млађих од 59 година (41 око), а другу групу 25 болесника старијих од 60 година (36 очију).

У студију су укључени болесници код којих је операција прошла без компликација, који су имали добро постављен имплант и округлу зеницу. Видна оштрина за даљину је била 0,8-1,0 по Снеленовом (*Snellen*) оптици и 0,5-1,0 за близину по Јегеровим (*Jagger*) таблицама. Дозвољена рефракциона грешка је била до $\pm 1,0$ диоптрије сфере (*dsph.*) и астигматизам мањи од $\pm 0,5$ диоптрије цилиндра (*dcyl.*).

Из студије су искључени болесници који су имали трауматску, конгениталну или компликовану катаракту.

Дубина предње очне коморе при погледу на близину и на даљину мерена је помоћу ултразвучног апарата (*Alcon biophysics*).

За анализу резултата коришћени су χ^2 -тест и Ман-Витнијев (*Mann-Whitney*) тест.

ХИПОТЕЗА

Постављене су следеће претпоставке:

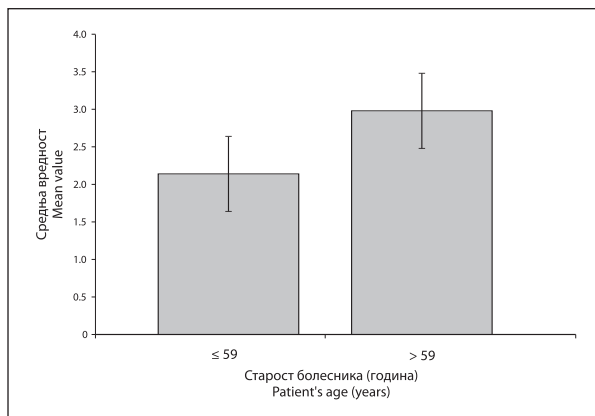
1. да псеудофаки млађи од 59 година имају корекцију за рад на близину мању од $+2,75$ *dsph.*, а псеудофаки старији од 60 година корекцију већу од $+3,0$ *dsph.*;
2. да дубина предње очне коморе код псеудофака млађих од 59 година постаје плића при погледу на близину;
3. да постоји разлика у дубини предње очне коморе између оперисаног и неоперисаног ока при погледу на близину;
4. да постоји разлика у презбиопној корекцији између оперисаног и неоперисаног ока код болесника млађих од 59 година.

РЕЗУЛТАТИ

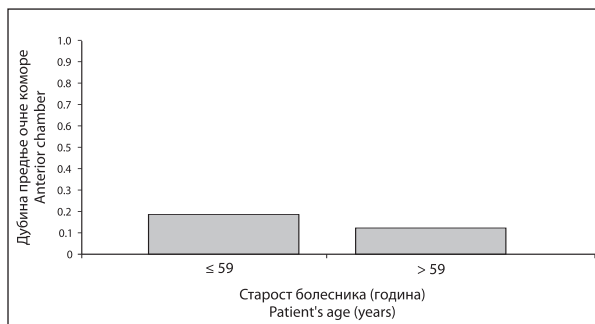
1. Урађен је χ^2 -тест и утврђено да је учесталост корекције мање од $+2,75$ *dsph.* код болесника млађих од 59 година 34 (од 41 ока); она је већа, али не и статистички значајно ($p > 0,05$), у односу на учесталост корекције веће од $+3,0$ *dsph.* код болесника старијих од 60 година, где износи 9 (од 33 ока) (Графикон 1).
2. Урађен је χ^2 -тест за 41 око код болесника млађих од 59 година и закључено је да се вредност приближава статистичкој значајности ($p = 0,069$). Средње вредности покретљивости импланта су $0,185 \pm 0,37$ *mm*, а медијана је 0,25. Код болесника старијих од

60 година покретљивост импланта је $0,122 \pm 1,2$ *mm*, а медијана $0,15$.

- Урађен је Ман-Витнијев тест за 18 неоперисаних очију и 41 оперисано око; утврђено је да не постоји статистички значајна разлика у дубини предње очне коморе између посматраних група (Графикон 2).
- Средња вредност за презбиопну корекцију на неоперисаном оку била је $2,03 \pm 0,68$ диоптрије (медијана $2,25$), док је средња вредност корекције за оперисане очи $2,21 \pm 0,90$ диоптрије (медијана $2,25$). За тестирање разлике је коришћен Ман-Витнијев тест ($p=0,792$) и закључено је да не постоји разлика у презбиопној корекцији између оперисаног и неоперисаног ока код болесника млађих од 59 година.



ГРАФИКОН 1. Средња вредност презбиопне корекције.
GRAPH 1. Mean value of presbyopic correction.



ГРАФИКОН 2. Смањење дубине предње очне коморе при акомодацији.
GRAPH 2. Shallowing of the anterior chamber during the accommodation.

ДИСКУСИЈА

Проблем презбиопне корекције се јавља код особа старијих од 40 година. Досадашњи покушаји да се овај проблем реши нису у потпуности задовољили очекивања. Ако изузмемо препоруку за ношење презбиопних наочара, било у облику посебних, бифокусних или мултифокусних наочара, новији методи се односе на уградњу бифокусних или мултифокусних интраокуларних сочива (IOL). Досадашња искуства, међутим, ни с оваквим решењима нису била задовољавајућа, пре свега због „заблештења“, „халоа“, сма-

њене контрастне осетљивости, као и мање јасне видне оштрине за болеснике који су за рад на близину захтевали изванредну прецизност.

После успешно обављене операције катаракте и завршеног периода опоравка после операције, болесници су с нестрпљењем очекивали наочаре за рад. Оно што смо приметили јесте да, без обзира на чињеницу да сочиво недостаје и без обзира на очекивану презбиопну корекцију која би требало да износи пуну амплитуду акомодације (тј. $+4,0$ *dsph.*), презбиопна корекција је одговарала оној коју би болесник имао и да није оперисао катаракту.

На основу наших резултата, као и резултата аутора које је овај проблем занимао, закључили смо да се у оку код псеудофака ипак дешава изванредан степен акомодације.

У литератури смо наишли на два нова термина: „псеудофакна акомодација“ и „псеудофакна псеудоакомодација“. Термин „псеудофакна акомодација“ се односи на динамичку промену рефракционог стања код псеудофакног ока која је узрокована интеракцијом између контрахованог цилијарног мишића и зонула (капсуларне вреће) IOL, што доводи до промене рефракције при погледу на близину. Термин „псеудофакна псеудоакомодација“ се, пак, односи на статичке оптичке особине псеудофакног ока независно од цилијарног мишића, што доводи до поправљеног некоригованог вида на близину [1].

Према резултатима које смо добили, али и према резултатима других аутора, у току акта акомодације долази до смањења дубине предње очне коморе и померања вештачког сочива напред. Користећи Холадејеву (Holladay) формулу, израчунато је да померање импланта за 1 *mm* напред повећава преломну моћ за $1,6-1,9$ D [2].

Даљим израчунавањем је закључено да, уколико би се IOL могао померити за око 2 *mm*, повећање рефракционе моћи ока би било око $4,0$ D, тј. управо онолико колико износи обим акомодације.

Куле (Kuhle) и сарадници [3] су урадили пилот-студију с новим акрилатним хидрофилним имплантом из једног комада. Ови аутори су добили вредност померања импланта за $0,63$ *mm*.

С новим материјалом који би могао да омогући померање импланта напред, чиме би се и преломна моћ ока повећала, проблем презбиопије би могао да буде елегантно решен.

ЗАКЉУЧАК

На постављена питања у хипотези закључци би били следећи:

- псеудофаки млађи од 59 година имају презбиопну корекцију мању од $+2,75$ *dsph.*;
- предња комора је постала плића при погледу на близину у обе групе испитаника;
- не постоји разлика у дубини предње коморе ока између оперисаног и неоперисаног ока при погледу на близину;
- не постоји разлика у корекцији при погледу на близину између оперисаног и неоперисаног ока код болесника млађих од 59 година.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patel S, Alio JL. Potential source of pseudoaccommodation in young pseudophakic patients. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:9-10.
2. Lesiewska-Junk H, Kaluzny J. Intraocular lens movement and accommodation in eyes of young patients. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:562-5.
3. Kuhle M, Langenbucher A, Gusek-Schneider G, Seitz B, Hanna KD. Implantation of a new accommodative posterior chamber intraocular lens. *Journal Refr Surg* 2002; 18:208-16;

CORRECTION FOR NEAR VISION IN PSEUDOPHAKIC PATIENTS

Mirjana DUJIĆ¹, Katarina MISAILOVIĆ¹, Milena KOVAČEVIĆ², Dragana BABIĆ³

¹Department of Ophthalmology, Zvezdara Clinical and Hospital Centre, Belgrade; ²Center for Anesthesiology and Reanimation, Zvezdara Clinical and Hospital Centre, Belgrade; ³Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Objective of the study was to show the mean values of correction for near vision and to discuss the presbyopic correction in pseudophakic patients. Setting was the Eye department where authors work. Inclusion criteria for 55 patients were native or corrected distant vision of 0.8-1.0 on Snellen's chart; 0,6 on Jagger's chart for near vision; round pupil and good position of the implant. Biometry of the anterior chamber depth with Alcon biophysics during distant and near vision was performed in our study. „Hi square” test was carried out and it was concluded that patients younger than 59 years (41 eyes) had median correction of +2.0 dsph, while patients older than 60 years (36 eyes) had correction of +3.0 dsph, but it was not statistically significant. There was no statistically significant difference of the correction between pseudophakic (41) and phakic (19) eyes in pa-

tients younger than 59 years. The anterior movement of the IOL was 0.18 mm in the younger group and 0.15 mm in the older group. With good IOL movement and new materials which could have changeable refractive power, the problem of pseudophakic correction for near vision might be solved.

Key words: pseudophakic patients, accommodation, presbyopic correction

Mirjana DUJIĆ
Klinika za očne bolesti
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara”
Dimitrija Tucovića 161, 11000 Beograd
Tel: 011 414 931
E-mail: mdujic@sezampro.yu

ЗАСТУПЉЕНОСТ ЗНАКОВА И СИМПТОМА КРАНИОМАНДИБУЛНИХ ДИСФУНКЦИЈА КОД СТУДЕНАТА СТОМАТОЛОШКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ

Слободан ДОДИЋ

Клиника за стоматолошку протетику, Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Бројне студије из епидемиологије у стручној литератури указују на то да је проблем краниомандибулних дисфункција (*CMD*) веома евидентан у већини земаља, посебно у скандинавским и земљама средње Европе. Код нас још не постоје студије из епидемиологије о распрострањености *CMD*, као ни организовани и осмишљени програми за лечење ових обољења. Резултати истраживања ове студије указују на то да су најзаступљенији знаци и симптоми *CMD* поремећена кинематика доње вилице, девијација (дефлексија) при отварању и затварању уста и звукови из темпоромандибулног зглоба (ТМЗ) при кретањима мандибуле. Чињеница да бол, као основни симптом ових поремећаја, срећемо само код 5,2% болесника указује на то да су у питању блажи или почетни поремећаји орофацијалног комплекса. Уочавање поменутих знакова и симптома *CMD* код младих испитаника требало би да упути на даље детаљне анализе и благовремено предузимање одговарајућег лечења ових болесника.

Кључне речи: краниомандибулне дисфункције, знаци, симптоми

УВОД

Бројне студије из епидемиологије указују на то да је проблем краниомандибулних дисфункција (*CMD*) веома актуелан у већини земаља, посебно у скандинавским и земљама средње Европе. Краниомандибулне дисфункције су веома распрострањене како код адолесцената и одраслих особа, тако и код деце. Наводи се да се код 50-70% особа сваке поменуте групације током живота јавља барем неки знак поремећене функције орофацијалног система, а да се код 20-25% особа јављају симптоми краниомандибулних поремећаја. Интересантно је да се ова обољења најчешће јављају код особа старих од 30 до 50 година, односно у најактивнијем периоду живота [1].

Велики број студија из епидемиологије презентује распрострањеност појединих знакова и симптома *CMD* код различитих старосних група испитаника. Различити критеријуми избора основних група испитаника, различита методологија, као и различит начин вредновања појединих знакова и симптома *CMD* у различитим анамнестичким упитницима вероватно је основни разлог зашто се резултати ових студија веома разликују (чак и у истим популационим групама) и зашто их је веома тешко упоређивати.

Поремећена кинематика доње вилице је један од основних знакова краниомандибулних дисфункција који је уочен код великог броја испитаника у студијама из епидемиологије. Поремећаји могу бити безначајни – као што је неподударност средина зубних низова у интеркуспалном положају (ИКП) – али и значајни, као што је редукција у дијапазону граничних кретања доње вилице праћених девијацијама (дефлексијама), звучним сигнаlima из темпоромандибулног зглобова (ТМЗ) или болним сензацијама [2-6].

Најчешћи узроци поремећене кинематике доње вилице су запаљењске и дегенеративне промене на артикулирајућим површинама зглоба, дискусно-кондилна некоординација различите етиологије, као и меха-

ничке препреке између зглобних површина које су настале као последица интерних поремећаја, трауме, конгениталних аномалија или туморозних формација [7].

ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања је био да се утврди распрострањеност краниомандибулних дисфункција код студената, као и заступљеност појединих знакова и симптома у овој популационој групи.

МЕТОД РАДА

Истраживањем је обухваћено 216 добровољаца студената Стоматолошког факултета у Београду узраста од 18 до 25 година. У истраживању је коришћен посебно дизајниран упитник (прилагођен за компјутерску обраду података) који се састојао од анамнестичких података, резултата екстраоралног и интраоралног прегледа орофацијалних структура и функционалне анализе оклузије. Посебан део упитника израђен је према Хелкиму (*Helkimo*) [8] из 1974. године и намењен је за израчунавање индекса дисфункција.

Израчунавање индекса дисфункције по Хелкиму

Хелкимо [8] је дизајнирао посебни упитник у који се уносе подаци добијени анамнезом, анализом функције орофацијалног комплекса и анализом оклузије. Сваки податак у упитнику је означен бројевима од 1 до 5 и односи се на одговарајућу тежину знакова, односно симптома дисфункција. На основу добијених нумеричких вредности израчунавају се анамнестички индекс (A_i) и клинички индекс дисфункције (D_i).

Анамнестички индекс дисфункције (A_i)

Анамнестички индекс дисфункције (A_i) израчунава се на основу потврдних или одречних одговора које испитаник даје на постављена питања.

Када испитаник нема ниједан симптом CMD , односно не даје потврдан одговор ни на једно питање постављено у анамнези, A_i је 0, што се означава са $Ai0$.

Уколико испитаник има благе симптоме CMD – бол у пределу образа, чује звукове из ТМ зглобова при покретима доње вилице, односно стиска вилице и шкрипи зубима, има болове у пределу врата, има осећај укочености вилице при кретањима (посебно након буђења) или осећа замор мишића након буђења, A_i се вреднује са 1 и означава са AiI .

Ако испитаник има изразите симптоме CMD – осећа бол у пределу мастигаторних мишића (слепочнице, образа језика), у ТМ зглобовима или при покретима мандибуле, ограничено отвара уста, не може да отвара уста јер има ограничене покрете у страну и не може да затвара уста, A_i се вреднује са 5 и означава са $AiII$.

Клинички индекс дисфункције (D_i)

Клинички индекс дисфункције (D_i) добија се вредновањем: индекса мобилности (M_i), бола при кретањима мандибуле (B), поремећене функције ТМЗ (C), палпационе осетљивости зглобова вилице (D), палпационе осетљивости мастигаторних мишића (E).

Индекс мобилности (M_i)

Овај индекс се израчунава на основу анализе кретања доње вилице, која је обухватала: отварање и затварање уста, протрузионе и латеротрузионе кретање доње вилице, као и уочавање евентуалних звукова из ТМ зглобова при тим кретањима. Резултати добијени функцијском анализом кретања доње вилице уписивани су у Хелкимов упитник. Вредновање добијених података вршено је на следећи начин: ако је мобилност била нормална – $M_i=0$, ако је била благо редукована – $M_i=1-4$, а ако је била изразито редукована – $M_i=5-20$.

Покрети отварања и затварања уста

У оквиру овог дела истраживања испитивани су: дијапазон максималног отварања уста, болне сензације или преосетљивост приликом отварања и затварања уста, дефлексija мандибуле при отварању уста и девијација мандибуле при отварању уста.

Мерење максималног отварања уста вршено је тако што испитаник отвори уста колико може, након чега се мери растојање од сечивних ивица горњих секутића до сечивних ивица доњих секутића, а затим се добијена вредност увећа за вредност усправног преклопа секутића. Како је дијапазон максималног отварања уста код здравих одраслих особа 40-60 mm , вредност од 30 до 39 mm представљала је отежано отварање уста, што је означено са 1, а вредност ма-

ња од 30 mm представљала је изразито отежано отварање уста и означена је са 5.

Бол који се јављао приликом максималног отварања уста, односно отварања уста са додатним истезањем лигамената, означавао се као позитиван налаз (интензитет бола се на скали вредновао од 0 до 10).

Када је у питању дефлексija мандибуле при отварању уста, налаз се означавао као позитиван (вредновано са 1) уколико је доња вилица при спуштању до максимално отворених уста скретала латерално више од два милиметра. Мерило се растојање између средине горњег и средине доњег зубног лука при максималном отварању уста.

Код девијације мандибуле при отварању уста, налаз се означавао као позитиван (вредновано са 1) уколико је доња вилица при отварању уста скретала латерално, али се до краја покрета отварања враћала на почетни положај, те су се средине зубних лукова у положају максималног отварања уста поклапале.

Протрузиона кретања доње вилице

Испитани су дужина и ток протрузионе кретање и евентуалне болне сензације у току протрузије.

Дужина протрузионе кретање је мерена тако што се измерило растојање између лабијалних површина горњих и доњих зуба при максималној протрузији и томе се додао износ хоризонталног преклопа предњих зуба. Уколико је измерена вредност била 4-6 mm , означена је као ограничена протрузиона кретања (вреднована са 1), а ако је била мања од 4 mm , означена је као изразито ограничена протрузиона кретања (вреднована са 5).

Латеротрузиона кретања доње вилице

Испитане су дужина латералне кретање и евентуалне болне сензације у току те кретање. Посебно је анализирана кретања мандибуле на десну страну, а посебно кретања на леву страну.

Мерење дужине латералне кретање је вршено тако што се на лабијалној површини доњих секутића линијом обележила средина горњег зубног лука, а затим је испитаник померио доњу вилицу максимално у десну страну. Потом се измерило растојање између средине горњег зубног лука и линије учртане на лабијалној површини доњих секутића. Уколико је измерена вредност била 4-6 mm , означена је као ограничена латеротрузиона кретања (вреднована са 1), а ако је била мања од 4 mm , означена је као изразито ограничена латеротрузиона кретања (вреднована са 5). Исти поступак се поновио и при мерењу покрета мандибуле улево.

Индекс мобилности по Хелкиму (M_i) израчунава се тако што се саберу вредности за максимално отварање уста, максималну протрузију и максимално мерење улево и удесно. Добија се резултат од 0 до 25. Уколико је добијена вредност 0, то представља нормалну покретљивост доње вилице и обележава се са $Mi0$. Ако је вредност од 1 до 4, то је смањена покретљивост доње вилице и обележава се са MiI , а ако је

вредност од 5 до 25, реч је о изражено смањеној поректљивости доње вилице, што се обележава са $Mi5$.

Бол при кретњама мандибуле (B)

Кретње доње вилице без болних сензација означавају се као нормална кретња и вреднују са 0. Уколико се при одређеној кретњи доње вилице јави бол, таква кретња се означава као отежана кретња и вреднује се са 1. Болне сензације при више кретњи мандибуле (отварање, затварање, кретње лево и десно, напред и назад) означавају се као изразито поремећена мобилност, а вреднују се са 5.

Поремећена функција ТМЗ (C)

Поремећена функција ТМЗ вреднована је на следећи начин (по Хелкиму). Уколико су кретње доње вилице биле без девијација, дефлексија и звукова из ТМЗ, функција ТМЗ се означавала као нормална и вредновала са 0. Уколико су у току кретњи доње вилице у једном или оба ТМЗ уочени звукови, а девијација (дефлексија) мандибуле при отварању уста била већа од 2 mm, функција ТМЗ је означена као поремећена и вредновала се са 1. Блокада доње вилице при отварању уста или хипермобилност зглоба означава не су као изразити поремећаји функције ТМЗ и вредноване су са 5.

Палпациона осетљивост зглобова вилице (D)

Палпација предела зглоба вилице вршена је тако што се кажипрст и средњи прст постављао на латералне половине зглоба вилице и умерено притискало у преаурикулној регији. Уколико је постојала лака осетљивост у овој регији, у упитник се уписивао број 1, док се јак бол означавао са 5. Постериорни и бочни део зглобова вилице палпирани су се помоћу малих прстију, који су се постављали у спољашње ушне канале, након чега се извршио благи притисак ка напред. Осетљивост у овом пределу у виду умереног или јаког бола означавао се у упитнику бројевима од 0 до 5.

Палпациона осетљивост мастикаторних и мишића врата (E)

Екстраоралном палпацијом су испитивани сви орофацијални и мишићи врата, док су интраоралном палпацијом испитивани само мастикаторни мишићи према методима описаним у доступним уџбеницима.

Палпација орофацијалних мишића је вршена тако што се прво лоцирао одређени сноп мишића, а затим се јагодицама кажипрста умерено притискало на мишићни припој или тело мишића. Испитаник је требало да одговори да ли при том осећа бол, неадекватност или притисак. Потврдни одговори су се у упитнику означавали бројевима од 1 до 5.

Уколико не постоји палпациона осетљивост мишића, овакав налаз означава се као нормалан и вреднује са 0. Уколико постоји палпациона осетљивост у један до три палпациона региона, то се вреднује са 1, а ако се јављају болне сензације при палпацији четири или више палпационих региона, то се вреднује са 5.

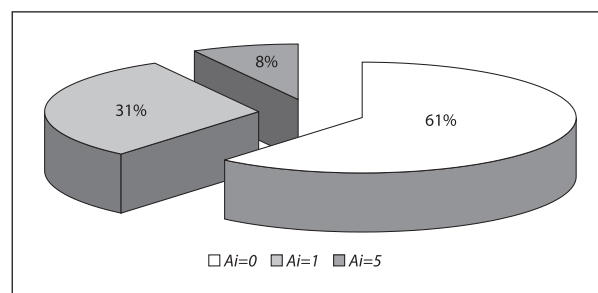
Израчунавање клиничког индекса дисфункције (Di) по Хелкиму

Клиничким индексом дисфункције (Di) по Хелкиму изражава се степен дисфункције. Клинички индекс дисфункције се израчунава сабирањем поена који су добијени током испитивања кинематике доње вилице (Mi), болних сензација при кретњама доње вилице (B), функција ТМЗ (C), палпационе осетљивости предела ТМ (D) и палпационе осетљивости мастикаторних мишића (E).

$Di = Mi + B + C + D + E$	0-25 поена
$Di0=0$	без клиничких знакова дисфункција
$Di1=1$	благи знаци дисфункција
$Di2=2$	умерени знаци дисфункција
$Di3=3$	изражени знаци дисфункција
$Di4=4$	јако изражени знаци дисфункција
$Di5=5$	најизраженији знаци дисфункција

РЕЗУЛТАТИ

Вредновањем анамнестичког индекса по Хелкиму (Ai) утврђено је да 61% студената у анамнези не наводи никакве симптоме CMD, односно није свесно постојања симптома или знакова CMD ($Ai=0$), да 31% испитаника уочава благе симптоме CMD ($Ai=1$), док 8% студента уочава изразите симптоме CMD ($Ai=5$) (Графикон 1).

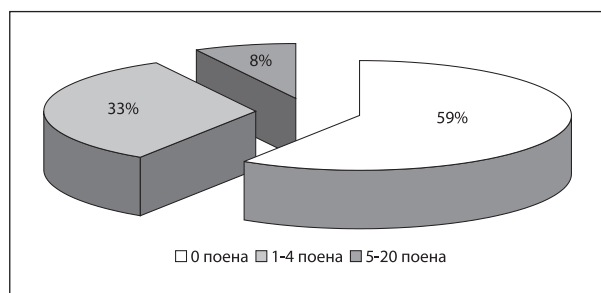


ГРАФИКОН 1. Дистрибуција студената према вредностима анамнестичког индекса дисфункције по Хелкиму (Ai).

GRAPH 1. Distribution of students according to Helkimo anamnestic dysfunction index (Ai).

Вредновањем индекса мобилности (Mi) по Хелкиму утврђено је да код 128 студената (59%) не постоји поремећена кинематика доње вилице ($Mi=0$), да код 71 испитаника (33%) постоји блага поремећена кинематика доње вилице ($Mi=1$), а да код 17 студената (8%) постоји изразито поремећена кинематика доње вилице ($Mi=5$) (Графикон 2).

Анализа функције ТМЗ по Хелкиму је показала да је код 152 студента (70,37%) поремећена функција



ГРАФИКОН 2. Дистрибуција студената према поремећајима у кинематици доње вилице сходно индексу мобилности по Хелкиму.
GRAPH 2. Distribution of students of mandibular movement disorders according to Helkimo mobility index.

ју ТМЗ, да 63 испитаника (29,17%) примећују звукове у једном или оба ТМЗ, а да код једног студента (0,46%) постоји блокада мандибуле при отварању уста (Табела 1).

Анализа болних сензација у пределу ТМЗ при кретањима мандибуле је показала да код 201 студента (93,6%) нема бола у ТМЗ при кретањима мандибуле, да се код 11 испитаника (5,9%) јавља бол у ТМЗ при једној кретању мандибуле, а да се код четири студента (1,85%) јавља бол при више кретања мандибуле (Табела 2).

Анализа палпационе осетљивости у пределу ТМЗ при кретањима мандибуле је показала да код 205 студената (94,91%) не постоји палпациона осетљивост у пределу ТМЗ при кретањима мандибуле, да се код девет испитаника (4,17%) јавља блага осетљивост при палпацији, а код само два студента (0,9%) утврђена је изразита осетљивост ТМЗ на бол при палпацији (Табела 3).

ТАБЕЛА 1. Дистрибуција студената према поремећајима у функцији ТМЗ.

TABLE 1. Distribution of students by TMJ function disorders.

Поремећена функција ТМЗ TM-joint disfunction	Број Number	%
неометане кретање у ТМЗ smooth movement with in TM-joint	152	70.37
звукви у једном зглобу или оба ТМТ зглоба TM-joint sounds in one or both joints	63	29.17
блокада мандибуле при отварању уста или хипермобилност у зглобу locking and/or luxation of the TM-joint	1	0.46
Укупно / Total	216	100

ТАБЕЛА 2. Дистрибуција студената према осетљивости ТМЗ на бол при кретањима мандибуле.

TABLE 2. Distribution of students by TMJ pain sensitivity during mandibular movements.

Бол при кретањима мандибуле Pain during mandibular movement	Број Number	%
нема бола no pain	201	93.6
бол при једној одређеној кретању pain during one movement	11	5.9
бол при више кретања pain during more movements	4	1.85
Укупно / Total	216	100

ТАБЕЛА 3. Дистрибуција студената према палпационој осетљивости ТМЗ.

TABLE 3. Distribution of students by TMJ palpation sensitivity.

Бол у ТМЗ при палпацији Pain in TMJ on palpation	Број Number	%
нема осетљивости при палпацији no tenderness to palpation	205	94.91
блага осетљивост tenderness to palpation	9	4.17
бол при палпацији pain to palpation	2	0.93
Укупно / Total	216	100

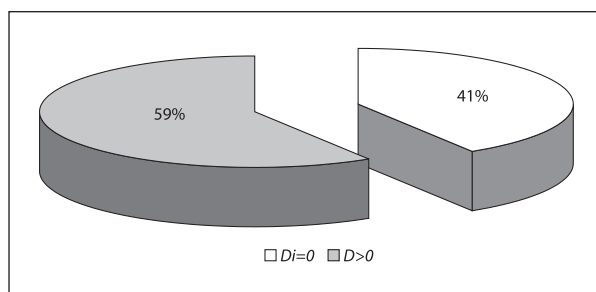
ТАБЕЛА 4. Дистрибуција студената према палпационој осетљивости масикаторног мишића.

TABLE 4. Distribution of students by masticatory muscle palpation sensitivity.

Бол масикаторних мишића при палпацији Pain on masticatory muscle palpation	Број Number	%
нема бола no pain	203	94
бол при палпацији pain to palpation	13	6
Укупно / Total	216	100

Анализа палпационе осетљивости масикаторних мишића показала је да код 203 студента (94%) не постоји палпациона осетљивост масикаторних мишића, а да је код 13 испитаника (6%) утврђена блага осетљивост масикаторних мишића при палпацији (Табела 4).

Вредновањем клиничког индекса дисфункције по Хелкиму (Di) утврђено је да краниомандибулне дисфункције постоје код 127 студената (59%), а да их код 89 испитаника (41%) нема (Графикон 3).

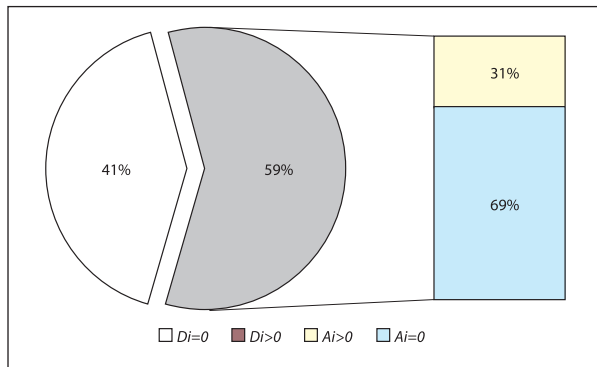


ГРАФИКОН 3. Распрострањеност CMD код студената према вредностима индекса дисфункције по Хелкиму (Di).

GRAPH 3. The prevalence of CMD in students according to Helkimo dysfunction index (Di).

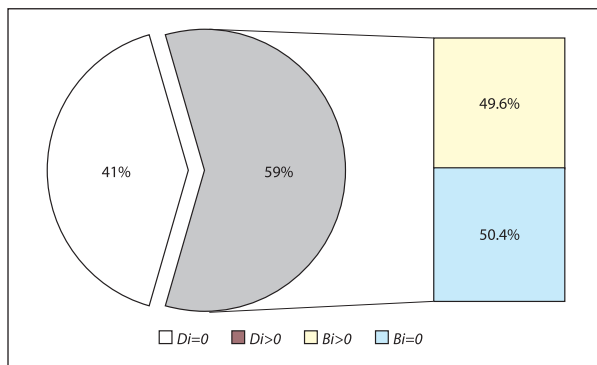
Вредновањем клиничког индекса дисфункције по Хелкиму (Di) на узорку од 216 студената утврђено је да се код 127 испитаника (59%) јављају знаци и симптоми CMD ($Di>0$). Анализа распрострањености појединих знакова, односно симптома CMD је показала да су поремећаји у кинематици доње вилице утврђени код 69% испитаника, док су код 31% испитаника кретање доње вилице биле нормалне (Графикон 4).

Поремећена функција ТМЗ (девијација при отварању уста већа од 2 mm, звукови из ТМЗ при кретањима мандибуле) утврђена је код 49,6% студената, док



ГРАФИКОН 4. Дистрибуција студената према вредностима индекса дисфункције по Хелкиму и дистрибуција поремећаја у кинематици доње вилице код студената са $Di>0$.

GRAPH 4. Distribution of students according to Helkimo dysfunction index values and disorders distribution of mandibular movements in students with $Di>0$.

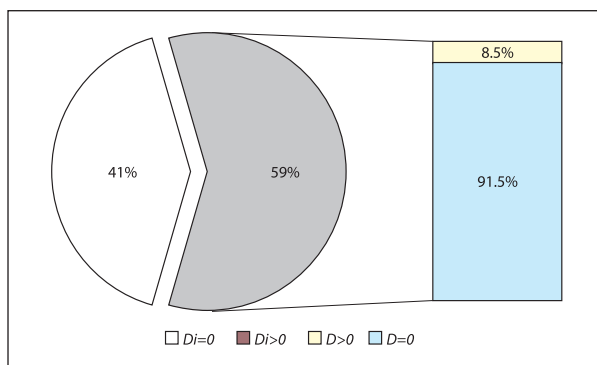


ГРАФИКОН 5. Дистрибуција студента према вредностима индекса дисфункције по Хелкиму и дистрибуција поремећаја у функцији ТМЗ код студената са $Di>0$.

GRAPH 5. Distribution of students according to Helkimo dysfunction index values and TMJ function disorders distribution in students with $Di>0$.

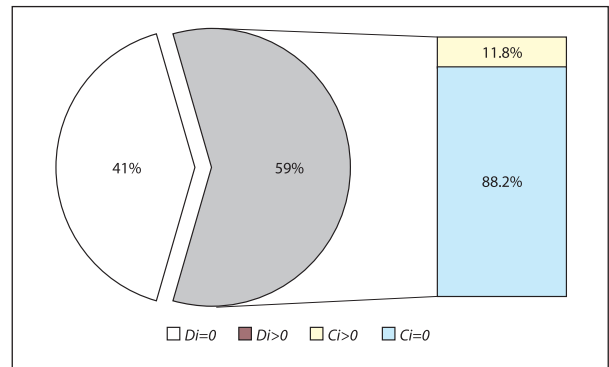
код 50,4% студената нису уочени звучни сигнали из ТМЗ, нити девијације приликом отварања уста (Графикон 5).

Бол при кретњама мандибуле утврђен је код 8,5% студената, док код 91,5% испитаника нису утврђене болне сензације при кретњама мандибуле (Графикон 6).



ГРАФИКОН 6. Дистрибуција студената према вредностима индекса дисфункције по Хелкиму и дистрибуција болних сензација при кретњама мандибуле код студената са $Di>0$.

GRAPH 6. Distribution of students according to Helkimo dysfunction index values and distribution of TMJ pain sensitivity during mandibular movements in students with $Di>0$.



ГРАФИКОН 7. Дистрибуција студената према вредностима индекса дисфункције по Хелкиму и дистрибуција палпационе осетљивости ТМЗ код студената са $Di>0$.

GRAPH 7. Distribution of students according to Helkimo dysfunction index values and distribution of TMJ palpation sensitivity in students with $Di>0$.

Палпациона осетљивост ТМЗ је утврђена код 11,8% студената, док код 88,2% испитаника овакве осетљивости није било (Графикон 7).

ДИСКУСИЈА

Бројне студије из епидемиологије у стручној литератури указују на значајну распрострањеност поремећаја функције орофацијалног система у популационим групама различитог узраста и пола. Током седамдесетих година прошлог века објављен је велики број студија из епидемиологије о распрострањености CMD у различитим деловима света које обрађују различите популационе узорке и различите категорије становништва. Доминирају студије из скандинавских земаља, што наводи на закључак или да је проблем CMD у овим земљама већи него у другим деловима света, или да је брига о болесницима са CMD много боља, односно да се овим проблемима поклања више пажње [9].

Распрострањеност најзначајнијих симптома CMD у студијама из епидемиологије је од 12 до 59%, док је распрострањеност знакова ових поремећаја од 50 до 93% [9-12]. Швеђанин Молин (*Mohlin*) и сарадници [11] у студији из 1976. године спроведеној на адолесцентима у Шведској, међутим, налазе знакове CMD само код 2,8% испитаника. Ово се може објаснити другачијим вредновањем знакова, односно симптома CMD у овом истраживању или младошћу, односно добрим стањем оклузије код испитаника ове групе.

Осамдесетих година прошлог века објављено је неколико студија из епидемиологије о распрострањености CMD код адолесцената и младих особа [11, 13-15]. Резултати ових студија указују на то да су симптоми, а још чешће знаци, дисфункција веома присутни у овим популационим групама. Лонгитудиналне студије указују на учесталију појаву знакова и симптома CMD с годинама старости, од раног периода адолесценције до средњих година. Симптоми CMD који се вреднују у овим студијама – осим бола при кретњама мандибуле, осећаја укочености мишића, замора, осетљивости мастигаторних мишића и ТМ зглобова на бол при кретњама мандибуле или

при палпацији – често укључују бол који потиче од зуба, бол из грла, тешкоће приликом гутања, разне облике главобоља и болне сензације у пределу врата и раменог појаса, који се срећу и код особа без знакова и симптома *CMD*. Најчешћи симптоми који се наводе у овим студијама су укоченост вилица (4-21%), замор мишића (7-30%), главобоља (7-30%) и звукови из ТМЗ при кретњама мандибуле (9-44%) [10].

На основу студија из епидемиологије које поред анамнестичких наводе и податке добијене клиничким прегледом испитаника могуће је донети закључке о распрострањености објективних знакова дисфункције. Најчешћи знаци, према овим студијама, јесу палпациона осетљивост мишића и ТМЗ, звучни сигнали из ТМЗ при кретњама мандибуле, редуквана кинематика доње вилице и бол при кретњама доње вилице. Палпациона осетљивост мишића се јавља код 33,64% младих испитаника [15, 16], палпациона осетљивост ТМЗ код 2-3% испитаника [16, 17], звучни сигнали при отварању и затварању уста код 5-22% испитаника [15-18], а отварање уста мање од 40 *mm* код 1-2% испитаника [19].

Истраживања у овој област код нас су још на почетку. Године 2000. започета је обимна студија из епидемиологије о распрострањености *CMD* међу популацијом наше земље коју финансира Министарство за науку и технологију Републике Србије. Ово је прва студија која се бави епидемиологијом *CMD* на нашем подручју. Она је обухватила 2.000 испитаника мушког и женског пола различитог узраста из различитих региона Србије. Подаци за ову студију су прикупљани помоћу посебног упитника који чине подаци добијени анамнезом, подаци добијени клиничким прегледом орофацијалног комплекса и анализа функције оклузије код сваког испитаника. Резултати су вредновани помоћу анамнестичког индекса (*Ai*) и клиничког индекса дисфункције (*Di*) по Хелкиму, који чине саставни део упитника [8].

Вредновањем клиничког индекса дисфункције по Хелкиму (*Di*) на узорку од 216 студената утврђено је да код 59% испитаника постоји неки знак, односно симптом *CMD*, док код 41% студената знакова и симптома ових обољења нема. Резултати, дакле, указују на значајно присуство ових обољења код испитаника узраста од 18 до 25 година у нашој популацији, што намеће потребу за оснивањем посебних центара у стоматолошким здравственим установама и организованим пријемом и лечењем болесника са *CMD*.

Иако се резултати студија из епидемиологије, због различитих методологија, тешко могу поредити, може се рећи да су резултати добијени у овој студији у складу с резултатима истраживања Отујемеа (*Otuete*) и сарадника [20] спроведеног на испитаницима узраста од 17 до 35 година у Нигерији (62,3%), Контија (*Conti*) и сарадника [21], спроведеног на студентима у Бразилу (41,26%), Шијауа (*Shiau*) и сарадника [22], који наводе да се код 42,9% студената из Тајвана јавља бар један знак или симптом *CMD*, затим с резултатима истраживања Хилтунена (*Hiltunen*) и сарадника [23] спроведеног на популацији одраслих особа у Хелсинкију (52%), Локера (*Locker*) и Шејда (*Shade*) [24], који налазе да се код 48,8% грађана Торонта узраста од 18 година јавља је-

дан знак (симптом) или више знакова и симптома *CMD* итд. [9, 10, 14, 16]. Знатно мањи проценат заступљености знакова и симптома *CMD* утврдили су Михаловиц (*Michalowicz*) и сарадници [25] (21%) и Молин и сарадници [26] (12% испитаника са симптомима и 28% испитаника са знацима *CMD*), што се може објаснити различитим начинима формирања узорака испитаника, различитим вредновањем знакова, односно симптома *CMD*, али и специфичности ма популационих група у погледу стања оклузије и емоционалног статуса.

Резултати нашег истраживања показују да је поремећена кинематика доње вилице (отварање уста мање од 40 *mm*, ограничена протрузија и латеротрузија) најзаступљенији знак *CMD* код студената. Од 127 испитаника (59%) са позитивним индексом дисфункције по Хелкиму ($Di > 0$), код 88 студената (69%) су уочени знаци поремећене кинематике доње вилице. Ови резултати се знатно разликују од резултата истраживања Егермарк-Ериксона (*Egermark-Eriksson*) и сарадника [19], који наводе да је код само 1-2% испитаника узраста од седам до 15 година отварање уста мање од 40 *mm*.

Поремећена функција ТМЗ (девијација при отварању уста већа од 2 *mm* и звукови из ТМЗ при кретњама мандибуле) је у нашем истраживању утврђена код 49,60% студената. Овај налаз се углавном слаже с резултатима већине студија из епидемиологије који су вредновали овај знак. Молин и сарадници [27] су у свом истраживању уочили звукове из ТМЗ при кретњама мандибуле код 14% испитаника узраста од 18 до 25 година, а Рао (*Rao*) и Рао (*Rao*) [28] код 10-39% испитаника од 16 до 56 година. Знаци поремећене функције ТМЗ (звучни сигнали и девијације), према резултатима студија из епидемиологије, увећавају се с годинама. Стога је заступљеност ових знакова много чешћа код старијих особа, посебно код безубих и особа с екстремном крезубошћу [29]. Нешто је већи проценат ових знакова у студијама из епидемиологије које наводе резултате испитивања различитих старосних група.

Палпациона осетљивост ТМЗ (једнострана или обострана) утврђена је код 11,8% наших испитаника студената код којих је *Di* био већи од нуле. Велики број студија из епидемиологије указује на већу заступљеност ових знакова код испитаника са *CMD*. Подаци који се у њима наводе се веома разликују – од 1 до 48% у одређеним популационим групама [28, 29]. Релативно мала осетљивост ТМЗ при палпацији код студената може се објаснити чињеницом да су у питању млади испитаници (узраста 18-25 година) с релативно очуваним функцијама ТМЗ, код којих нису уочене повреде у пределу зглобова, као ни било какво запаљењско или дегенеративно обољење.

Бол при кретњама мандибуле утврђен је код веома малог броја наших испитаника (8,5%), што значи да релативно мали број младих особа (студената) у нашој популацији има озбиљне симптоме *CMD*. Ово објашњава чињеницу да се мали број ових особа јавља стоматологу, односно захтева лечење зуба. Ови налази су углавном у сагласности са налазима студија других аутора [17, 29-31] које су вршене на младим испитаницима.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања ове студије указују на знатну распрострањеност *CMD* међу студентима. Утврђено је да се код 59% студената јавља неки знак или симптом *CMD*.

Анализом појединих знакова и симптома међу студентима са позитивним индексом дисфункције по Хелкиму утврђено је да су најзаступљенији знаци *CMD* поремећена кинематика доње вилице (69% испитаника), девијација (дефлексија) при отварању уста и звукови у ТМЗ при кретањима мандибуле (49,60% испитаника). Симптоми *CMD* – бол при кретањима мандибуле, палпациона осетљивост ТМЗ и палпациона осетљивост мастикаторних мишића – присутни су код малог броја студената (8,6-11,8%). Чињеница да се бол као основни симптом ових поремећаја јавља код само 8,5% испитаника указује на то да је у питању блажи или почетни поремећај функције орофацијалног комплекса, што значи да би израда конкретних програма превенције помогла и олакшала лечење болесника са *CMD*.

ЛИТЕРАТУРА

- Gray RJM, Davis SJ, Quoye AA. Temporomandibular disorders. A clinical approach. London: British Dental Association; 1995.
- Helkimo M. Epidemiological survey of dysfunction the masticatory system II. In: Zarb GA, Carlson GE, editors. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. Copenhagen: Munksaard; 1976. p.175-92.
- McNeill C, editor. American Academy of Craniomandibular Disorders. Chicago: Quintessence Publ. Co. Inc; 1990. p.115-8.
- Schiffman E, Friction JR, Haley D, Shapiro BL. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. J Am Dent Assoc 1990; 27:251-6.
- Hanson T, Nilner M. A study of the occurrence of diseases of the temporomandibular joint, masticatory musculature and related structures. J Oral Rehabil 1975; 2:313-25.
- Szentpetery A. Clinical utility of mandibular movements ranges. J Orofac Pain 1993; 7:163-76.
- Sinobad D. Osnovi gnatologije. Beograd: BMG; 2001. p.299-309.
- Helkimo M. Study on function and dysfunction of masticatory system II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. Swed Dent J 1974; 67:101-21.
- Nilner M. Epidemiologic studies in TMJ. In: McNeill C, editor. Current controversies in temporomandibular disorders. Chicago, London: Quistenssens Publ Co. Inc; 1992. p.21-6.
- Carlsson GE. Epidemiological studies of signs and symptoms of temporomandibular joint pain-dysfunction. A literature review. APS. Bull 1984; 7:12-18.
- Mohlin C, Carlson GE, Frilim B, Hedegord B. Frequency of symptoms of mandibular dysfunction in young Swedish men. J Oral Rehabil 1976; 3:9-18.
- Dworkin SF, Hyggens KH, LeResche L, Von KM. Epidemiology and symptoms in temporomandibular disorders in clinical signs in cases and controls. J Am Dent Assoc 1990; 120:273-81.
- Majersio C, Carlsson GE. Long term research of temporomandibular joint pain dysfunction. J Prosthet Dent 1983; 49:809-15.
- Magnusson T, Egermark-Erikson I, Carlsson GE. Five year longitudinal study of signs and symptoms of mandibular dysfunction in adolescents. J Craniomandibular Pract 1986; 4:339-44.
- Wanman A. Craniomandibular disorders in adolescents. A longitudinal study. An urban Swedish population thesis. Umea, Sweden: University of Umea; 1987.
- Grosfeld O. Musculoskeletal disorders of the stomatognathic system in school children examination according to clinical criteria. J Oral Rehab 1977; 4:193-200.
- Wanman A. Mandibular dysfunction in adolescents. I. Prevalence of symptoms. Acta Odontol Scand 1986; 44:47-54.
- Ogura T, Monimushi T, Ohno H, Hatada K. An epidemiological study of TMJ dysfunction syndrome in adolescents. J Pedont 1985; 10:22-35.
- Egermark-Eriksson I, Carlsson GE, Ingervall B. Prevalence of mandibular dysfunction and orofacial parafunction in 7-11 year old Swedish children. Eur J Orthod 1981; 163-72.
- Otuyeme OD, Owotade FJ, Ugboke VI, Ndukwue KC, Olusile OA. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in young Nigerian adults. J Orthod 2000; 27:1-5.
- Conti PC, Ferreira PM, Pegoraro LF, Conti JV, Salvador MC. A cross-sectional study of prevalence and etiology of signs and symptoms of temporomandibular disorders in high school and university students. J Orofac Pain 1996; 10:254-62.
- Shiau YY, Kwan HV, Chang C. Prevalence of temporomandibular disorders in university students a third year report of epidemiological study in Taiwan. Chun Hau Ya Husuen Tsai/Ch 1989; 8:106-16.
- Hiltunen K, Schmid T, Kaunisaho K, Nevalainen J, Narhi T, Ainaamo A. Prevalence of signs of temporomandibular disorders among elderly inhabitants of Helsinki, Finland. Acta Odontol Scand 1995; 53:20-3.
- Locker D, Slade G. Association of symptoms and signs of TM disorders in adult population. Com Dent Oral Epidem 1989; 17: 150-3.
- Michalowicz B, Pihlstrom BL, Hodges JS, Bouchard TJ. No heritability of temporomandibular joint signs and symptoms. J Dent Res 2000; 79:1573-8.
- Mohlin B, Pilley JR, Shaw WC. A survey of craniomandibular disorders in 1000 12-year-olds. Study design and baseline data in a follow-up study. Eur J Orthod 1991; 13:111-23.
- Bell WE. Clinical management of temporomandibular disorders. Chicago: Years Book Medical Publishers; 1982.
- Rao MB, Rao CB. Incidence of temporomandibular joint pain dysfunction syndrome in rural population. Int J Oral Surg 1981; 10:261-5.
- McCortby JA, Krueran YL. Craniomandibular dysfunction among an adult Canadian population. Gerodontology 1987; 3:155-60.
- Solberg WK, Houston JB. Prevalence of mandibular dysfunction in young adults. J Am Dent Assoc 1979; 98:25-34.
- Nilner M. Prevalence of functional disturbances and diseases of the stomatognathic system in 15-18 year-old. Swed Dent J 1981; 5:189-97.

PREVALENCE OF CRANIOMANDIBULAR DYSFUNCTION SIGNS AND SYMPTOMS IN STUDENTS OF THE SCHOOL OF STOMATOLOGY IN BELGRADE

Slobodan DODIĆ

Clinic for Prosthetic Dentistry, University School of Stomatology, Belgrade

ABSTRACT

Numerous epidemiological studies suggest that CMD problem is rather present in most countries all over the world, particularly in the Scandinavian and East European countries. There have not still been epidemiological studies on incidence of CMD in our surroundings, either organized or academic treatment programs of these diseases. The results of this study showed that most common CMD signs and symptoms were: impaired mandibular movements, deviation (deflection) in opening and closing the jaws, and TMJ sounds during mandible movements. Pain as a primary symptom was seen only in 5.2% of the analyzed subjects. Such fact indicates that this an-

alyzed population group manifested the initial stage signs and symptoms of CMD. Recording of signs and symptoms mentioned above in young subjects should lead the therapist to perform more detailed analysis and apply adequate therapy modalities.

Key words: craniomandibular disorders, signs, symptoms

Slobodan DODIĆ
Klinika za stomatološku protetiku
Stomatološki fakultet
Rankeova 4/II, 11000 Beograd
Tel: 011 2433-433 / lokal 155

КОМПЛИКАЦИЈЕ ХИРУРГИЈЕ КОХЛЕАРНЕ ИМПЛАНТАЦИЈЕ

Раде КОСАНОВИЋ, Зоран ИВАНКОВИЋ, Сандра СТОЈАНОВИЋ

Клиника за оториноларингологију, Клиничко-болнички центар „Звездара“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Кохлеарни имплант је у последњим деценијама доживео своју пуну афирмацију у лечењу тешких оштећења слуха. Развита модерне технологије је омогућио неслушене могућности техничких квалитета самог апарата и развој употребних кодирајућих стратегија, што је довело до изванредног напретка у рехабилитацији болесника. Иако је кохлеарна имплантација данас широм света постала рутинска операција која је променила живот хиљадама тешкоглувих старијих особа и деце, она носи и могућности појаве одређених компликација. Ове компликације, иако ретке, понекад могу бити веома тешке, а могу да доведу и до смртог исхода. Уколико кохлеарну имплантацију изводи искусни и обучен тим стручњака, могућност настанка компликација се своди на минимум и, свакако, не може бити аргумент против кохлеарне имплантације, као метода лечења особа са тешким оштећењима слуха.

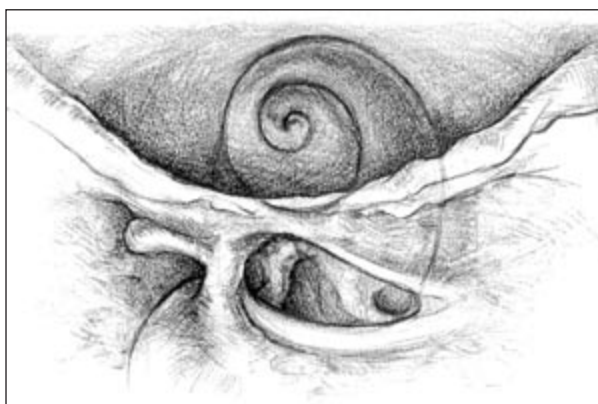
Кључне речи: кохлеарна имплантација, хируршке компликације

УВОД

Употреба електрицитета у медицини је одавно позната. Најчешћа поља у медицини где је електрична стимулација у употреби су обољења нервног система, срца и мишића.

Први експерименти са стимулацијом слушног живца електричном струјом датирају још од 1800. године [1]. Хаус (House) [2] 1976. године примењује електричну стимулацију преко електрода уведених у *scala tympani*. Тада је читавом систему додат и говорни процесор, те је тако настао први комерцијални 3М моноелектродни имплант. Вишеканални импланти су уведени 1984. године и потпуно су потиснули једноканалне системе због много бољих перформанси. Електроде и говорни процесори су током година „еволуирали“, тако да данас пружају могућност изванредно високих нивоа перформанси.

Хирургија кохлеарне имплантације се најчешће изводи коришћењем трансмастоидног приступа кроз *recessus facialis* округлом прозору и *scala tympani*. Овакав приступ се користи код свих имплантација кохлеарног система за имплантацију. Приступ може бити и трансмеатусни (Слика 1).



СЛИКА 1. Приказ приступа округлом прозору кроз отворени *recessus facialis*.

FIGURE 1. The round window is approached through the exposed *recessus facialis*.

Постоји неколико начина формирања режњева за приступ мастоиду. Сви они у основи имају идеју да се обезбеде довољно широки приступ операционом пољу и адекватна васкуларизација аурикуле и периаурикулног меког ткива. Овакав режањ мора да прекрива имплант, практично, неограничено.

Током хируршког захвата се планира позиција коришћењем модли импланта и заушних процесора. Режањ се одиже и приказују се оријентире мастоидног кортекса: *spina Henlei*, *linea temporalis*, врх мастоида и најмање 3 *cm* кости изнад и иза мастоидног наставка.

Начини се обична мастоидектомија. Истањује се задњи зид спољашњег слушног ходника и приказују се латерални полукружни каналић, фоса инкудус и хордо-фацијални угао, у циљу што боље визуелизације фацијалног рецесуса. Фацијални рецесус се отвара приказујући инкудостапедијумски зглоб и кохлеарне прозоре. Хорда тимпани се најчешће може сачувати. Након начињене кохлеостомије уводи се електрода. Кохлеостома се обезбеђује најчешће делићем мишићног ткива, а остали део импланта се фиксира нересорпционим шавовима.

МЕТОД РАДА

Током 2002. и 2003. године на Клиници за оториноларингологију Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду урађене су четири кохлеарне имплантације. Две операције су урађене код деце узраста од пет година, а две код болесника старих 24, односно 29 година. Код три болесника је постављен апарат *Nucleus 24M*, а код једног *Nucleus 24 Contur*. Сви болесници су оперисани трансмастоидним приступом кроз фацијални рецесус.

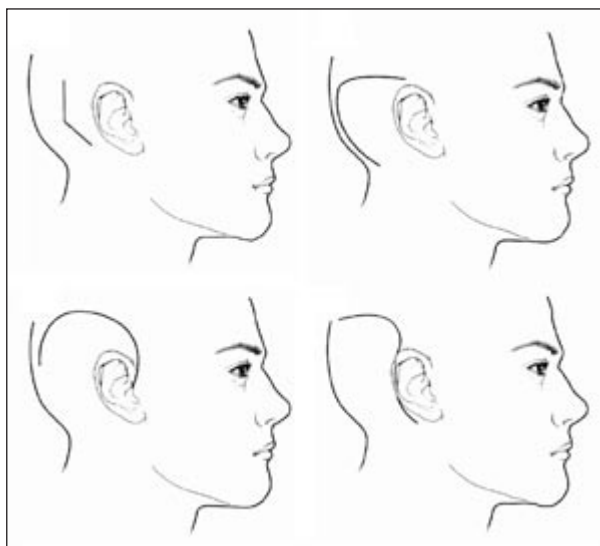
РЕЗУЛТАТИ

Ни код једног болесника (два детета и две одрасле особе) није дошло до било каквих интраоперационих или постоперационих компликација.

ДИСКУСИЈА

Коен (Cohen) [3] је класификовао компликације кохлеарне имплантације на тешке (уколико захтевају поновне операције и смештање болесника у болницу ради лечења и корекције) и на лаке (уколико се компликације повуку уз кратко лечење или без њега).

Велики број студија показује да су компликације најчешће повезане са формирањем ретроаурикулног режња. Проблеми могу бити мале дехисценције и инфекције, али и велики губици ткива која су захтевала уклањање импланта. Веб (Webb) и сарадници [4] у својој великој студији из 1991. године спроведеној на болесницима из Хановера и Мелбурна описују ову врсту компликације као најчешћу. Уклањање импланта је било потребно код свега 0,8% болесника (Слика 2).



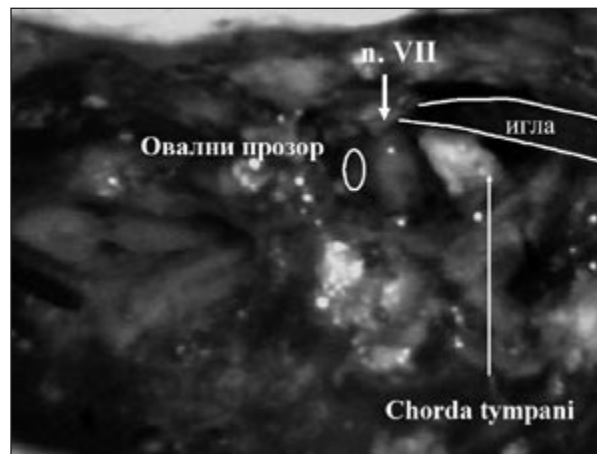
СЛИКА 2. Различити типови инцизија и формирања флапова код кохлеарне имплантације.

FIGURE 2. Various types of incisions and flap designs for cochlear implantation.

Флап у облику латиничног слова С са базом напред обезбеђује потпуно покривање унутрашњег дела апарата. Недостатак је у томе што се може јавити едем режња услед отежане венске дренаже под силом земљине теже. Инвертирани резови у облику латиничних слова U и J имају предност због добре артеријске исхрањености режња. Код ових режњева је важно формирати предњи мускулофацијални режањ, који обезбеђује сигурно покривање електроде.

Свакако да је повреда фацијалног живца једна од најтежих компликација кохлеарне имплантације. Ризик се повећава када су у питању болесници са конгениталним аномалијама кохлеје. Ова компликација се ретко помиње у литератури, али најчешће као блага пролазна слабост фацијалног живца [4, 5]. Хаус и Луксфорд (Luxford) [6] описују осам случајева парализа или пареза фацијалног живца након кохлеарне имплантације. До 1998. године било је 43% пријављених случајева парезе и парализе фацијалног живца код одраслих и 0,39% код деце [7]. Најчешћи разлог повреде живца било је загревање услед рада боре-ра преко фацијалног живца у фацијалном рецесусу.

Стога аутори истичу велику важност сталне иригације операционог поља током рада, очување танке костне плочице преко фацијалног живца и трепанацију што је могуће даље од фацијалног живца. Тешку повреду фацијалног живца ови аутори описују управо код детета с малформацијом кохлеје и малпозицијом фацијалног живца (Слика 3). Понекад, да би се остварио адекватан приступ кохлеји, неопходно је „жртвовати” хорду тимпани, што може изазвати поремећај укуса, али је он најчешће пролазне природе.



СЛИКА 3. Аберантни ток фацијалног живца кроз бубну дупљу.
FIGURE 3. Aberrant flow of facial nerve through the cavum tympani.

Отицање перилимфе може отежати постављање електроде. Ова компликација је чешћа код конгениталних аномалија, посебно код Мондинијеве дисплазије. Све ово повећава ризик од менингитиса, тако да кохлеостома мора бити добро затворена.

Компликације у смислу лоше постављене електроде у хелије хипотимпанона, компресија или увртање електроде могу довести до оштећења електроде. Према подацима из литературе, ове компликације се јављају код 0,23-1,63% болесника [8], што може захтевати поновну операцију. Код деце се овај проблем јавља чешће, као и код мање искусних хирурга. Зато технику операције треба прво научити на одраслим болесницима.

Компликације које су потенцијално опасне по живот су врло ретке. Коен и Хофман (Hoffman) [5], као и Деспит (Daspit) [9] 1991. године објављују свега два пријављена случаја менингитиса код одраслих болесника након кохлеарне имплантације. До 2002. године су FDA (Food and Drug Administration) пријављена 52 случаја менингитиса [10] и скоро увек се јављао код мале деце. Менингитису није увек претходио акутни отитис. Време појаве менингитиса је било различито: од неколико дана до неколико година после имплантације. Повезаност хируршке интервенције и менингитиса до сада није са сигурношћу потврђена ни у једној студији о овом проблему. Неколико хируршких чинилаца повећава ризик за настапак менингитиса. Најважнији фактор ризика за настапак менингитиса је то што се постављањем електроде у кохлеју директно ствара комуникациона веза унутрашњег ува са средњим увом. Уколико дође до акутног отитиса, инфекција се може проширити

на околне органе. Оно што треба имати у виду јесте чињеница да је инциденција за настанак спонтаног менингитиса већа код особа с тешком глувоћом него код контролне популације, будући да неки од ових испитаника имају аномалије кохлеје које предупредују настанак менингитиса [10]. Груби прорачуни у Сједињеним Америчким Државама показују да је од 5.000 деце узраста до пет година код којих је урађена кохлеарна имплантација, 300-400 деце имало менингитис пре имплантације, а 17 после имплантације. Изгледа да је најчешћи узрок појаве менингитиса код болесника био инструмент за постављање електроде једног од произвођача, те је апарат повучен из употребе. Саветује се такође вакцинација ових болесника против бактерија *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, које су најчешћи изазивачи менингитиса, поготово болесника с увећаним вестибулним акведуктом, Мондинијевом дисплазијом и измењеним имунитетом.

Неки болесници се жале на тинитус после имплантације. Мада Келсал (*Kelsall*) [11] тврди да се код старијих болесника (60-80 година) не јавља повећани ризик од настанка компликација, они су ипак склонији да имају проблема с равнотежом него што су то млади болесници [12]. Око 70% особа с тешким оштећењем слуха показује редуковану вестибуларну функцију, што се потврђује тестовима вестибулоокуларног рефлекса [13]. Кохлеарном имплантацијом се код ова са већ смањеном вестибуларном функцијом она може умањити за још 50%, што може довести до вртоглавице (вертига) и нестабилности после имплантације. Према искуству неких аутора [14], болесници најчешће током прве недеље после операције осећају нестабилност. Права перзистентна вртоглавица током постоперационог периода је врло ретка. Продужени периоди нестабилности су такође врло ретки, али када постоје могу се сузбити бројним вежбама које побуђују централне компензаторне механизме.

Кохлеарна имплантација код мале деце захтева познавање анатомије темпоралне кости и утицај раста и развоја лобање на имплантирани апарат. Досадашња искуства с имплантацијом код мале деце из различитих центара показала су одличне резултате [15-17].

Иако је познато да се раст темпоралне кости наставља кроз адолесценцију, анатомски, фацијални рецесус је потпуно развијен на рођењу [18, 19]. Најважније промене се, свакако, дешавају на мастоидној кости. Први период брзог раста мастоидне кости почиње самим рођењем а наставља се кроз рано детињство. Други период брзог раста се јавља у пубертету. Сматра се да у периоду од прве године до доба адолесценције мастоидна кост код жена у просеку може да порасте за 2,6 cm у дужину, 1,7 cm у ширину и 0,8 cm у дубину. Стога се препоручује да се 2,5 cm електроде обезбеди како би се прилагодило расту и развоју лобање и избегло одбацавање електроде [19]. С друге стране, експериментална испитивања на младим приматима су показала да кохлеарна имплантација нема утицаја на раст и развој лобање [20].

Сама инцизија код деце слична је као и код одраслих особа. Ипак, треба имати у виду да је код мале

деце, због непотпуне развијености врха мастоидне кости, као и недостатка субкутаног ткива, главно стабло фацијалног живца плитко постављено и лако се може повредити приликом некоректне инцизије. Код мале деце је, због танке коже и меких субкутаних ткива, изузетно важно подићи флап заједно са кожом и тиме га заштитити од некрозе услед притиска магнета [21]. Такође, код мале деце кост лобање је тања, тако да се обично уклања до дуре, те се фиксациони шавови постављају између дуре и кости.

Потенцијални фактори ризика за настанак компликација током кохлеарне имплантације код мале деце су: мала лобања, неразвијеност мастоидне кости, могућност померања, па и одбацавања електроде услед раста лобање и могућност развоја акутног отитиса [5]. У једној студији америчких аутора се помиње да су се код 309 деце из САД код којих је 1991. године апарат „Нуклеус“ имплантирало 25 хирурга компликације јавиле код 7% болесника. Инциденција за настанак акутног отитиса је била мања након имплантације. Мијамото (*Miyamoto*) и сарадници [22] у својој студији из 1996. године описују само две компликације код 100 оперисане деце – пролазну парезу фацијалног живца и ликворну фистулу код детета с тешком дисплазијом кохлеје. Акутни отитис се у овој групи болесника јавио код већег броја деце, а двоје је чак имало и мастоидитис. Ни код једног детета се нису развили последични менингитис или било какве секвеле које би захтевале одстрањење импланта [22]. Неки аутори као најозбиљнију компликацију сматрају квар апарата код петоро оперисане деце (9%) [23, 24]. Сматра се да повећани ризик од квара импланта код деце постоји и због повећане могућности удarca у ресивер-стимулатор услед хиперактивности деце (Слика 4). Из истих разлога веза између ресивер-стимулатора и електроде је осетљива на увртање и цепање уколико није добро осигурана. Стога је изузетно важно да се имплант добро постави у припремљено костно лежиште и да се добро фиксира нересорбилним шавовима. Технички напредак у изради импланта је такође умногоме смањено ризик од оваквих врста компликација.



СЛИКА 4. Повреда главе у региону кохлеарног импланта две недеље после операције, услед пада приликом игре, са последичном дехисценцијом ране и одбацавањем импланта.

FIGURE 4. Head injury in the region of cochlear implantation two weeks after the operation, due to the fall during playing, followed by wound dehiscence and implant rejection.

ЗАКЉУЧАК

Кохлеарна имплантација је данас рутинска операција у свим развијеним земљама. Код особа с тешким оштећењем слуха код којих конвенционални апарати не дају ефекат кохлеарна имплантација представља једину могућност да се овим особама омогући да поново чују и да се тако укључе у нормалан живот. Као и сваки хируршки поступак, тако и кохлеарна имплантација може бити праћена компликацијама. Компликације које су опасне по живот су врло ретке и пажљивим радом се могу избећи, али свакако не могу бити контрааргумент за спровођење ове врсте хируршке интервенције.

ЛИТЕРАТУРА

- Volta A. Historical records documenting the first galvanic battery. "The Volta Column". Circa 1800. Asimov's Biographical Encyclopedia of Science and Technology. Garden City, New York: Doubleday & Company; 1982.
- House WF. Cochlear implants: beginnings (1957-1961). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85(Suppl 27):3-6.
- Cohen NL, Hoffman RA. Complications of cochlear implant surgery. In: Eisele D, editor. *Complications in head and neck surgery*. St Louis: CV Mosby; 1993. p.722-9.
- Webb RL, Lenhardt E, Clark GM, Laszig R, Pyman BC, Franz BK. Surgical complications with the cochlear multichannel intracochlear implant: experience at Hannover and Melbourne. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:131-6.
- Cohen NL, Hoffman RA. Complications of cochlear implant surgery in adults and children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:708-11.
- House JR, Luxford WM. Facial nerve injury in cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109:1078-82.
- Roland JT. Complications of cochlear implant surgery. In: Waltymann S, Cohen N, editors. *Cochlear implants*. New York: Thieme; 2000. p.171-5.
- Clark G. Cochlear implants. *Fundamentals & Applications*. New York-Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2003. p.623.
- Daspi CP. Meningitis as result of cochlear implantation: case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105:115.
- O'Donoghue G, Balkany T, Cohen N, Lenarz T, Lustig L, Niparko J. Meningitis and cochlear implantation. *Otology & Neurology* 2002; 23:823-4.
- Kelsall DC, Shalloo JK, Burnelli T. Cochlear implantation in elderly. *Am J Otol* 1995; 16:609-15.
- Brey RH, Facer GW, Trine MB, Lynn SG, Paterson AM, Suman VJ. Vestibular effects associated with implantation of a multiple channel cochlear prosthesis. *Am J Otol* 1995; 16:424-30.
- Huygen PL, Van den Broek P, Spies TH, Mens LH, Admiraal RJ. Does intracochlear implantation jeopardize vestibular function? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:609-14.
- Dobie R, Jenkins H, Cohen N. Surgical results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104(Suppl 165):6-8.
- Gantz BJ, Tyler RS, Tye-Murray N, Fryalf-Bertschy H. Long-term results of multichannel cochlear implants in congenitally deaf children. In: Hochmair-Desoyer IJ, Hochmair ES, editors. *Advances in cochlear implants*. Vienna: International Interscience Seminars; 1993. p.528-33.
- Lenarz T, Battmer R, Bertram B. Cochlear implantation in children under the age of two. In: *Abstracts of the 5th International Conference on Cochlear Implants*. New York: NYU Post-Graduate Medical school; 1997. p.45.
- Waltzman SB, Cohen NL. Cochlear implantation in children younger than 2 years old. *Am J Otol* 1998; 19:158-62.
- Bielamowicz SA, Coker W, Jenkins HA, Igarashi M. Surgical dimensions of the facial recess in adults and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:534-7.
- Eby TL, Nadol JB. Postnatal growth of the human temporal bone: implications for cochlear implants in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 95:356-82.
- Burton MJ, Shepherd RK, Xu SA, Frany BK-HG, Clark GM. Cochlear implantation in young children: histological studies on head growth, leadwire, design, electrode fixation in the monkey model. *Laryngology* 1994; 120:1307-14.
- Wang RC, Parisier SC, Weiss MH, Chute PM, Hellman SA, Sauris E. Cochlear implant flap complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:791-5.
- Miyamoto RT, Young M, Myres WA, Kessler K, Wolfert K, Kirk KI. Complications of pediatric cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996; 253:1-4.
- Luetje CM, Jackson K. Cochlear implants in children: what constitutes a complication. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:243-7.
- Parisier SC, Chute PM, Popp AL. Cochlear implant mechanical failures. *Am J Otol* 1996; 17:730-4.

COMPLICATIONS OF COCHLEAR IMPLANT SURGERY

Rade KOSANOVIĆ, Zoran IVANKOVIĆ, Sandra STOJANOVIĆ

ENT Clinic, Zvezdara Clinical and Hospital Centre, Belgrade

ABSTRACT

During the last several decades, cochlear implant has been fully recognized in treatment of severe hearing loss. Development of modern technology enabled inconceivable possibilities of technical qualities of the device as well as development of usable coding strategies, which led to extraordinary results in patient rehabilitation. Although cochlear implantation has become one of the routine operative procedures throughout the world nowadays, it gives rise to certain complications. These complications, though rare, can sometimes be very serious, even with fatal outcome. If cochlear implantation is performed by experienced and well-educated team of experts,

the possibility of complications is minimal and is certainly not the argument against cochlear implantation as a method of treatment of severe hearing impairments.

Key words: cochlear implantation, complications

Rade KOSANOVIĆ
Klinika za otorinolaringologiju
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“
Rifata Burdževića 31, 11000 Beograd
Tel: 011 422 362
E-mail: rade_kosanovic@hotmail.com

УДАЉЕНИ РЕЗУЛТАТИ ЕЛЕКТИВНИХ И УРГЕНТНИХ ОПЕРАЦИЈА АНЕУРИЗМЕ АБДОМЕНСКЕ АОРТЕ

Илија Б. КУЗМАНОВИЋ, Лазар Б. ДАВИДОВИЋ, Душан М. КОСТИЋ,
Живан Л. МАКСИМОВИЋ, Илијас С. ЧИНАРА, Слободан Д. ЦВЕТКОВИЋ,
Драган М. МАРКОВИЋ, Мирослав М. МАРКОВИЋ, Невена КРСТИЋ, Игор Б. КОНЧАР

Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Постоје више него оправдани медицински и економски разлози да се анеуризма абдоменске аорте лечи елективно. Данас је смртност у првих 30 дана после елективних операција мања од 3%, док је у случају болесника који су хитно оперисани због руптуре аорте и даље значајна – од 25 до 70%. Материјални трошкови елективног хирушког лечења статистички су значајно нижи него код хитних операција због руптуре. Хирушко лечење анеуризми абдоменске аорте је праћено бројним компликацијама које битно утичу на морталитет и морбидитет оперисаних болесника. Зато се у случају елективне операције мора проценити и упоредити ризик операције у односу на ризик без хирушког лечења. Циљ овог рада је био да се упореди удаљено преживљавање болесника код којих је анеуризма абдоменске аорте оперисана елективно и болесника који су, због руптуре, оперисани хитно, односно да се испита који фактори на то утичу. Истраживање је спроведено у виду ретроспективно-проспективне анализе на клиничком материјалу Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду. Истраживањем је обухваћено 56 болесника код којих је анеуризма оперисана елективно и 35 болесника који су, због руптуре аорте, оперисани хитно. У испитивање су укључени само болесници који су преживели операцију а затим су надгледани у периоду од два месеца до 126 месеци. Болесници који су оперисани елективно надгледани су у просеку 58,82 месеца (од седам месеци до 122 месеца), а болесници који су хитно оперисани 52,26 месеци (од два месеца до 126 месеци). Није било статистички значајне разлике ($p=0,385$) у трајању постоперационог праћења стања болесника код испитаника две групе. Током периода надгледања умрло је 27 болесника који су оперисани елективно и 22 који су оперисани хитно. Статистичка анализа је показала да нема разлике ($p>0,05$) у трајању преживљавања између елективно и ургентно оперисаних болесника. Гојазност и ране постоперационе компликације су статистички значајно смањивале удаљено преживљавање болесника који су оперисани елективно, док су инфекција графтова, инцизионе вентралне херније, појава анеуризми периферних артерија и додатне реконструкционе васкуларне процедуре статистички значајно утицале на удаљено преживљавање болесника који су хитно оперисани због руптуре аорте. Закључак је да, ако болесник који је хитно оперисан због руптуре анеуризме абдоменске аорте преживи првих 30 дана после операције, имаће сасвим добру удаљену животну прогнозу.

Кључне речи: анеуризма абдоменске аорте, удаљено преживљавање

УВОД

Хирушко лечење анеуризме абдоменске аорте (ААА) може бити елективно кад код болесника нема симптома болести, а ургентно када настану компликације. Од свих компликација најтежа је и потенцијално најфаталнија, свакако, руптура анеуризме. Постоје више него оправдани медицински и економски разлози да се ААА лечи елективно. Данас је смртност болесника са ААА у првих 30 дана после елективне операције мања од 3% [1], док је у случају болесника који су хитно оперисани због руптуре ААА (РААА) и даље значајна – од 25 до 70% [2-4]. Ово је праћено и одговарајућим економским ефектима. Према подацима из 1984. године, у Сједињеним Америчким Државама материјални трошкови првог дана боравка болесника у јединици интензивне неге после елективне операције ААА износили су 10114 ± 963 долара, а у случају хитне операције РААА чак 27144 ± 832 долара. Ова разлика се показала као статистички високо значајна ($p<0,01$) [5].

Хирушко лечење ААА је праћено бројним компликација које битно утичу на морталитет и морбидитет болесника. Зато се у случају елективне операције ААА мора проценити и упоредити ризик операције с ризиком без хирушког лечења [6-8].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се упореди удаљено преживљавање болесника са ААА који су оперисани елективно и болесника који су, због руптуре, оперисани хитно, односно да се испита који фактори на то утичу.

МЕТОД РАДА

Истраживање је спроведено у виду ретроспективно-проспективне анализе на клиничком материјалу Института за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду. Истраживање је обухватило 56 болесника који су због ААА оперисани елективно (група 1) и 35 болесника који су због РААА оперисани ургентно (група 2). Сви болесници су оперисани у периоду од 1. јануара 1993. до 31. јула 1998. године. У испитивање су укључени само болесници који су преживели операцију, који су отпуштени из болнице и потом надгледани у периоду од два месеца до 126 месеци.

Полна структура оперисаних болесника приказана је у табели 1.

Просечна старост у групи болесника који су елективно оперисаних била је 64,53 године (40-80 годи-

на), а у групи болесника који су хитно оперисани због RAAA 65,82 године (51-85 година).

Заступљеност шећерне болести, артеријске хипертензије, гојазности и хроничне опструкционе болести плућа код болесника испитиваних група приказана је у табели 2.

ТАБЕЛА 1. Полна структура оперисаних болесника.
TABLE 1. Age structure of operated patients.

Тип операције Type of the operations	Мушкарци Male	Жене Female
AAA	48 (85.71%)	8 (14.29%)
RAAA	29 (82.86%)	6 (17.14%)

AAA – елективно оперисани болесници, RAAA – хитно оперисани болесници због руптуре

AAA – elective procedures, RAAA – immediate procedures due to rupture

ТАБЕЛА 2. Заступљеност шећерне болести, артеријске хипертензије, гојазности и хроничне опструкционе болести плућа у испитиваним групама болесника.

TABLE 2. The incidence of diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity and chronic obstructive pulmonary disease in the studied patients.

	AAA	RAAA
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	7 (12.5%)	5 (14.29%)
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	27 (48.2%)	12 (34.29%)
Гојазност Obesity	10 (17.86%)	4 (11.43%)
ХОБП COPD	8 (14.29%)	4 (11.43%)

ХОБП – хронична опструкциона болест плућа;
COPD – chronic obstructive pulmonary disease

Сви болесници су оперисани у условима опште ендотрахејске анестезије трансперитонеумским приступом. Врсте хируршких захвата приказане су у табели 3, а врсте васкуларних графтова у табели 4.

Код 12 болесника који су оперисани елективно (21,43%) и 18 који су оперисани хитно (51,43%) у првих 30 дана после хируршког захвата дошло је до

ТАБЕЛА 3. Врсте хируршких захвата.
TABLE 3. Operative procedure.

Хируршки захват Operative procedure	AAA	RAAA
Интерпозиција тубуларног графта Tube graft interposition	21 (37.5%)	19 (54.29%)
Аорто-билијачни байпас бифуркационим графтом Aortic bi-iliac bypass with bifurcated graft	24 (42.86%)	13 (37.29%)
Аорто-бифеморални байпас бифуркационим графтом Aortic bifemoral bypass with bifurcated graft	11 (19.64%)	3 (8.57%)

ТАБЕЛА 4. Врсте васкуларних графтова.
TABLE 4. Type of vascular graft.

Васкуларни графт Vascular graft	AAA	RAAA
Импрегнирани дакрон Impregnated Dacron	27 (48.2%)	16 (45.71%)
Неимпрегнирани дакрон Non-impregnated Dacron	29 (51.79%)	16 (45.71%)
PTFE	0 (0.00%)	3 (8.57%)

PTFE – политетрафлуоретилен; PTFE – polytetrafluoroethylene

компликација. Компликације су се статистички значајно чешће ($p < 0,05$) јављале код хитно оперисаних болесника.

У табели 5 су приказани „хируршки део” компликација и врсте операција.

ТАБЕЛА 5. Хируршке постоперационе компликације и врста операције.
TABLE 5. Surgical postoperative complications and type of operation.

Компликација Complication	Елективна операција Elective operation	Хитна операција Immediate operation
Интраабдоменско крвавање Intraabdominal bleeding	1	2
лумбалне артерије lumbal arteries	–	1
анастомозе anastomosis	1	–
венско крвавање venous bleeding	–	1
Исхемија ноге Lower limb ischaemia	1	1
Дехисценција лапаротомне ране Laparatomic wound dehiscence	–	2
Илеус Ileus	–	1
Укупно Total	2	6

ТАБЕЛА 6. Болести (симптоматска церебро-васкуларна болест, инцизионе вентралне киле, малигне болести, анеуризме периферних артерија, периферна оклузивна васкуларна болест, инфекције графтова) и хируршки захвати (каротидна ендартеректомија, аорто-коронарни байпас, „друге” неваскуларне операције, нове реконструкционе васкуларне процедуре) који су откривени или урађени током периода надгледања болесника.

TABLE 6. Diseases (symptomatic cerebrovascular disease, ventral hernias, malignancy, peripheral aneurysms, peripheral arterial occlusive disease, graft infection) and operative procedures (carotid endarterectomy, myocardial revascularization, "other" non-vascular operations, new vascular reconstructive procedures) that were detected and performed during follow-up.

	AAA	RAAA
ЦБВ CVD	8 (14.9%)	2 (5.7%)
CEA CEA	3 (5.36%)	0 (0.00%)
Аорто-коронарни байпас CABG	4 (7.14%)	0 (0.00%)
Друге неваскуларне операције Non-vascular procedures	3 (5.36%)	5 (14.29%)
Малигне болести Malignant diseases	4 (7.14%)	3 (8.57%)
Инцизионе вентралне херније Incisional ventral hernias	16 (28.5%)	8 (22.86%)
PAA PAA	2 (3.57%)	6 (17.4%)*
ПОВБ POVD	5 (8.93%)	3 (8.57%)
Доданте васкуларне процедуре New vascular procedures	2 (3.57%)	3 (8.57%)
Инфекција графтова Graft infection	1 (1.79%)	2 (5.7%)
Душевне болести Psychiatry diseases	3 (5.36%)	0 (0.00%)

ЦБВ – цереброваскуларна болест, CEA – каротидна ендартеректомија, PAA – анеуризме периферних артерија, ПОВБ – периферна оклузивна васкуларна болест, * = статистички значајна разлика
CVD – cerebrovascular disease, CEA – carotid endarterectomy, PAA – peripheral arterial aneurysms, POVD – peripheral occlusive vascular disease, * = statistically significant difference

Болести (симптоматска цереброваскуларна болест, инцизионе вентралне киле, малигне болести, анеуризме периферних артерија, периферна оклузивна васкуларна болест, инфекције графтова) и хируршки захвати (каротидна ендартеректомија, аорто-коронарни байпас, „друге” неваскуларне операције, нове реконструкционе васкуларне процедуре) који су откривени или урађени током надгледања болесника приказани су у табели 6.

Резултати су обрађени компјутерским програмом Статистика 6.0. Од непараметријских метода коришћени су χ^2 -тест и Спирманов (*Spearman*) метод корелације. Од параметријских метода коришћени су: дескриптивне статистичке анализе, Студентов *t*-тест и Каплан-Мајеров (*Kaplan-Meier*) тест преживљавања. Упоредиване су две групе болесника када је у питању удаљено преживљавање, а статистичка анализа је вршена тестом логаритамског низа (*Log Rank* тест). Резултати су изражавани кривом пропорционалног преживљавања.

РЕЗУЛТАТИ

Болесници који су елективно оперисани надгледа ни су у просеку 58,82 месеца (од седам месеци до 122 месеца), а болесници који су хитно оперисани 52,26 месеци (од два месеца до 126 месеци). Није било статистички значајне разлике ($p=0,385$) у трајању постоперационог периода надгледања болесника две испитиване групе.

Током периода праћења стања оперисаних болесника умрло је 27 болесника који су елективно оперисани и 22 хитно оперисана болесника. Статистичка анализа је показала да нема разлике ($p>0,05$) у трајању преживљавања између елективно и ургентно оперисаних болесника. Узроци смрти су приказани у табели 7.

ТАБЕЛА 7. Узроци смрти током периода надгледања.

TABLE 7. Causes of death during follow-up.

Узрок смрти Cause of death	Елективна операција Elective operation	Хитна операција Immediate operation
Инфаркт миокарда Myocardial infarction	10	6
Малигнитет Malignancy	5	5
Хронична болест срца Chronic heart disease	2	1
Мождани удар Cerebrovascular stroke	1	2
Цироза јетре Cirrhosis	1	0
Гастроинтестинално крвавање Gastrointestinal bleeding	1	1
Хронична слабост бубрега Chronic renal failure	1	1
Емболија плућа Pulmonary embolism	1	0
Саобраћајна несрећа Traffic accident	1	0
Инфекција графта Graft infection	0	2
Непознат узрок Unknown cause	4	4
Укупно / Total	27	22

Преживљавање елективно и хитно оперисаних болесника приказано је на графикону 1, где 0 означава болеснике који су елективно оперисани, а -1 болеснике који су хитно оперисани.

Статистичка анализа је показала да нема значајне разлике ($p=0,08$) у удаљеном преживљавању елективно и ургентно оперисаних болесника.

У табели 8 је приказано какав су статистички утицај на удаљено преживљавање током периода надгледања имали: инфекција графтова, пол болесника, године болесника, шећерна болест, артеријска хипертензија, гојазност, хронична опструкциона болест плућа, врста хируршких захвата, врста васкуларног графта, ране постоперационе компликације, појава симптоматске цереброваскуларне болести, каротидна ендартеректомија, аорто-коронарни байпас, „друге” неваскуларне операције, новооткривене малигне болести, инцизионе вентралне херније, анеуризме периферних артерија, периферна оклузивна васкуларна болест, додатни реконструкциони васкуларни захвати и душевне болести.

ТАБЕЛА 8. Статистички утицај различитих варијабли на удаљено преживљавање током периода надгледања.

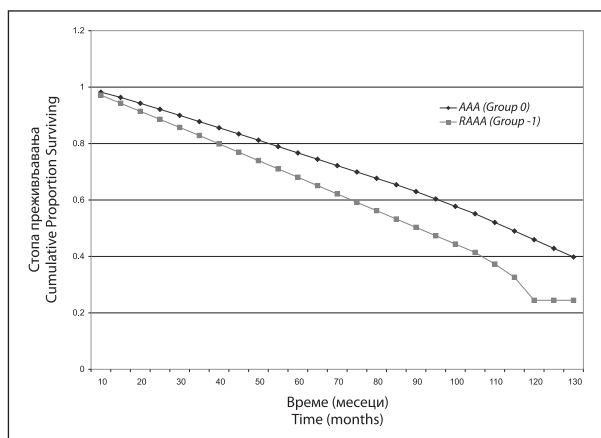
TABLE 8. Statistical influence of different variable on long-time survival.

Варијабла Variable	AAA	RAAA
Инфекција графта Graft infection	$p>0.05$	$p=0.03^*$
Пол Sex	$p>0.05$	$p>0.05$
Године Age	$p>0.05$	$p>0.05$
Дијабетес мелитус Diabetes mellitus	$p>0.05$	$p>0.05$
Артеријска хипертензија Arterial hypertension	$p=0.18$	$p=0.35$
Гојазност Obesity	$p=0.014^*$	$p=0.1935$
ХОБП COPD	$p=0.69$	$p=0.59$
Врста операције Type of the operation	$p=0.09$	$p=0.43$
Васкуларни графт Vascular graft	$p=0.49$	$p=0.105$
Ране постоперационе компликације Early postoperative complications	$p=0.029^*$	$p=0.88$
ЦВБ CVD	$p=0.63$	$p=0.41$
CEA CEA	$p=0.85$	**
Аорто-коронарни байпас CABG	$p=0.132$	**
Друге неваскуларне операције Non-vascular procedures	$p=0.19$	$p=0.17$
Малигне болести Malignant diseases	$p=0.306$	$p=0.163$
Инцизионе вентралне киле Incisional ventral hernias	$p=0.263$	$p=0.002^*$
PAA PAA	$p=0.198$	$p=0.01^*$
ПОВБ POVD	$p=0.968$	$p=0.07$
Нове васкуларне процедуре New vascular procedures	$p=0.87$	$p=0.02^*$
Душевне болести Psychiatry diseases	$p=0.574$	**

* = статистички значајна разлика; ** = статистичка анализа није рађена

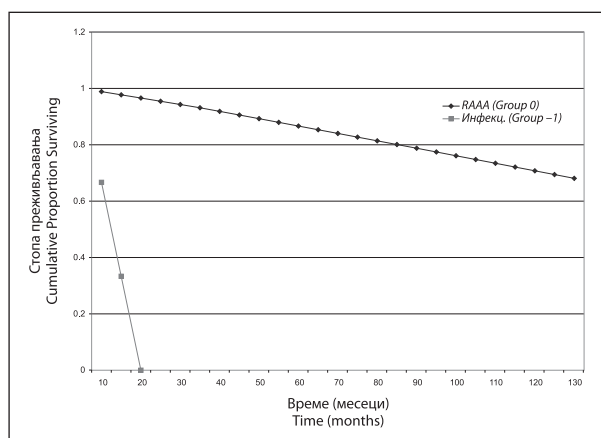
* = statistically significant difference; ** = without statistical analysis

Инфекција графта је статистички значајно утицала на удаљено преживљавање болесника који су оперисани хитно ($p=0,03$), што је приказано на графikonу 2, где 0 означава целу групу, а -1 болеснике с инфекцијом графта.



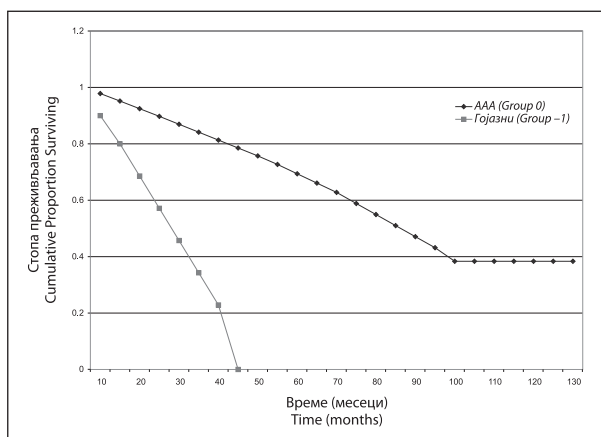
ГРАФИКОН 1. Удаљено преживљавање обе групе оперисаних болесника.

GRAPH 1. Long-term survival of both groups of patients.



ГРАФИКОН 2. Утицај инфекције графта на удаљено преживљавање болесника.

GRAPH 1. The effect of graft infection on long-time survival of immediately operated patients.



ГРАФИКОН 3. Утицај гојазности на удаљено преживљавање елективно оперисаних болесника.

GRAPH 3. The effect of obesity on long-time survival of electively operated patients.

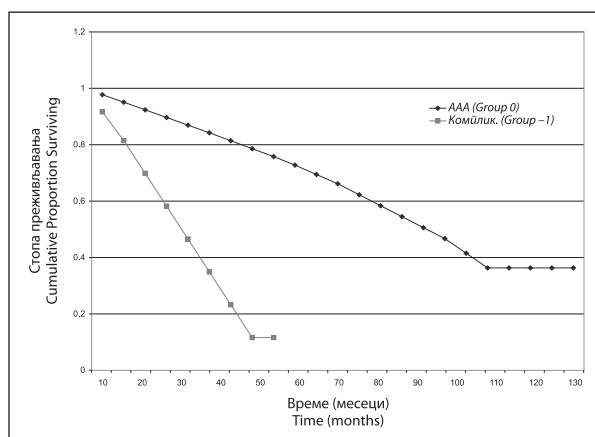
Гојазност је статистички значајно скраћивала удаљено преживљавање болесника који су елективно оперисани ($p=0,014$), што је приказано на графikonу 3, где 0 означава целу групу, а -1 гојазне болеснике.

Ране постоперационе компликације су статистички значајно скраћивале удаљено преживљавање болесника који су елективно оперисани ($p=0,029$), што је приказано на графikonу 4, где 0 означава целу групу, а -1 болеснике са компликацијама.

Инцизионе вентралне киле су статистички значајно утицале на удаљено преживљавање болесника који су оперисани хитно ($p=0,002$), што је приказано на графikonу 5, где 0 означава целу групу, а -1 болеснике с инцизионом вентралном хернијом.

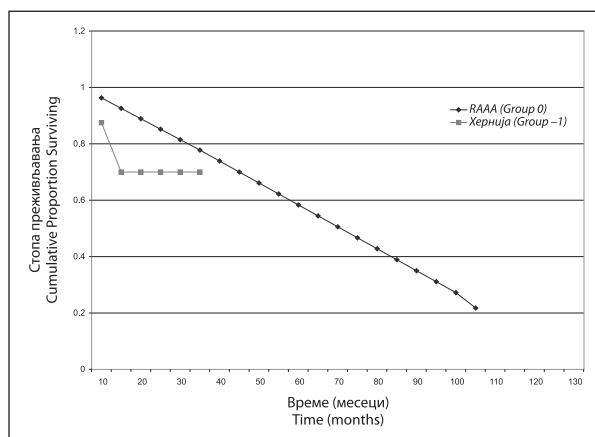
Артеријске анеуризме других локализација које су откривене током периода надгледања статистички су значајно скраћивале удаљено преживљавање хитно оперисаних болесника ($p=0,01$), што је приказано на графikonу 6, где 0 означава целу групу, а -1 болеснике с анеуризмама на другим артеријама.

Нове реконструкционе васкуларне операције урађене током периода надгледања статистички су значајно скраћивале удаљено преживљавање болесника који су хитно оперисани ($p=0,02$), што је приказано



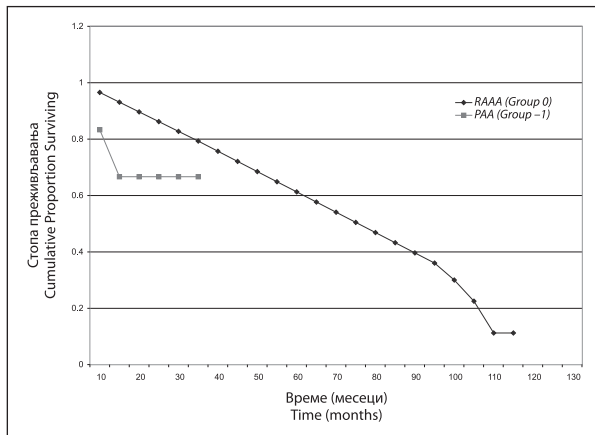
ГРАФИКОН 4. Утицај раних постоперационих компликација на удаљено преживљавање елективно оперисаних болесника.

GRAPH 4. The effect of early postoperative complications on long-time survival of electively operated patients.



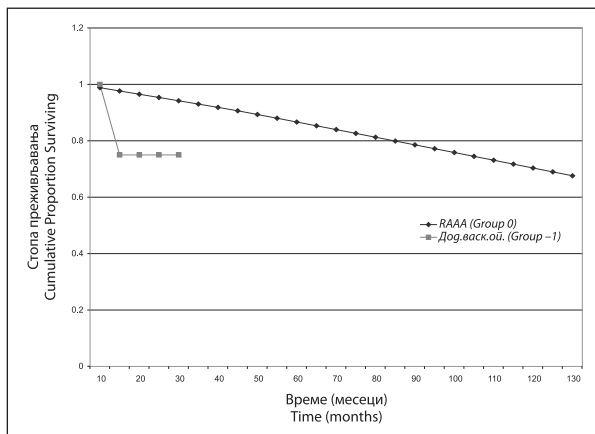
ГРАФИКОН 5. Утицај инцизионих вентралних кила на удаљено преживљавање хитно оперисаних болесника.

GRAPH 5. The effect of incisional ventral hernias on long-time survival of immediately operated patients.



ГРАФИКОН 6. Утицај анеуризми периферних артерија на удаљено преживљавање хитно оперисаних болесника.

GRAPH 6. The effect of peripheral aneurysms on long-time survival of immediately operated patients.



ГРАФИКОН 7. Утицај додатних реконструкционих васкуларних процедура на удаљено преживљавање хитно оперисаних болесника.

GRAPH 7. The effect of additional vascular procedures on long-time survival immediately operated patients.

но на графикону 7, где 0 означава целу групу, а -1 болеснике код којих је током периода надгледања урађена додатна васкуларна процедура.

ДИСКУСИЈА

У литератури су већ описани покушаји поделе фактора ризика у вези с хируршким лечењем анеуризми абдоменске аорте [9-18]. Проблем је у томе што је у свим таквим студијама у обзир узиман недовољан број фактора ризика. Тако су, на пример, Рајан (Rayan) и сарадници [16], према подацима објављеним 2002. године, проверавали само утицај дијабетеса на удаљено преживљавање болесника и дошли до података да је дијабетес мелитус тип 1 значајно утицао на морталитет испитаника, док дијабетес мелитус тип 2 није утицао на морталитет. У том смислу је студија коју су урадили чланови *UK Small Aneurysm Trial* опсежнија, будући да је обухватила већи број фактора ризика. Ова студија је показала да постоји корелација између трајања хоспитализације и преживљавања болесника. Наиме,

уколико болничко лечење траје мање од два и више од 20 дана, долази до значајног повећања смртности код болесника. Такође је показано да се смртност код болесника старијих од 70 година статистички значајно повећава. Пушење, претходни инфаркт миокарда, хронична опструкциона болест плућа (ХОБП), врста болнице у којој је болесник лечен, као и врста протезе која је имплантирана нису статистички значајно утицали на преживљавање.

Ипак, начињена је подела фактора ризика који утичу на исход хируршког лечења анеуризме абдоменске аорте применом дискриминационе анализе, која је дала нумеричку вредност утицаја појединих фактора ризика на морталитет болесника. У нашој студији испитан је утицај много већег броја фактора који потенцијално могу да утичу на удаљено преживљавање болесника.

Посматрани фактори ризика били су: пол болесника, године болесника, постојање или непостојање шећерне болести, артеријске хипертензије, гојазности, ХОБП, као и да ли је у питању била елективна операција или операција због руптуре. Током овог статистичког тестирања добијено је и много неочекиваних резултата. Прво је установљено да није било статистички значајне разлике у удаљеном преживљавању елективно и хитно оперисаних болесника. Слободно се може рећи да је удаљена прогноза РААА болесника који су хитно оперисани веома добра ако преживе првих 30 дана после операције. Од свих испитиваних преоперационих фактора ризика само је гојазност статистички значајно смањивала удаљено преживљавање, и то једино у групи елективно оперисаних болесника. Дакле, ниједан пол није у старту био „супериоран“ или „хендикепиран“, а ни године болесника такође нису биле отежавајући фактор. Ако су болесници са шећерном болешћу, артеријском хипертензијом, односно ХОБП под адекватним медицинским надзором, онда ни ова обољења неће утицати на преживљавање болесника.

Фактори ризика као што су врста хируршког захвата и врста графта нису статистички значајно утицали ни на удаљено преживљавање елективно оперисаних болесника, нити на удаљено преживљавање болесника који су оперисани хитно. Ово је очекивано с обзиром на то да се утицај ових фактора, такође, исцрпи у раном постоперационом периоду (првих 30 дана), када је врло битно да ли је операција трајала дуже или краће (утицај врсте реконструкције), односно да ли је коришћен порозни (велико крвављење) или непорозни (нема крвављења) васкуларни графт.

Фактори ризика у нашој групи болесника били су: постоперационе компликације, инфекције графтова, симптоматска цереброваскуларна болест (ЦВБ), каротидна ендартеректомија, реваскуларизација миокарда, инцизионе херније, „друге“ неваскуларне операције, малигне болести, душевне болести, артеријске анеуризме других локализација и периферна оклузивна васкуларна болест (ПОВБ) доњих екстремитета, као и додатни хируршки захвати на артеријама доњих екстремитета, било због анеуризматске, било због ПОВБ. Инцизионе венаталне херније, као и артеријске анеуризме других локализација стати-

стички су значајно смањивале удаљено преживљавање хитно оперисаних болесника. Ране постоперационе компликације (то важи чак и за инфекцију графта) нису имале значајног утицаја на преживљавање болесника, што значи да их је потребно благовремено препознати и непосредно пре операције кориговати. Прилично је неочекивано да урађена каротидна ендартеректомија и реваскуларизација миокарда после хируршког захвата, као и малигне болести такође нису значајно утицале на удаљено преживљавање болесника.

Правовремена елективна операција је метод избора за лечење болесника с анеуризмом аорте трбуха.

ЗАКЉУЧАК

Није утврђена статистички значајна разлика у удаљеном преживљавању између елективно оперисаних болесника и болесника који су оперисани хитно због руптуре анеуризме трбушне аорте. Од посматраних параметара на удаљено преживљавање су негативно утицали: инфекција графта, гојазност, ране постоперационе компликације, инцизионе киле, додатне артеријске анеуризме током периода надгледања болесника, као и нове реконструкционе васкуларне операције.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilmink AB, Hubbard CS, Day NE, Quick CR. The incidence of small abdominal aortic aneurysms and the change in normal infrarenal aortic diameter: Implications for screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21(2):165-70.
2. Marković Miroslav. Rani rezultati operativnog lečenja bolesnika sa rupturom aneurizme abdominalne aorte [rad uže specijalizacije]. Beograd; 2003.
3. Van Dongan H, Leusnik J, Moll F, Brons F, De Boer A. Ruptured abdominal aortic aneurysms: factors influencing postoperative mortality and long-term survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15:62-6.
4. Johansson G, Swedenborg J. Ruptured abdominal aortic aneurysms: a study of incidence and mortality. *Br J Surg* 1986; 73: 101-3.
5. Pasch AR, Ricotta JJ, May AG, et al. Abdominal aortic aneurysm: The case for elective resection. *Circulation* 1984; 70(Suppl 1):I.
6. Ishikawa S, Ohataki A, Takahashi T, Sakata K, Otani Y, Hamada Y, et al. The characteristics of screened patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2001; 20(1):74-7.
7. Crow P, Shaw E, Earnshaw JJ, Poskitt KR, Whyman MR, Hearther BP. A single normal ultrasonographic scan at age 65 years rules out significant aneurysm disease for life in men. *Br J Surg* 2001; 88(7):941-4.
8. Jamrozik K, Norman PE, Spencer CA, Parsons CA, Tuohy R, Lawrence Brown MM, Dickinson JA. Screening for abdominal aortic aneurysm: lessons from a population-based study. *Med J Aust* 2000; 173(7):345-50.
9. Braunberger E, Combes MA, Meimoun P, Loeb T, Julia P, Thebault B, et al. Pontages coronaires a coeur battant et anevrisme de l'aorte abdominale. Traitement chirurgical en un temps. *Arch Mal Coeur Vais* 2001; 94(4):291-4.
10. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79(6):143.
11. Mukamal KJ. Risk factors for aortic aneurysm. *Epidemiology* 2001; 12(6):752.
12. Soisalon-Soininen S, Salo JA, et al. Comparison of long-term survival after repair of ruptured and non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *VASA* 1995; 24(1):42-8.
13. Parkins TMJ, et al. Prospective evaluation of quality of life after conventional abdominal aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16:203-7.
14. Rohrer JM, et al. Long-term survival and quality of life following ruptured abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1988; 123:1213-17.
15. Eskinari MK, Boweles SA, Webster MW, Steed DL, Makaroun MS, Muluk SC. Ruptured abdominal aortic aneurysms in 1990s: resource utilization, long-term survival and quality of life after repair. *Vasc Surg* 1998; 32(5):415-24.
16. Rayan SS, Hamdan AD, Campbell DR, Akbari CM, Hook SC, et al. Is diabetes a risk factor for patients undergoing open abdominal aortic aneurysm repair? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 36(1):33-40.
17. Kong SX, et al. Methodological assessments of quality of life measures in clinical trials. *Ann Pharmacother* 1997; 31(7-8):830-6.

LONG-TERM RESULTS AFTER REPAIR OF RUPTURED AND NON-RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

Ilija B. KUZMANOVIĆ, Lazar B. DAVIDOVIĆ, Dušan M. KOSTIĆ, Živan L. MAKSIMOVIĆ, Ilijas S. ČINARA, Slobodan D. CVETKOVIĆ, Dragan M. MARKOVIĆ, Miroslav M. MARKOVIĆ, Nevena KRSTIĆ, Igor B. KONČAR

Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

Abdominal aortic aneurysm can be repaired by elective procedure while asymptomatic, or immediately when it is complicated – mostly due to rupture. Treating abdominal aneurysm electively, before it becomes urgent, has medical and economical reason. Today, the first month mortality after elective operations of the abdominal aorta aneurysm is less than 3%; on the other hand, significant mortality (25%-70%) has been recorded in patients operated immediately because of rupture of the abdominal aneurysm. In addition, the costs of elective surgical treatment are significantly lower.

OBJECTIVE

The objective of this study is to compare long-term survival of patients that underwent elective or immediate repair of abdominal aortic aneurysm (due to rupture), and to find out the factors influencing the long-term survival of these patients.

MATERIAL AND METHODS

Through retrospective review of prospectively collected data of the Institute for Cardiovascular Diseases of Clinical Center of Serbia, Belgrade, 56 patients that had elective surgery and 35 patients that underwent urgent operation due to rupture of abdominal aneurysm were followed up. Only the patients that survived 30 postoperative days were included in this review, and were followed up (ranging from 2 to 126 months). Electively operated patients were followed during 58.82 months on the average (range 7 to 122), and urgently operated were followed over 52.26 months (range 2 to 126). There was no significant difference of the length of postoperative follow-up between these two groups.

RESULTS

During this period, out of electively operated and immediately operated patients, 27 and 22 cases died, respectively. There was no significant difference ($p > 0.05a$) of long-term survival between these two groups. Obesity and early postoperative complications significantly decreased long-term survival of both electively and immediately operated patients. Graft infection, ventral hernia, aneurysm of peripheral arteries and other vascular reconstructive procedures were the factors that significantly reduced long-term survival of patients operated immediately due to rupture.

DISCUSSION

This comprehensive study has searched for more factors than others had done before. The applied discriminative analysis numerically evaluated the influence of any risk factor of mortality. These factors were divided in three groups as follows: preoperative, operative and postoperative ones. Preoperative factors were sex, age, diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, COPD, and naturally, the indication for operative treatment of ruptured or non-ruptured abdominal aneurysm. Among all these factors, only obesity significantly reduced long-term survival of electively operated patients. It may be said that immediately operated patients who survived the first 30 postoperative days had quite good long-term survival. Operative factors such as type of operative procedure and vascular graft had no influence on long-term survival of patients in both groups. Postoperative risk factors were early postoperative complications, graft infection, symptomatic cerebrovascular disease, carotid endarterectomy, myocardial revascularization, ventral hernias, "other" non vascular operations, malignancy, mental disorders, peripheral aneurysms and occlusive vascular disease, and other vascular operations either due to aneurysm or peripheral occlusive disease. Early postoperative complications (even graft infection) had no significant effect on long-term survival. Ventral hernias and peripheral aneurysms were factors that significantly decreased long-term survival of patients operated for rupture of the abdominal aneurysm.

CONCLUSION

It is interesting that endarterectomy, myocardial revascularization or malignancy after repair of the abdominal aneurysm (ruptured or non-ruptured) had no effect on long-term survival.

Key words: abdominal aortic aneurysm, long-term survival

Ilija B. KUZMANOVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel: 011 361 7777 / lokal 3321
E-mail: ibk200442@eunet.yu

ПОРЕМЕЋАЈ МОКРЕЊА КОД ДЕЦЕ УЗРАСТА ОД ПЕТ ДО ПЕТНАЕСТ ГОДИНА

Драгана КАРАКЛАЈИЋ¹, Амира ПЕЦО-АНТИЋ²

¹Здравствени центар „Јужни Банат”, Панчево; ²Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Поремећаји мокрења код деце анализирани су код 91 испитаника у периоду од 1. јануара до 1. октобра 1998. године. Већина болесника је имала функционални поремећај мокрења (92,31%), а свега 7,69% моносимптоматску ноћну енурезу. У групи са функционалним поремећајем мокрења било је више девојчица, а у групи са моносимптоматском ноћном енурезом било је више дечака. Више од половине деце са функционалним поремећајем мокрења имало је понављане уринске инфекције (58,23%), инконтиненцију (93,41%), потребу за хитним мокрењем (68,13%) и везикоуретерни рефлукс (47,61%). Најчешћи тип функционалног поремећаја мокрења јесте хитна инконтиненција. Код деце с ожиљним променама на бубрегу, које су дијагностиковане статичком сцинтиграфијом помоћу *DMSA*, већа је учесталост дисфункционалног поремећаја мокрења. Већина болесника (87%) су биле девојчице, углавном узраста од пет до десет година (60%). Анамнестички подаци за уринску инфекцију (*UTI*) били су позитивни код 84,8% девојчица и код 50% дечака, са високом фреквенцијом понављаних *UTI* (71,2%). Учестало мокрење ($>7/24\text{ h}$) је утврђено код 38,5% болесника, хитно мокрење (ургенција) код 68,1% болесника, поступци за спречавање умокравања су били присутни код 63,7% испитаника, слаб или испрекидан млаз код 59,3%, опстипација код 39,5% и енкопреза код 16,5% болесника. Дискретни знаци окултног спиналног дисрафизма су били чести (75,8%), али код скоро свих болесника (97,8%) неуролошки налаз је био нормалан. Према уродинамском налазу, 63,3% болесника је имало ургенцију, а 86,4% болесника са дисфункционалним мокрењем је имало ожиљне промене на бубрезима, и то 50% код деце са поремећајем мокрења типа стакато.

Кључне речи: поремећај мокрења, понављане уринске инфекције, везикоуретерни рефлукс, деца

УВОД

Поремећаји мокрења код деце најчешће настају као последица развојних поремећаја вољне и психолошке контроле мокрења [1]. У овом типу поремећаја, који је познат под називом функционални поремећај мокрења (ФПМ), заостаје незрео образац мокрења у узрасту после пете године, када се већ очекује да дете вољно контролише мокрење.

ФПМ се јавља код 1-6% деце [2, 3]. Поремећаји мокрења се најчешће испољавају као синдром ургенције, односно хитне инконтиненције, а ређе као дисфункционално мокрење [3]. Синдром ургенције (хитне инконтиненције) има повољнији клинички ток, док дисфункционално мокрење често доводи до понављаних инфекција мокраћних путева и секундарних анормалија попут везикоуретерног рефлукса, односно опструкционе анормалије [3, 4].

Због тога су ФПМ код деце потенцијални ризик за оштећење бубрега, односно за настанак артеријске хипертензије, а у најтежем случају инсуфицијенције рада бубрега [5]. Код нас се поремећај мокрења код деце још недовољно препознаје, нити о њему има довољно података.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају одлике функционалног поремећаја мокрења код деце узраста од пет до петнаест година. Ово је прва велика студија посвећена поремећају мокрења код деце у нашој средини.

МЕТОД РАДА

Ово је проспективна студија која је спроведена на Универзитетској дечјој клиници у Београду од 1. јануара до 1. октобра 1998. године. Критеријуми за укључивање испитаника у ову студију били су: а) узраст болесника од пет до петнаест година; б) симптоми поремећаја мокрења који трају дуже од три месеца; в) нормална глобална функција бубрега; г) да дете нема неуролошко обољење; д) да поремећај мокрења није условљен инфекцијом мокраћних путева; ђ) да дете активно сарађује у испитивању о акту мокрења; е) да су болесник и родитељи добровољно прихватили да суделују у испитивању.

Код свих болесника су спроведена следећа клиничка испитивања:

- Обављен је разговор с родитељима и болесницима, приликом којег су добијени подаци о главним тегобама и личној и породичној анамнези;
- Анкету о мокрењу и упитник о мокрењу током три дана попунили су родитељи и старија деца. Анкета о мокрењу је имала посебан осврт на следеће појаве: број мокрења у току дана, део дана када деца чешће мокре, инконтиненција, ургенција, одлике млаза урина приликом спонтаног мокрења (јак, слаб, испрекидан), мокрење у два акта. У упитник о мокрењу бележени су: време мокрења, количина урина при појединачним микцијама, инконтиненција;
- Обављен је потпуни преглед болесника, при чему је посебна пажња посвећена прегледу уроге-

ниталне и лумбосакралне регије, као и неуролошки преглед, који је обухватио процену трофичке мускулатуре доњих екстремитета, тетивне рефлексе доњих екстремитета, површне рефлексе коже и тонус аналног сфинктера;

- Обављени су: преглед урина, бактериолошки преглед урина и бриса спољних гениталија ради потврде тренутног одсуства *UTI*, због укључивања болесника у даље испитивање;
- Измерен је ниво креатинина у серуму, на основу којег је израчуната јачина гломерулске филтрације по Шварцу (*Swartz*) [6];
- Обављен је преглед бубрега и мокраћне бешике ултразвуком пре и после мокрења с проценом капацитета мокраћне бешике, дебљине њеног зида и постмикционог резидуума. Нормалан капацитет мокраћне бешике је израчунат помоћу једначине:

$$(\text{број година болесника}+2) \times 30 \pm 70 \text{ ml};$$

- Урађена је урофлоуметрија са проценом брзине протока (*ml/s*) и типа криве. Мерење протока урина се врши помоћу посебног апарата (*Duet Metronik*) који механичке импULSE при микцији претвара у одговарајући запис – криву, која може бити нормална (у облику звона) или патолошка (у виду торња, платоа, неправилна или фракционисана) [6].

Остала испитивања, која су урађена код већег броја болесника, су:

- радиографија лумбосакралног дела кичме – код 37 деце са спиналним дисрафизмом;
- микциона уретероцистографија – код 42 болесника са понављаним уринским инфекцијама;
- интравенска пијелографија – код 19 деце са дилатацијом мокраћних путева, која је дијагностикована на прегледу ултразвуком;
- скинтиграфија са ^{99}Tc димеркаптосукцинид киселином (*DMSA*) – код 49 болесника са понављаним уринским инфекцијама;
- динамска скинтиграфија са ^{99}Tc *DTPA* – код 19 деце са дилатацијом мокраћних путева, која је дијагностикована на прегледу ултразвуком;
- микциона цистометрија – код 46 болесника код којих се испитивањем неинвазивним методама показало да постоји поремећај мокрења;
- неурофизиолошко испитивање соматосензитивних евоцираних потенцијала (*SSEP*) – код 19 болесника са дисфункционалним поремећајем мокрења и израженим спиналним дисрафизмом.

Статистичка анализа је обављена помоћу Пирсоновог (*Pearson*) χ^2 -теста, Вилкоксоновог (*Wilcoxon*) теста еквивалентних парова и Фишеровог (*Fisher*) параметарске анализе варијансе (*ANOVA*). За прављење базе и обраду података употребљен је програм Катедре за медицинску статистику и информатику Медицинског факултета у Београду.

РЕЗУЛТАТИ

Испитано је 91 дете, од којих је већина имала функционални поремећај мокрења (92,31%), а остали моно-

симптоматску ноћну енурезу (7,69%). У групи испитаника са поремећајем функције мокрења било је више девојчица, а у групи болесника са моносимптоматском ноћном енурезом дечака. У физикалном налазу спинални дисрафизам и инфламација спољних гениталија били су статистички најчешћи. Већина болесника (97,8%) је имала нормалан неуролошки налаз.

Анализа добијених одговора на питања из анкете и упитника о мокрењу током три дана показала је да већина деце мокри више од четири пута дневно, да деца чешће мокре по подне, а млаз урина при неометаном мокрењу је код 52,74% испитаника био јак и без прекида. Више од половине броја деце је имало потребу за хитним мокрењем, тзв. ургенцију, због које је 63,73% користило неке заштитне поступке да се не би умокрили, попут цупкања, чучања, прекрштања ногу и слично. Скоро сви болесници (93,41%) су имали инконтиненцију урина. Дневна инконтиненција је најчешће била испољена у виду влажења доњег веша, и то чешће у послеподневним него у преподневним часовима.

Анамнеза ранијих трудноћа мајки наших болесника показала је статистички значајну учесталост спонтаних побачаја (73,62%; $p < 0,05$), мада је већина болесника рођена на време спонтаним порођајем. Преглед ултрасонографа је показао позитиван налаз код 83,14% болесника, док је на радиографији кичменог стуба најчешћи налаз био окултна спина бифида (код 26 од 31 болесника).

На микционој цистографији позитиван налаз је нађен код 37 испитаника од 42 болесника, а везикоуретерни рефлукс је имало 47,61% испитаника.

У групи болесника са налазом ожиљних промена на *DMSA* скинтиграфији бубрега учесталост болесника са дисфункционалним мокрењем је била значајно већа (86,37%) у односу на оне са синдромом ургенције (13,63%).

ДИСКУСИЈА

Сазнања да функционални поремећај мокрења (ФПМ) са понављаним уринским инфекцијама или без њих – који може довести до озбиљних компликација као што су везикоуретерни рефлукс и ожиљна нефропатија – новијег су датума [3-5]. Према дефиницији, деца са ФПМ немају видљивих неуролошких оштећења, нити примарно имају структурне аномалије бубрега и мокраћних путева [1, 2]. Основни патофизиолошки супстрат ФПМ је изостанак централне инхибиције на неинхибиране контракције детрусора у раној фази пуњења мокраћне бешике. Као последица овога код болесника настају хиперактивна, нестабилна мокраћна бешика, ургенција и хитна инконтиненција. Тежи поремећај се означава као дисфункционално мокрење. Његову основу чини поремећај или одсуство координације у активности детрусора и врата мокраћне бешике или спољњег сфинктера уретре. То доводи до повећања интравезикалног притиска са могућим оштећењем бубрега и горњих мокраћних путева. Дисфункционално мокрење има три развојна облика: стакато, фракционисани и синдром лење бешике. Још није јасно шта

ТАБЕЛА 1. Класификација одлика деце са поремећајем мокрења.
TABLE 1. Classification of characteristics of children with dysfunctional voiding.

			Број Number	%
Општи подаци о болесницима General information about patients	Пол Sex	женски / female	79	86.81
		мушки / male	12	13.19
	Узраст (године) Age (years)	5-7	31	34.06
		8-10	33	36.28
		11-12	13	14.28
Бар једна <i>UTI</i> Presence of least one UTI	Пол Sex	женски / female	67	73.62
		мушки / male	6	6.59
	Узраст (године) Age (years)	<4	15	20.54
		5-7	24	32.87
		8-10	17	23.28
Рекурентна <i>UTI</i> Presence of recurrent UTI	Пол Sex	женски / female	49	53.84
		мушки / male	4	4.39
	Узраст (године) Age (years)	5-7	17	32.09
		8-10	26	49.05
		11-12	7	13.20
Клиничка слика рекурентне <i>UTI</i> Clinical presentation of recurrent UTI	<i>Cystitis ac.</i>		17	32.07
	<i>Cystitis ac.</i> и асимптоматска бактериурија <i>Cystitis ac. and asymptomatic bacteriuria</i>		14	26.41
	<i>Phyелonephritis ac.</i> и <i>cystitis ac.</i> <i>Phyелonephritis ac. and cystitis ac.</i>		9	16.98
	Асимптоматска бактериурија <i>Asymptomatic bacteriuria</i>		7	13.20
	<i>Phyелonephritis ac.</i>		6	11.33
Класификација поремећаја мокрења помоћу података из анамнезе Classification of voiding dysfunctions using anamnestic data	Функционални поремећај мокрења <i>Voiding dysfunction</i>		84	92.31
	Моносимптоматска ноћна енуреза <i>Monosymptomatic nocturnal enuresis</i>		7	7.69
	Физикални налаз <i>Physical findings</i>		69	75.82
	Спинални дисрафизам <i>Spinal dysraphism</i>		69	75.82
	Млаз <i>Jet</i>	јак, непрекинут / strong, uninterrupted	48	52.74
Одлике мокрења на основу података из анамнезе Voiding characteristics based on anamnestic data	Испрекидан / interrupted		41	45.05
	Хитно мокрење / Urgent voiding		62	68.13
	Заштита од хитности / Protection from urgency		58	63.73
	Инконтиненција / Incontinence		85	93.41
	Врсте инконтиненције Type of incontinence	дневна и ноћна / daily and nocturnal	34	37.36
Најчешће време мокрења The most common time of voiding	изолирана дневна / isolated daily		30	32.97
	изолирана ноћна / isolated nocturnal		21	23.08
	по подне / afternoon		61	67.03
	Број мокрења Number of voiding	>7	23	38.98
		4-6	27	45.76
Упитник о мокрењу током три дана Questionnaire about voiding during three days		<4	9	15.25
	Капацитет бешике Bladder capacity	нормалан / normal	27	45.76
		смањен / decreased	18	30.50
		повећан / increased	14	23.72
	Опстипација / Obstipation		36	39.56
Карактеристике столице Stool characteristics	Енкопреза / Encopresis		15	16.48
	Навикавање на мокрење у првој години Habituation to voiding in the first year		40	43.95
	Контрола мокрења у другој години Voiding behaviour in the second year		45	50.98
	Контрола пражњења црева у другој години Bowel movement behaviour in the second year		37	40.65
	Артеријска хипертензија Arterial hypertension		55	60.43
Обољења чланова породице Family members' history	Дијабетес мелитус Diabetes mellitus		23	25.27
	Резидуални урин / Residual urine		52	58.42
	Задебљали зид бешике / Thickened bladder wall		47	52.80
	Измењен капацитет бешике / Changed bladder capacity		41	46.06
	Проширен пијелон / Broadened pelvis		22	24.71
Налаз прегледа ултразвуком Ultrasound findings	Окултна спина бифида Occult bifid spine		26	70.27
	VUR		20	47.61
	Промене на врату бешике и уретре Changes of bladder neck and urethra		16	38.10
	Измењен зид бешике Changes of bladder wall		21	50.00
	Проширен пијелон / Broadened pelvis		9	47.36
Рендген кичменог стуба Spinal column X-ray	Редуција паренхиме / Parenchyma reduction		6	31.58
	Ожиљна промена / Fibrotic change		31	63.26
	Нестабилан детрусор / Unstable detrusor		21	63.63
	Цистометрија Cystometry	нормалан / normal	12	36.36
	Капацитет бешике Bladder capacity	смањен / decreased	12	36.36
MUCG		повећан / increased	9	27.28
IVU				
DMSA				

UTI – уринска инфекција, *ac* – акутно, *MUCG* – микциона уретероцистографија, *VUR* – везикоуретерни рефлукс, *IVU* – интравенска урографија, *DMSA* – статичка скинтиграфија;
UTI – urinary infection, *ac* – acute, *MUCG* – miction ureterocystography, *VUR* – vesicoureteral reflux, *IVU* – intravenous urography, *DMSA* – static scintigraphy

је одговорно за изостанак централне инхибиције на контракције детрусора. Претпоставља се да у томе имају удела поремећај миктурационог рефлексног лука, поремећај у неуротрансмисији, односно миогени и психогени поремећаји [8].

Према подацима из литературе [5, 9], ФПМ је чешћи код девојчица него код дечака, што потврђују и резултати нашег испитивања, којима је утврђен однос 86,81% према 13,19% у корист девојчица. Такође, у подацима из литературе најчешћи узраст деце са поремећајима мокрења која су била подвргнута испитивању, односно лечењу био је седам година [4], односно девет-десет година [10], што је слично са узорком испитаника у нашој студији, где су болесници били узраста од осам до десет година када су у питању девојчице, односно од пет до седам година када је реч о дечама. Међутим, судећи према подацима из анамнезе, поремећај мокрења је код већине наших болесника почео неколико година раније, али су они тек у поменутом узрасту упућени на клиничко испитивање и лечење. Слично претходно саопштеним подацима [4, 5], моносимптоматска ноћна енуреза је била код 7,69% наших болесника, углавном дечака.

Најчешћи тип функционалног поремећаја мокрења код деце је ургенција или ургентна инконтиненција [4, 5, 9]. Према добијеним подацима из анамнезе, више од половине броја наших болесника (68,13%) је патило од ургенције (ургентне инконтиненције), а код скоро истог броја испитаника (63,63%) су на налазу цистометрије нађене неинхибиране контракције детрусора у фази пуњења мокраћне бешике, тј. дијагностикован је тзв. нестабилни детрусор. То је, у ствари, уродинамска потврда синдрома ургенције уколико је претходно, свакако, искључено неуролошко оштећење. Међутим, код деце с ожиљним променама на бубрегу, које су дијагностиковане помоћу статичке скинтиграфије, нашли смо већу учесталост дисфункционалног мокрења (86,37%) у односу на синдром ургенције (13,63%), што је у складу са подацима из литературе [5, 6, 11], јер управо овај тип поремећаја највише оштећује бубреге.

Дакле, учесталост појединих типова поремећаја је различита, што зависи од болесника до болесника. Код болесника с ожиљном нефропатијом, односно обостраним, дилатирајућим рефлуksom чешћи је налаз дисфункционалног мокрења, односно синдрома лење бешике. Код наших болесника везикоуретерни рефлукс је утврђен код скоро половине броја болесника (47,61%), што је у складу са подацима из литературе [12, 13]. Постоји много доказа да су понављане уринске инфекције и везикоуретерни рефлукс последице поремећаја мокрења. Најубедљивији су они који проистичу из резултата лечења поремећаја мокрења [6], који показују да с ишчељавањем поремећаја мокрења долази до уринских инфекција и рефлуksа.

Када се искључе урођена и стечена неуролошка обољења, мишићни поремећаји и структурне малформације уринског тракта, који могу довести до поремећаја мокрења, поставља се дијагноза ФПМ [1, 2]. Наши болесници нису имали поменута обољења, а код скоро свих испитаника неуролошки налаз је био

нормалан. Међутим, код више од половине броја испитаника дијагностикован је спинални дисрафизам (најчешће у облику ниско постављене, закривљене бразде или сакралне рупице), који је код већине болесника био праћен радиографским налазом окултне спине бифиде у лумбосакралном делу и позитивним налазом SSEP (најчешће у облику дисфункције аферентних, односно еферентних влакана пудендалног нерва). Поменути налази указују на окултни неуролошки поремећај спиналног миктурационог рефлексног лука. Због тога је за овакав тип поремећаја мокрења бољи назив ненеурогена–неурогена мокраћна бешика, како су својевремено Хинман (*Hinman*) и Бауман (*Baumann*) [14] назвали „неурогени“ поремећај мокрења без јасне неуролошке лезије.

Патогенетски фактори ФПМ су мултифакторски. На основу налаза да се дистрибуција генотипова за инсерционо-делециони (*I-D*) полиморфизам у гену за ACE код деце са ФПМ значајно разликује од њихове дистрибуције у општој популацији, Костић и сарадници [15] претпостављају да *I-D* полиморфизам ACE има улогу у настанку ФПМ. Исти аутори налазе да је *I-D* полиморфизам гена за ACE и *A1166C* полиморфизам гена за тип *I* рецептора за ангиотензин II од значаја за настанак паренхимских оштећења, а доприноси и настанку дилатације горњих уринских путева код деце са ФПМ [16]. Међутим, у литератури налазимо и податке који не потврђују значај полиморфизма гена система ренин–ангиотензин у настанку ожиљних промена на бубрегу [18].

Учесталост спонтаних побачаја у претходним трудноћама код мајки наших болесника била је повећана зато што на основу података из анамнезе, којима смо једино располагали, нема одговарајућих објашњења. Међутим, овај податак налаже да се код мајки деце са ФПМ пре следећих трудноћа изврши темељна анализа фактора ризика, а нарочито да се искључи латентни поремећај гликорегулације, који представља потенцијални ризик за спинални неурогенски поремећај [19]. У породици деце са ФПМ нађена је повећана учесталост артеријске хипертензије и дијабетеса мелитуса, што захтева даља испитивања.

Важно је напоменути да овај рад пружа доказе да је неинвазивно испитивање о поремећају мокрења од велике користи. Основ за добру дијагнозу ФПМ код деце је квалитетна анамнеза о мокрењу, која је допуњена дневником о мокрењу, јер само на основу добро узетих анамнестичких података искусан лекар ће с великом вероватноћом предвидети какав је уродинамски налаз [17]. Код болесника с лакшим обликом обољења мокраћних путева, анамнеза, преглед уринског тракта ултразвуком пре и после мокрења и налази два-три урофлоуметријска прегледа довољни су да се у највећем броју случајева постави дијагноза ФПМ и почне лечење болесника с овим обољењем. Уродинамско испитивање се мора урадити код болесника са тежим обликом болести [17] и онда када лечење које се темељи на налазима неинвазивних испитивања у току три месеца до шест месеци не доведе до побољшања стања или излечења болесника.

ЗАКЉУЧАК

Функционални поремећаји мокрења су чести код деце, при чему су чешћи код девојчица него код дечака. Углавном се испољавају симптомима ургенције (хитне инконтиненције). Дисфункционално мокрење се чешће налази код деце која имају паренхиматозно оштећење бубрега. Деца са ФПМ често имају понављане уринске инфекције и везикоуретерни рефлукс. Око 70% деце са дијагнозом ФПМ има окултни спинални поремећај, који вероватно има удела у настанку поремећаја мокрења. Подаци из анамнезе о мокрењу су кључни за постављање дијагнозе поремећаја мокрења код деце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function recommended by the International Continence Society. *Int Urogynecol J* 1990; 1:45-8.
2. Norgaard JP, Van Gool JD, Hjalms K, Djurhus JC, Hellström AL. Standardization and definitions in lower tract dysfunction in children. ICCS Report 1993-1996.
3. Kostić M. Disfunkcija mokraćne bešike-funkcionalni poremećaji kod dece. *Acta Medica Pediatrica* 1998; 2:1161-71.
4. Meadow SR. Day wetting. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:178-84.
5. Hellström AL, Hansson E, Hansson S, Hjalms K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year Swedish school entrants. *Eur J Pediatr* 1990; 149:434-7.
6. Koff SA, Murtagh DS. The uninhibited bladder in children. Effect of treatment on recurrence of urinary tract and on vesicoureteral reflux resolution. *J Urol* 1983; 130:1138.
7. Varlam DE, Dippell J. Non-neurogenic bladder and chronic renal insufficiency in childhood. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:1-5.
8. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:571-90.
9. Kostić M. Genetske determinante funkcionalnih poremećaja mokrenja kod dece [disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet; 2002.
10. Van Gool JD, Vivjerberg MAW, De Jong TPV. Functional daytime incontinence-clinical and urodynamic assesment. *Scand J Urol Nephrol* 1992; 141:58-69.
11. Griffiths DJ, Scholtjeimer RJ. Vesicoureteral reflux and lower urinary tract dysfunction: evidence for 2 different reflux/dysfunction complexes. *J Urol* 1987; 137:240-4.
12. Snodgrass R. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology* 1991; 38:341-4.
13. Koff SA, Lapides J, Piza DH. Association of urinary tract infection and reflux with uninhibited bladder contractions and voluntary sphincter opstruction. *J Urol* 1979; 122:373-6.
14. Hinman F, Baumann FW. Vesical and uretral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. *J Urol* 1973; 109:727.
15. Kostić M, Stanković A, Peco-Antić A, Živković M, Glišić S, Jovanović O, et al. ACE and ART1 gene polymorphism in children with UBD and upper urinary tract dilatation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(9):C86.
16. Stanković A, Kostić M, Peco-Antić A, Živković M, Đurić T, Alavantić D, et al. ATR1 A1166C gene polymorphism in children with urinary bladder dysfunction – UBD and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(9):C86.
17. Djurhus JC, Hjalms K, Peters CA. Evaluation in children who wet. Third Course on Paediatric urodynamic.
18. Dudley J, Johanstan A, Gardner A, McGraw M. The deletion polymorphism of the ACE gene is not an independent risk factor for renal starring in children with vesico-ureteric reflux. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:652-4.
19. Pardo R, Málaga S, Coto E, Navarro M, Alvarez V, Espinosa L, et al. Renin-angiotensin system polymorphism and renal scarring. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:110-4.

VOIDING DYSFUNCTION IN CHILDREN AGED FIVE TO 15 YEARS

Dragana KARAKLAJIĆ¹, Amira PECO-ANTIĆ²

¹University Children's Hospital, University School of Medicine, Belgrade; ²Health Centre South Banat, Pančevo

ABSTRACT

Voiding dysfunction in children was analyzed in 91 patients in a period from January 1st to October 1st 1998. Most of the patients had functional voiding disorder (92.31%), and only 7.69% manifested monosymptomatic night enuresis. The number of girls was bigger in the group of patients with voiding dysfunction while the boys were predominant in the group with monosymptomatic nocturnal enuresis. More than a half of children with functional voiding disorder had repeated urinal infections (58.23%), incontinence (93.49%), need for urgent voiding (68.13%), and vesicoureteral reflux (47.61%). The most common type of voiding dysfunction was urge syndrome/urge inconti-

nence. The incidence of dysfunctional voiding disorder was more often in children with scarring changes of kidney which were diagnosed by static scintigraphy.

Key words: voiding dysfunction, repeated urinal infections, vesicoureteral reflux, children

Dragana KARAKLAJIĆ
Zdravstveni centar „Južni Banat“
Miloša Trebinjca 2
26000 Pančevo
Tel: 013 331 670

OPEN WEDGE ОСТЕОТОМИЈА И КАЛУСНА ДИСТРАКЦИЈА СПОЉНИМ ФИКСАТОРОМ НА ДИСТАЛНОМ ФЕМУРУ И ПРОКСИМАЛНОЈ ТИБИЈИ КОД АРТРОЗЕ КОЛЕНА СА ВАЛГУС И ВАРУС ДЕФОРМИТЕТОМ

Саша МИЛЕНКОВИЋ, Милорад МИТКОВИЋ, Миле РАДЕНКОВИЋ,
Миодраг СТАНОЈКОВИЋ, Иван МИЦИЋ, Саша КАРАЛЕЈИЋ

Ортопедско-трауматолошка клиника, Ниш

КРАТАК САДРЖАЈ

У лечењу деформитета колена примењују се различити методи. *Open wedge* остеотомија и калусна дистракција помоћу спољњег фиксатора је једна од њих. У раду приказујемо резултате лечења 16 болесника с артрозом колена која је праћена варус или валгус деформитетом (десет варус и шест валгус деформитета). *Open wedge* остеотомија варус деформитета је рађена на проксималној тибији, а код валгус деформитета на дисталном делу фемура. Оперисани су болесници са варусом колена већим од 10° и валгусом већим од 12°. Код свих болесника је пре *open wedge* остеотомије и постављања спољњег фиксатора урађена артроскопија колена (менисцектомија, дебридман хрскавице, фораж кондила, екстракција слободних зглобних тела). Болесници су надгледани годину дана после операције. Резултати лечења су добри код свих болесника. Тегобе и бол у колелу су значајно смањени код свих оперисаних особа. Метод је минимално инвазиван и релативно лак за извођење. Апарат – спољни фиксатор по Митковићу *M20-CD-V* – омогућава континуирану калусну дистракцију уз истовремено исправљање варус или валгус деформитета колена.

Кључне речи: *open wedge* остеотомија, калусна дистракција, спољни фиксатор, артроза колена, валгус деформитет, варус деформитет

УВОД

У дијагностици морфолошких и функционалних сметњи колена, у каузалном и превентивном лечењу, као и у планирању и техници хируршких захвата значајно место има примењена биомеханика, а најбољи пример су корективне остеотомије у подручју колена. Корективним остеотомијама се отклањају крива оптерећења колена и настанак дегенератив-

них промена хрскавице зглоба. Ангуларни деформитети изазивају трајне поремећаје напрезања и оптерећења колена. То је главни разлог за настанак артрозе колена, која је веома честа болест код особа старијих од 40 година. Промењени статички односи оптерећења колена (валгус, или Х колено, и варус, или О колено) убрзавају настанак хроничних дегенерационих артроза колена. Оптерећење колена је подједнако распоређено по површини целог колена, тј. на медијални и латерални компартман (енгл. *compartment* – одељак) колена. Код валгус деформитета колена долази до појачаног напрезања у латералном делу колена. Код варус деформитета колена појачано напрезање је у медијалном делу колена [1]. Остеотомија дисталног фемура или проксималне тибије има за циљ померање резултујуће силе оптерећења колена медијално, односно латерално. Последњих година се у ортопедској пракси користе методи *open wedge* и *closed wedge* остеотомије и хемикалотазе, као и калусне дистракције са циљем исправљања ангуларних деформитета колена помоћу апарата – спољних фиксатора [2, 3] (Слика 1).

ЦИЉ РАДА

Ангуларни деформитети колена се исправљају класичним корективним остеотомијама на фемуру или тибији и фиксацијом места остеотомије ангуларним плочама. Циљ рада је био да се покаже могућност контролисаног и континуираног исправљања ангуларних деформитета колена методом хемикортикотомије и хемикалотазе помоћу спољњег фиксатора по Митковићу (*M20-CD-V*).



СЛИКА 1. Спољни фиксатор по Митковићу (*M20-CD-V*) за корекцију ангуларних деформитета.

FIGURE 1. Mitkovic's external fixator (*M20-CD-V*) for the angular deformities correction.

МЕТОД РАДА

У раду су приказани резултати лечења 16 болесника (десет са варус и шест са валгус деформитетом) који су оперисани на Ортопедско-травматолошкој клиници у Нишу. Код десет болесника је урађена *open wedge* остеотомија проксималне тибије, а код шест *open wedge* остеотомија дисталног фемура. За фиксацију је коришћен спољни фиксатор по Митковићу *M20-CD-V* (D.O.O. „Traffic“ Ниш). Време надгледања оперисаних болесника било је 12 месеци.

Хируршка техника

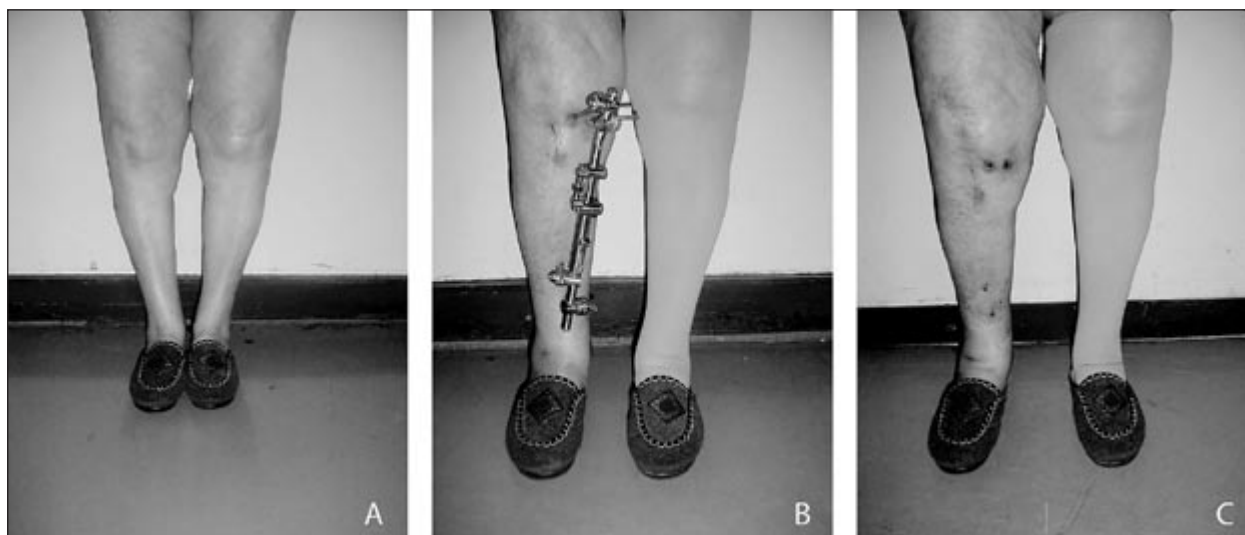
Пре примене *open wedge* остеотомије код свих болесника је урађена артроскопија колена, у току које су код свих болесника урађени дебридман хрскавице, шејвинг (енгл. *shaving* – бријање; заглађивање хрскавице зглоба), фораж кондила, екстракција слободних зглобних тела и парцијална менисцектомија оштећених и дегенерисаних менискуса. После артроскопије се приступило *open wedge* остеотомији дисталног фемура, односно проксималне тибије кроз малу инцизију коже дужине 3-4 cm. *Open wedge* остеотомија је изведена помоћу длета. На проксималној тибији се остеотомија ради непосредно испод туберозитаса тибије. Истовремено се уради и остеотомија фибуле. Затим се постављају клинови спољњег фиксатора кроз инцизију на кожи која је дугачка 1 cm, и то два клина проксимално а два дистално од места остеотомије. Специјални рам спољњег фиксатора са покретним зглобом (*M20-CD-V*) поставља се због каснијег исправљања валгус или варус деформитета. Десетак дана после *open wedge* остеотомије почиње такозвана хемикалотаза, односно калусна дистракција. Специјална конструкција спољњег фиксатора омогућава исправљање деформитета. Исправљање ангуларног деформитета се прати клиничким и радиолошким поступцима. Ход са штакама се дозвољава одмах после операције. Апарат – спољни фиксатор се скида након зарастања места остеотомије, у амбуланти и без анестезије.

РЕЗУЛТАТИ

Оперисано је 16 болесника (11 жена и пет мушкараца) од 2001. до 2003. године. Просечна старост оперисаних болесника била је 53 године (42-60). Код десет болесника је, због варус деформитета, урађена *open wedge* остеотомија проксималне тибије, а код шест болесника, због валгус деформитета, *open wedge* остеотомија дисталног фемура. Ношење спољњег фиксатора трајало је, у просеку, 13,5 недеља (11-16 недеља). Није било компликација током операције. Код једног болесника је дошло до инфекције око проксималних клинова спољњег фиксатора на тибији. Спољњи фиксатор је скинут, а затим је стављен гипс око потколенице. Сви оперисани болесници су се успешно излечили. Код свих је дошло до исправљања деформитета (валгус у колену није већи од 2°) и до значајног смањења бола у колену.

Болесник 1.

Болесница стара 60 година, са медијалном артрозом колена и варус деформацијом, оперисана је због јаких болова у колену и хроничног отока (Слика 2). Прегледом артроскопом дијагностиковани су дегенерација медијалног менискуса, оштећење хрскавице зглоба медијалних кондила фемура и тибије, као и хронични синовитис колена. Урађени су: парцијална медијална менисцектомија, шејвинг хрскавица зглоба медијалних кондила фемура и тибије и фораж медијалног кондила фемура. Потом је урађена *open wedge* остеотомија проксималне тибије испод туберозитаса тибије и постављен спољни фиксатор по Митковићу *M20-CD-V*. Болесница је ходала неколико дана после операције без ослонаца на оперисану ногу, с тим што су покрети у колену оперисане ноге били дозвољени. Десетак дана после операције почела је калусна дистракција, односно исправљање варус деформитета. Исправљање деформитета је праћено клиничким и радиолошким поступцима (Слике 3 и 4). Спољни фиксатор је скинут 12 недеља по-

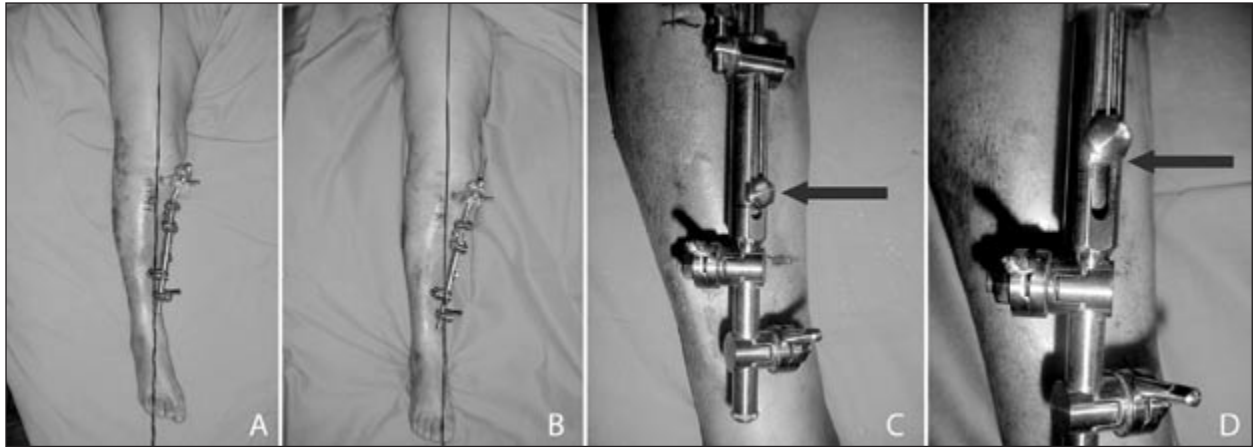


СЛИКА 2. Варус деформација колена пре операције (А), после исправљања деформитета (В) и после скидања спољњег фиксатора (С).
FIGURE 2. Varus knee deformity prior to the operation (A), after the knee correction (B) and after the external fixator removal (C).

сле операције. Ослонац на оперисану ногу се прогресивно повећавао до осме недеље од операције, када је дозвољен пун ослонац. Болесница се успешно рехабилитовала, а резултат лечења после годину дана од операције је добар. Бол у колену је значајно мањи, а покрети у физиолошким границама.

Болесник 2.

Болесница стара 43 године, са латералном артрозом колена и валгус деформитетом (Слика 5), оперисана је због јаких болова у колену. Прегледом артроскопом дијагностиковани су: дегенерација лате-



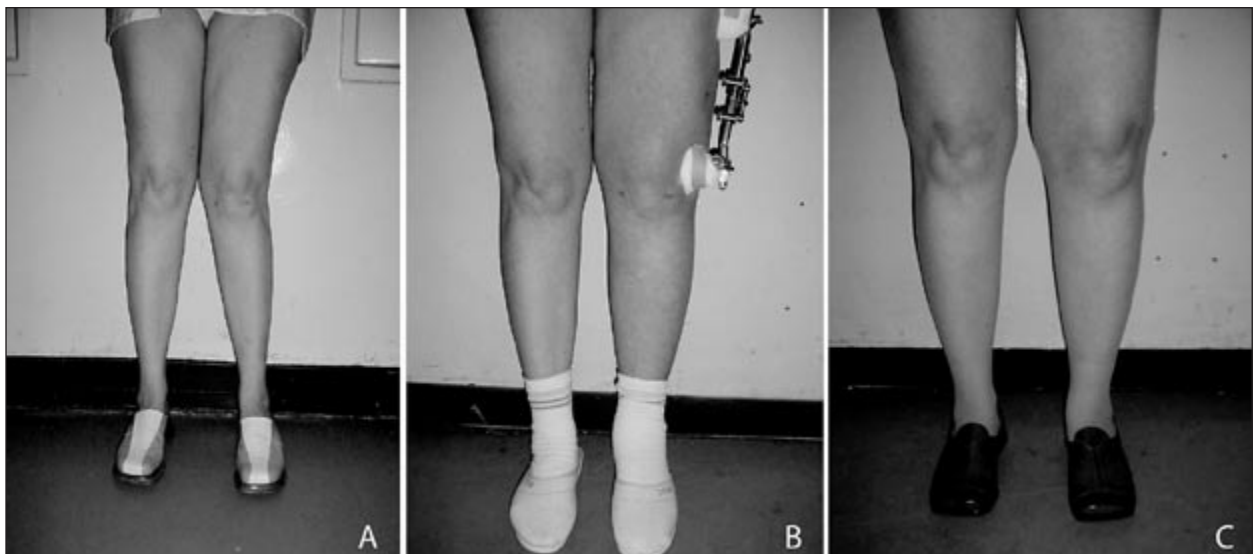
СЛИКА 3. Правац пружања механичке осовине оперисане ноге пре операције (А) и после исправљања валгус деформитета (В). Спољњи фиксатор пре (С) и после калусне дистракције (Д).

FIGURE 3. Direction of the mechanical axis on the operated leg prior to the operation (A) and after the knee deformity correction (B). The external fixator before (C) and after callus distraction (D).



СЛИКА 4. Рендгенски снимак пре операције (А) и после операције (В), у току калусне дистракције (С), по завршетку калусне дистракције (Д) и после скидања спољњег фиксатора (Е).

FIGURE 4. Radiographs before (A) and after the operation (B), during callus distraction (C), at the end of callus distraction (D) and after the external fixator removal (E).



СЛИКА 5. Валгус деформација колена пре операције (А), после исправљања деформитета (В) и после скидања спољњег фиксатора (С).

FIGURE 5. Valgus knee deformity prior to the operation (A), after knee deformity correction (B) and after the external fixator removal (C).

ралног менискаса, оштећење хрскавица зглоба латералног кондила фемура и тибије до субхондралне кости, неколико слободних хрскавичних зглобних тела и хронични синовитис колена. Урађени су: парцијална латерална менисцектомија, шејвинг зглобних хрскавица латералних кондила фемура и тибије, фораж латералног кондила фемура и екстракција слободних зглобних тела. После артроскопије колена урађена је *open wedge* остеотомија дисталног фемура и постављен спољни фиксатор по Митковићу *M20-CD-V*. Ходање без ослонаца је било дозвољено неколико дана после операције, као и покрети у зглобу колена. Хемикалотаз (калусна дистракција), односно исправљање валгус деформитета помоћу спољњег фиксатора почело је десетог дана после операције.

Исправљање деформитета је праћено клиничким и радиолошким поступцима (Слике 6 и 7). Спољни фиксатор је уклоњен после 16 недеља. Пун ослонац на оперисану ногу је дозвољен после десет недеља. Болесница се успешно рехабилитовала. После годину дана од операције болесница хода нормално, без ограничења покрета у колону. Бол у колону се јавља само после већих физичких напора.



СЛИКА 6. Правац пружања механичке осовине оперисане ноге пре операције (А) и после исправљања валгус деформитета (В).
FIGURE 6. Direction of the mechanical axis on the operated leg prior to the operation (A) and after the knee deformity correction (B).



СЛИКА 7. Рендгенски снимак пре операције (А), после операције (В, С), по завршетку калусне дистракције и исправљања деформитета (Д) и после скидања спољњег фиксатора (Е).
FIGURE 7. Radiographs before the operation (A), after the operation (B, C), at the end of callus distraction and deformity correction (D) and after the external fixator removal (E).

ДИСКУСИЈА

Ангуларни деформитети колена, било примарни или секундарни, доводе до статичких сметњи и неправилног оптерећења на колону, услед чега може да настане тешка артроза. Циљ лечења је уклањање или ублажавање тегоба код болесника и успоравање напредовања болести. Успешност операције се огледа у смањењу или нестанку бола и бољој функционалној покретљивости колена [1]. Такође, артроскопском хирургијом су омогућени: дебридман хрскавице, шејвинг, фораж оштећених кондила, екстракција слободних зглобних тела и менисцектомија дегенерисаних менискаса [4-6].

Применом остеотомије дисталног фемура и проксималне тибије помера се линија оптерећења у зглобу колена [7, 8]. Овај метод је биолошке природе и има значајно место у решавању ангуларних деформитета колена [9]. Код болесника с тешким деформирујућим артрозама колена алоартропластика зглоба колена је метод избора [10].

Појам кортикотомије у ортопедију је увео Илизаров [2]. *Open wedge* остеотомија и хемикалотаз, односно калусна дистракција, јесу минимално инвазивне операције биолошке природе, чији је циљ померање линије оптерећења у зглобу колена [11, 12].

Спољни фиксатор по Митковићу *M20-CD-V* са покретним зглобом омогућава релативно једноставно постављање и лаку корекцију ангуларних деформитета колена. Апарат је унилатералан и омогућава тродимензионалну стабилност. Са дистракционим додатком овај апарат омогућава не само кориговање ангуларних деформитета, већ и продужење костију. Континуираном калусном дистракцијом на месту остеотомије спољни фиксатор *M20-CD-V* омогућава контролисано и потпуно кориговање ангуларних деформитета колена [2], а опасност од настанка компликација током операције је сведена на најмању мору. Оперисаним болесницима је дозвољено да ходају убрзо после операције, а дозвољена је и рана рехабилитација зглоба колена. Артроскопијом колена, која се ради пре *open wedge* остеотомије, омогућени су потпуни увид у стање зглоба колена и низ терапијских поступака (дебридман, шејвинг, фораж, екстракција слободних зглобних тела, менисцектомија).

ЗАКЉУЧАК

Ангуларни деформитети колена доводе до превремене артрозе колена. *Open wedge* остеотомија и калусна дистракција, односно хемикалотаз су најмање инвазивни методи, чијом се применом помоћу спољњег фиксатора по Митковићу *M20-CD-V* омогућавају континуирано и сигурно исправљање ангуларних деформитета колена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Koržinek K, Pečina M. Corrective osteotomy in the knee joint. In: Pečina M, editor. The Knee-Applied Biomechanics. Zagreb: JUMENA; 1982. p.171-84.
2. Mitković M, Radenković M, Golubović Z, Mladenović D, Milenković S, Micić I, et al. Reconstructive procedures on lower extremities using Mitkovic external fixation system. Acta Fac Med Naiss 2002; 19(3-4):179-84.
3. Weale AE, Lee AS, MacEachern AG. High tibial osteotomy using axial external fixator. Clin Orthop 2001; 382:154-67.
4. Dandy DJ. Arthroscopic management of the knee. London: Churchill Livingstone; 1987. p.106-8.
5. Keene JS, Dyreby JR. High tibial osteotomy in the treatment of osteoarthritis of the knee. The role of pre-operative arthroscopy. J Bone Joint Surg 1983; 65A:36-42.
6. Schonholtz GJ. Arthroscopic debridement of the knee joint. Orthop Clin North Am 1989; 20:257.
7. Edgerton BC, Mariani EM, Morrey BF. Distal femoral varus osteotomy for painful genu valgum. A five-to-11-year follow-up study. Clin Orthop 1993; 288:263-9.
8. Mathews J, Cobb AG, Richardson S, Bentley G. Distal femoral osteotomy for lateral compartment osteoarthritis of the knee. Orthopedics 1998; 21(4):437-40.
9. Coventry MB. Osteotomy about the knee. Indications, operative technique and results. J Bone Joint Surg 1978; 55A:23-48.
10. Coventry MB, Upshaw JE, Riley LH, Finerman GAM, Turner RH. Geometric total knee arthroplasty. Patient data and complications. Clin Orthop 1976; 120:47-53.
11. Gerdhem P, Abdon P, Odenbring S. Hemicallosis for medial gonarthrosis: a short-term follow-up of 21 patients. Arch Orthop Trauma Surg 2002; 122(3):134-8.
12. Magyar G, Toksvig-Larsen S, Lindstrand A. Open wedge tibial osteotomy by callus distraction in gonarthrosis. Operative technique and early results in 36 patients. Acta Orthop Scand 1998; 69(2):147-51.

OPEN WEDGE OSTEOTOMY AND CALLUS DISTRACTION BY MEANS OF THE EXTERNAL FIXATOR IN DISTAL FEMUR AND PROXIMAL TIBIA IN KNEE ARTHROSIS WITH VALGUS AND VARUS DEFORMITY

Saša MILENKOVIĆ, Milorad MITKOVIĆ, Mile RADENKOVIĆ, Miodrag STANOJKOVIĆ, Ivan MICIĆ, Saša KARALEJIĆ

Orthopedic and Traumatology Clinic, Niš

ABSTRACT

Various methods can be applied for treatment of knee deformity. One of them is open wedge osteotomy and callus distraction by means of the external fixator. This paper presents the results of treatment of 16 patients with knee arthrosis associated with varus and valgus deformities (10 varus and 6 valgus deformities). Open wedge osteotomy of the varus deformity was performed in the proximal tibia, and in case of the valgus deformity in the distal part of the femur. The patients who were operated on had a knee varus larger than 10 degrees and a knee valgus larger than 12 degrees. Prior to open wedge osteotomy and application of the external fixator, knee arthroscopy was performed (meniscectomy, cartilage drilling and shaving, debridement, the extraction of loose bodies). After one-year follow-up, the final outcome of the treatment was

positive in all patients. The treatment alleviated the pain in these patients. The method is minimally invasive and relatively easily applied. Mitkovic's external fixator type M20-CD-V allows for continuous callus distraction with simultaneous correction of the varus or valgus knee deformity.

Key words: open wedge osteotomy, callus distraction, external fixator, knee arthrosis, valgus and varus deformity

Saša MILENKOVIĆ

Ortopedsko-traumatološka klinika

Bulevar dr Zorana Đinđića 48, 18000 Niš

Tel: 018 330 184

E-mail: sasa65@bankerinter.net

РЕВАСКУЛАРИЗАЦИЈА БУБРЕГА – ПРИКАЗИ ТРИ БОЛЕСНИКА

Лазар Б. ДАВИДОВИЋ¹, Радомир Б. СИНЂЕЛИЋ¹, Мирјана Љ. СТАНОЈЕВИЋ²,
Илија Б. КУЗМАНОВИЋ¹, Момчило М. ЧОЛИЋ¹, Мирјана Д. ПЕРИШИЋ³, Синиша У. ПЕЈКИЋ

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

²Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд;

³Институт за дигестивне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Приказана су три болесника код којих је реваскуларизација бубрега била успешна и код којих се функција бубрега нормализовала. Код сва три болесника дошло је до слабости бубрега и реноваскуларне хипертензије услед оклузије бубрежних артерија, која је била удружена с анеуризмом аорте (две абдоменске и једна торакоабдоменска). Пре операције сви болесници су били на хемодијализи: први болесник је био четири месеца, други 25 дана, а трећи два дана. После реваскуларизације бубрега, код првог болесника функција бубрега се нормализовала одмах, код другог после три месеца, а код трећег после десет дана. Код једног болесника се артеријски притисак нормализовао без даље примене лекова, док се код другог два болесника значајно смањило уз примену мале дозе одговарајуће терапије. Код пажљиво одабраних испитаника реваскуларизација нефункционалног бубрега која је узрокована оклузијом реналне артерије може довести до нормализовања функције бубрега и корекције реноваскуларне хипертензије. Код ових болесника је за очување бубрега током њиховог нефункционисања од изузетног значаја колатерална циркулација бубрега.

Кључне речи: реваскуларизација бубрега

УВОД

Услед оклузије реналних артерија може доћи до реноваскуларне хипертензије и слабости бубрега [1-8]. У раду су приказана три болесника код којих је успешна реконструкција бубрежних артерија довела до потпуне нормализације функције бубрега. Успешност хируршког захвата се огледала у повећању, односно успостављању диурезе, престанку потребе за даљом дијализом и снижавању или потпуном регулисању крвног притиска.

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесник, стар 54 године, примљен је због болова у леђима који су се јавили изненада. Последња четири месеца пре пријема у болницу код болесника су се јавиле инсуфицијенција бубрега (због које је морао да иде на хемодијализу) и артеријска хипертензија. Девет месеци пре тога код болесника је урађен аорто-коронарни бајпас због коронарне болести.

Налази компјутеризоване томографије и ангиографије су показали торакоабдоменску анеуризму (Crawford тип IV) с оклузијом обе реналне артерије. На налазу ултрасонографије уочени су нормална величина бубрега и очуван паренхим, а на налазу ангиографије примећена је колатерална циркулација преко које се „пун“ дистални део бубрежних артерија и приказује паренхим бубрега.

Хируршки захват је изведен кроз торакофренолапаротомију. За репарацију анеуризме је коришћен дакрон (Dacron) графт од 22 mm. Трункус целијакус, горња мезентеријска и десна ренална артерија су имплантиране техником заједничког Кареловог (Carrell) пача. Пре имплантације учињена је тромбектомија проксималног дела десне бубрежне артерије, после чега је добијен ретроградни проток. Оклуди-

рани проксимални део леве бубрежне артерије је ресециран и након тога је на њој учињен бајпас дакрон графтом од 8 mm.

Одмах после операције успостављена је диуреза. Током постоперационог периода функција бубрега се нормализовала и већ три месеца после операције код овог болесника није било потребно лечење дијализом. Крвни притисак се скоро нормализовао уз примену мале дозе одговарајуће терапије.

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 49 година, примљена је на Институт за урологију и нефрологију због престанка мокрења и хипертензије. Наредних 25 дана она је била на хемодијализи, а крвни притисак је контролисан применом одговарајућих лекова. У 34. години хируршки јој је одстрањен леви бубрег због нефросклерозе. На прегледу десног бубрега ултрасонографом уочен је очуван паренхим дужине од 11 cm, а на налазу Доплер (Doppler) ултрасонографије бубрежне артерије и вене уочено је непостојање протока у оба крвна суда. На налазу ултрасонографије абдоменске аорте уочена је супраренална анеуризма попречног промера од 3,8 cm са дебелим паријеталним тромбом. Налаз ране ангиографске фазе је потврдио поменути анеуризму без приказа реналних артерија (Слика 1). На налазу касне ангиографске фазе уочени су средњи и дистални део десне реналне артерије, као и добра васкуларизација паренхима бубрега, захваљујући одличној колатералној циркулацији бубрега (Слике 2 и 3).

Операција је извршена у условима континуиране епидуралне аналгезије и опште ендотрахејске анестезије. После медијалне лапаротомије мобилисан је асцендентни колон и ротиран медијално, а затим је примењен Кохеров (Kocher) маневар. Прво је супра-

ренална анеуризма абдоменске аорте репарирана са бифуркационим дакрон графтом. Оклудирани, проксимални део десне реналне артерије је ресециран, а затим је артерија мобилисана и имплантирана у дакрон графт. Одмах после хируршког захвата успостављена је диуреза, а функција бубрега и артериј-

ски притисак су се потпуно нормализовали првог дана од операције. Болесница се више не лечи ни дијализом, нити антихипертензивима.

ПРИКАЗ ТРЕЋЕГ БОЛЕСНИКА

Болесник, стар 64 године, примљен је као хитан случај због болова у леђима који су се изненада јавили и престанка мокрења. Тегобе су трајале два дана пре пријема у установу. Девет година раније, због ратне повреде, хируршки му је одстрањен леви бубрег. Отада има повишен крвни притисак и благу слабост бубрега, који су се погоршали шест месеци пре операције.

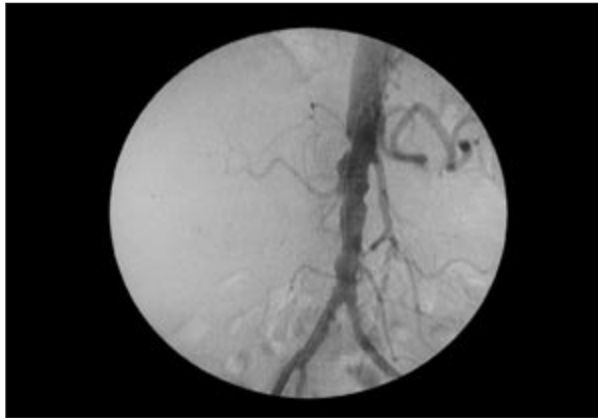
Налази ултрасонографије абдомена и ангиографије су показали супрареналну анеуризму абдоменске аорте и оклузију десне бубрежне артерије. На налазу ултрасонографије уочени су очуван паренхим и нормална величина бубрега, а налази касне ангиографске фазе показују богату колатералну циркулацију бубрега.

Операција је изведена у условима континуиране, тораке епидуралне аналгезије и опште ендотрахејске анестезије кроз лумботомни приступ након субпериосталне ресекције једанаестог ребра. Анеуризма је репарирана тубуларним дакрон графтом од 20 *mm*. У проксималну анастомозу су укључене све висцералне гране, уз претходну тромбектомију десне реналне артерије. После операције јавила се диуреза, али је наредних десет дана болесник морао бити на дијализи. После тог периода ренална функција се потпуно нормализовала, болесник није више лечен дијализом, а крвни притисак се скоро нормализовао уз примену малих доза одговарајуће терапије.

ДИСКУСИЈА

Најчешћи узроци обољења реналних артерија су артериосклероза (код старијих особа мушког пола са фактором ризика за настанак обољења) [3, 9-12] и фибромускуларна дисплазија (код младих особа женског пола без фактора ризика за настанак обољења и код деце) [13]. Оклузивна и анеуризматска болест аорте могу изазвати стенозантно-оклузивне лезије артерија бубрега [10-12, 15, 16]. Код свих наших болесника постојала је анеуризма аорте.

Све стенозе реналних артерија које су веће од 70% неминовно се завршавају оклузијом [3, 9, 17-19]. Последица ових промена на реналној артерији је развој исхемије бубрега и колатералне циркулације. Колатерална циркулација је кључни фактор за опстанак паренхима бубрега током периода оклузије бубрежне артерије [1, 3, 4, 9, 12]. За ову циркулацију су битна два чиниоца. Први чинилац су бочне гране артерија бубрега: доња надбубрежна артерија, перипелвисне гране (васкуларизују бубрежну карлицу), периуретерне гране (васкуларизују горњи део уретера) и капсулне гране (васкуларизују масну капсулу бубрега) [20-23]. Други чинилац су прве три до четири лумбалне артерије. Прве три лумбалне артерије се анастомозирају са горњим и доњим капсулним грана-



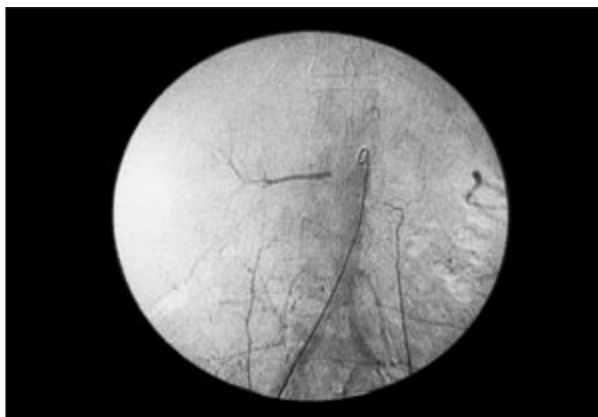
СЛИКА 1. Ангиографија (рана фаза) показује анеуризму абдоменске аорте, при чему се не виде реналне артерије (Болесник 2).

FIGURE 1. Angiography (early phase) shows the aortic aneurysm without any renal artery (Case 2).



СЛИКА 2. Ангиографија (касна фаза) показује оклузију проксималног дела десне реналне артерије. Приказују се средњи и дистални део артерије, као и паренхим бубрега, који је очуван захваљујући богатом колатералном систему (Болесник 2).

FIGURE 2. Angiography (late phase) shows an occlusion of the proximal part of the right renal artery. The mid and distal parts of the same artery are patent (Case 2).



СЛИКА 3. Ангиографија (најкаснија фаза) детаљније приказује паренхим бубрега (Болесник 2).

FIGURE 3. Angiography (late phase) shows the intact kidney's parenchyma supplied by the external collateral blood flow (Case 2).

ма, док се четврта лумбална артерија анастомозира са доњом капсулном артеријом. Са периуретерним и перипелвисним артеријама могу бити анастомозирани интеркостне и гонадне артерије, као и доња френична артерија [22-24]. Ова циркулација увек постоји, али се „активира“ једино у случају оклузије артерије бубрега. Она, наравно, није довољна за нормално функционисање бубрега.

Критеријуми за процену сврсисходности реваскуларизације нефункционалног бубрега су [1, 4, 17, 25-29]:

- дужина бубрега већа од 9,5 *cm* потврђена прегледом ултрасонографом;
- очуван бубрежни паренхим потврђен прегледом ултрасонографом;
- колатерална бубрежна циркулација потврђена прегледом ангиографом.

Сви наши болесници су испуњавали поменуте критеријуме. Код болеснице са десним бубрегом нормалне морфологије прегледом доплером није регистрован проток у бубрежној вени, што је последица слабог артеријског дотока у бубрег. Такав налаз доплером може се погрешно протумачити као тромбоза бубрежне вене. Код ове болеснице се на патохистолошком налазу уочила хронична оклузија атеросклеротске етиологије на исходишту десне бубрежне артерије. Код свих наших болесника је постоперационо (у периоду од неколико сати до три месеца) дошло до потпуног нормализовања функције бубрега, после чега нису више морали бити лечени дијализом. Према подацима из литературе, после реваскуларизације нефункционалног бубрега потпуни опоравак функције бубрега јавља се код 50-75% болесника [10, 17, 29, 30]. Такође, код 10-25% болесника код којих је била реноваскуларна хипертензија више није потребна медикаментна терапија (један наш болесник), док се код 75-90% таквих болесника крвни притисак значајно снижава, али је потребна примена одговарајућих лекова (два наша болесника) [15, 29, 30].

У нашој малој групи болесника није било смртног исхода, док се у литератури наводи морталитет од 1-3% после оваквих операција [2, 12, 13, 15, 30].

ЗАКЉУЧАК

Код пажљиво одабраних испитаника реваскуларизацијом нефункционалног бубрега који је настао услед оклузије бубрежне артерије успешно се лече реноваскуларна хипертензија, акутна и хронична инсуфицијенција бубрега. Код таквих болесника је за оживљавање нефункционалног бубрега од изузетног значаја постојање колатералне циркулације.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sela E, Fazer S, Karmeli R. Successful delayed revascularization for renal artery occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 23:79-81.
2. Jordan WD Jr, Smith RB Third, Salam AA, et al. The occluded renal artery: an ongoing challenge. *Ann Vasc Surg* 1995; 9:344-51.
3. Recognition and management of reversible renal failure. *S Med J* 1994; 87:1018-27.
4. Patterson LT, Boch GA, Guzzeta PC, et al. Restoration of kidney function after prolonged renal artery occlusion. *Ped Nephrol* 1990; 4:163-5.
5. Plember LB, Mendosa SA, Kaplan GW. Hypertension in infancy: The case of aggressive management. *J Urol* 1975; 113:555-7.
6. Valdez F, Saieh C, Kramer A. Surgical treatment of complete renal artery occlusion in pediatric patients. *Ann Vasc Surg* 1990; 4:490-3.
7. Hupp T, Clorius JH, Allenberg JR. Renovascular hypertension. Predicting surgical cure with exercise renography. *J Vasc Surg* 1991; 14:200-7.
8. Bergentz SE, Bergquist D, Weibull H. Changing concepts in renovascular surgery. *Br J Surg* 1989; 76:429-30.
9. Novic CA. Options for therapy of ischemic nephropathy: role of angioplasty and surgery. *Sem Nephrol* 1996; 15:53-60.
10. Chaikof EL, Smith RB Third, Salam AA, et al. Empirical reconstruction of the renal artery. Long-term outcome. *J Vasc Surg* 1996; 24:406-14.
11. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL, et al. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *Q J Med* 1994; 87:413-21.
12. Shifrin EG, Nitz M, Morgan B. Revascularization for a poorly functioning solitary kidney. *Eur J Vasc Surg* 1991; 5:421-3.
13. Hiner LB, Talkner B. Renovascular hypertension in children. In: Rocchini AP, editor. *Childhood hypertension in the pediatric clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Comp; 1993; 40(1):123-4.
14. Witz M, Erez I, Korte Z, et al. Simultaneous aortic and renal revascularization in chronic renal artery occlusion. *Harefnah* 1991; 15:443-6.
15. Tapper D, Brand T, Hickam R. Early diagnosis and management of renovascular hypertension. *Am J Surg* 1978; 135:495-500.
16. Hupp T, Allenberg JR, Post K, Roefen T, Meier M, Clorius JH. Renal artery aneurysm: surgical indications and results. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6:477-86.
17. Perona PG, Baker WH, Fasco R, et al. Successful revascularization of an occluded renal artery after prolonged anuria. *J Vasc Surg* 1989; 9:817-21.
18. Torsello G, Szabo Z, Kutkuhn B, et al. Ten years experience with reconstruction of the chronic totally occluded renal artery. *Eur J Vasc Surg* 1987; 1:327-33.
19. Schieber MS, Dohl MA, Novick A. The normal history of atherosclerotic and fibrous renal artery disease. *Urol Clin North Am* 1984; 11:383-92.
20. Holinsehad WH, Rosle C. *Textbook of anatomy*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp; 1985.
21. Adachi B. *Des arteriensystem der Japaner*. Kyoto: Kenkyu-Sha; 1928.
22. Boisjen E. Angiographic study of the anatomy of single and multiple renal arteries. *Acta Radiol (Stockh)* 1959; Suppl:183.
23. Kahn PC. Selective angiography of the inferior phrenic arteries. *Radiology* 1967; 88:1.
24. Zuchelli P, Zuccal A. Ischemic renal failure. *Contrib Nephrol* 1996; 119:59-66.
25. Lawrie GM, Morris GC Jr, Debaek ME. Long-term results of treatment of the totally occluded renal artery in forty patients with renovascular hypertension. *Surgery* 1980; 88:753-9.
26. Ascer E, Gennareo M, Rogers D. Unilateral renal artery revascularization can salvage renal function and terminate dialysis in selected patients with uremia. *J Vasc Surg* 1993; 18:1012-18.
27. Newman VS, Dean RH. Ischemic nephropathy as an indication for renal artery reconstruction in renovascular hypertension. *Curr Opin Gen Surg* 1994; 2:272-6.
28. Hansen KJ, Thomason BR, Craven TE, et al. Surgical management of dialysis-dependent ischemic nephropathy. *Surgery* 1995; 21:197-211.
29. Siman L, Liberation JA. Revascularization of the totally occluded renal artery with restoration of renal function. *J Urol* 1997; 118:517-21.
30. Oskin TC, Hansen K, Deitrich JS, Craven TE, Dean RH. Chronic renal artery occlusion: nephrectomy vs. revascularization. *J Vasc Surg* 1991; 14:200-7.

SUCCESSFUL REVASCULARIZATION OF THE KIDNEY – CASE REPORTS

Lazar B. DAVIDOVIĆ¹, Radomir B. SINDJELIĆ¹, Mirjana Lj. STANOJEVIĆ², Ilija B. KUZMANOVIĆ¹,
Momčilo U. ČOLIĆ¹, Mirjana D. PERIŠIĆ³, Siniša U. PEJKIĆ¹

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

²Institute of Urology and Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

³Institute for Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Three cases of successful kidney revascularization and recovery of renal function are presented in this study. In all three cases, renal failure and renovascular hypertension were caused by renal artery occlusion associated with aortic aneurysm (two abdominal and one thoracoabdominal). Prior to operation, one patient required dialysis 4 months, one 25 days and one 2 days. After kidney revascularization, renal function recovered immediately in the first case, in the second case after three months, and in the third case after 10 days. In one case, blood pressure restored to normal without medical therapy, while in two other cases blood pressure decreased nearly to normal with minimal medical therapy. In appropriately selected cases,

revascularization of the occluded renal artery is recommended for treatment of both renal failure and renovascular hypertension. In such cases, collateral circulation is crucial to enable the preservation of dysfunctional kidney.

Key words: kidney revascularization

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

* Рукопис је достављен Уредништву 11. 8. 2003. године.

ЕКТОПИЧНА СЛЕЗИНА С ХРОНИЧНОМ ТОРЗИЈОМ ПЕТЕЉКЕ КОЈА ЈЕ ДОВЕЛА ДО СПЛЕНОМЕГАЛИЈЕ И СЕКУНДАРНОГ ХИПЕРСПЛЕНИЗМА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Даринка БОШКОВИЋ², Никица ГРУБОР¹, Наташа ЧОЛОВИЋ²

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

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Кад у ембрионалном развоју изостане фиксација слезине у левом субфренијуму, настаје ектопична („лутајућа“, „шетајућа“, „покретна“) слезина. Она временом прелази у подмезоколични спрат абдомена, услед чега је изложена повећаном ризику од повређивања, а може доћи и до торзије петељке, инфаркта слезине и потребе за хитном хируршком интервенцијом. С друге стране, хронична венска стаза доводи до спленомегалије, а понекад и до секундарног хиперспленизма. Приказујемо болесницу узраста од 16 и по година с хроничном торзијом петељке увећане ектопичне слезине која је довела до спленомегалије и секундарног хиперспленизма с панцитопенијом, која је праћена хеморагијским синдромом услед тромбоцитопеније, сидеропенијском анемијом и леукопенијом. После примене препарата гвожђа урађена је спленектомија, након које је дошло до нормализације броја свих крвних ћелија, па и до тромбоцитозе. Код приказане болеснице је необично то што, упркос торзији петељке за пуна два круга (720°), није дошло до инфаркта слезине и тромбозе спленичне вене (можда и због тромбоцитопеније), али је дошло до спленомегалије и секундарног хиперспленизма с панцитопенијом са свим њиховим хематолошким последицама, крвављењем, анемијом и благом жутицом. Сматрамо да би болеснике с ектопичном слезином требало благовремено лечити хируршки, пре свега фиксацијом слезине у левом субфренијуму, него чекати да настану компликације, када се код већине болесника мора урадити спленектомија. Евентуалне акцесорне слезине треба сачувати.

Кључне речи: ектопична слезина, торзија петељке, хиперспленизам, спленектомија

УВОД

Слезина настаје од мезенхимских ћелија дорзалног мезогастријума. За нормалан положај слезине у левом субфренијуму најодговорнији су спленоренални и проксимални део гастроспленијског лигамента.

Ектопија слезине („лутајућа“, „шетајућа“, „покретна“ слезина) настаје када услед поремећаја у развоју изостане фиксација слезине у левом субфренијуму. Временом се лигаменти издужују а слезина прелази у доњи део абдомена, при чему се васкуларна петељка и реп панкреаса издужују.

У почетку тог процеса нормалне функције слезине су очуване. Већа изложеност повреди и торзија васкуларне петељке могући су узроци акутног абдомена и тада је потребна хитна операција. Услед венске стазе долази до увећања слезине, понекад и до секундарног хиперспленизма, што се десило и код болеснице коју приказујемо.

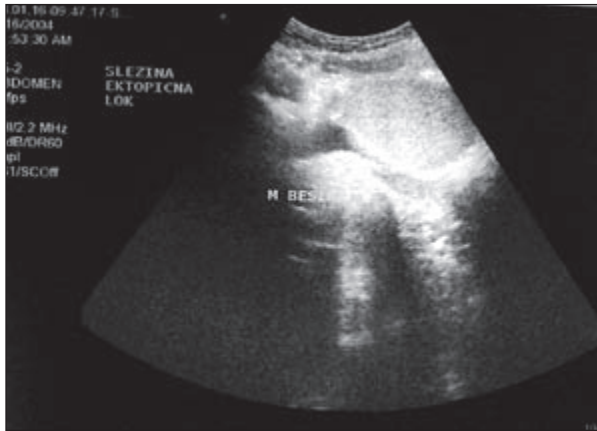
ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница, узраста од 16 и по година, треће је дете у породици, а на рођењу је имала неонатусну жутицу услед неподударности Rh фактора (мајка 0 Rh⁻, болесница 0 Rh⁺) због чега је урађена и ексангвино-трансфузија. Болесница је стално била анемична у већој или мањој мери. Налаз на Кумбсовом (Coombs) тесту временом је постао негативан. У десетој години је случајно напала „гуку“ у трбуху, за коју је касније утврђено да је, у ствари, ектопична слезина, коју је одређеним покретима руку било могуће вратити у леви субфренијум. У то време болесница је била

видно анемична. Уместо операције, саветовано јој је да ради тзв. вежбе свеће, како би слезина „дошла на своје место и ту се спонтано фиксирала“. Уместо тога, после три године дошло је до крвављења из носа, крвављења у кожи, менорагије и благе жутице, а прегледом крви утврђени су панцитопенија, снижење нивоа гвожђа у серуму и благо повећана вредност билирубина (60 $\mu\text{mol/l}$). Анемија је била сидеропенична, микроцитна. Резистенција еритроцита била је 0,5-0,25% (референтна вредност 0,45-0,35%), а лечена је препаратима гвожђа. Почетком 2004. године индикована је спленектомија. У време пријема на Одељење хирургије седиментација је била 3 mm/1 h, $L=3,6 \times 10^9/l$, $Er=4,12 \times 10^9/l$, $Hb=10^6 \text{ g/l}$, $MCV=76,5 \text{ fl}$, $MVH=25,7 \text{ pg}$, $MCHC=337 \text{ g/l}$, тромбоцити $74 \times 10^9/l$. На размазу периферне крви виђено је доста ситних еритроцита (микроцита), а уочени су и врло ретки сфероцити. Вредност серумског гвожђа била је 6,0 $\mu\text{mol/l}$ (референтна вредност 7-26 $\mu\text{mol/l}$). Остали лабораторијски налази били су у границама нормалних вредности.

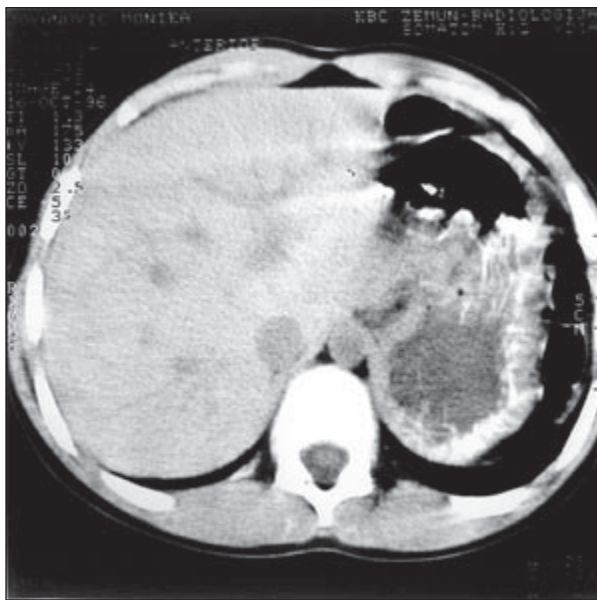
Клиничким прегледом палпирао се тумор супрапубично, који је био равне површине, тврђе конзистенције, слабо покретан и мало осетљив на палпацију. Ултрасонографским прегледом је утврђено да нема калкулозе у жучној кеси, да у левом субфренијуму нема слезине, да се увећана слезина налази у доњем делу абдомена и да належе на мокраћну бешику (Слика 1). На налазу компјутеризоване томографије (СТ) у левом субфренијуму није било слезине (Слика 2), а тумефакт који је одговарао слезини нађен је у доњем делу абдомена (Слика 3).

Лапаротомија је изведена почетком 2004. године. Кроз доњи медијални рез извучена је увећана екто-



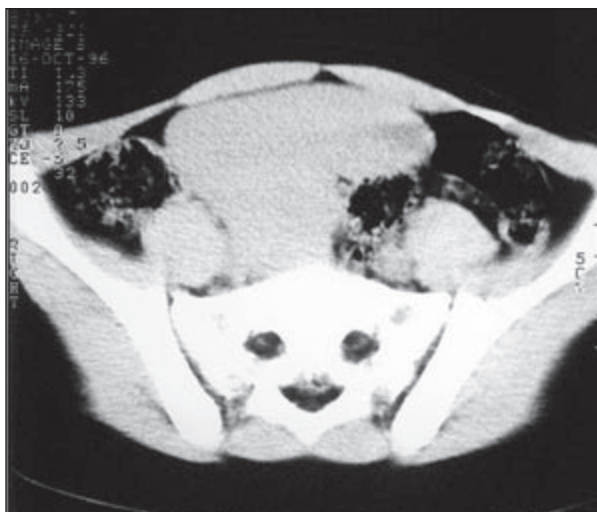
СЛИКА 1. Налаз ултрасонографом приказује слезину у доњем делу абдомена.

FIGURE 1. Ultrasonograph of the ectopic spleen in the lower abdomen.



СЛИКА 2. На налазу компјутеризоване томографије горњег абдомена нема слезине у левом субфренијуму.

FIGURE 2. CT showing an absence of the spleen in the left subphrenic space.



СЛИКА 3. На налазу компјутеризоване томографије слезина се налази у доњем делу абдомена.

FIGURE 3. CT showing the ectopic spleen in the lower abdomen.



СЛИКА 4. Увећана слезина „порођена“ кроз лапаротомију с торзијом петељке (стрелица).

FIGURE 4. Floating spleen extracted through the low midline laparotomy. Note the torsion of the splenic pedicle (arrow).

пична слезина са дугом васкуларном петељком, налик пупчанику, која је била уврнута за пуна два круга (720°) (Слика 4) и у којој је слезинска вена до места торзије била дилатирана, али без тромба. Реп панкреаса се кроз лапаротомију није могао видети. Најпре је учињена деторзија за два круга, стављене су клеме на петељку, која је затим пресечена и подвезана. Увећана слезина је била тешка 1.100 грама. Постоперациони ток је протекао без компликација и болесница је пуштена кући у добром стању. Број тромбоцита се још током боравка у болници повећао са $74 \times 10^9/l$ на $580 \times 10^9/l$, због чега је преписано свакодневно узимање по 100 mg аспирина. Због малих вредности гвожђа у серуму, препоручено је да се настави примена препарата гвожђа.

Хистолошким прегледом слезине утврђена је конгестивна спленомегалија, која се одликовала огромном експанзијом црвене пулпе, јаком дилатацијом синусоида који су били препуњени крвљу и повећаном целуларношћу Билротових (*Billroth*) путања због хиперцелуларности лимфо-плазмоцитних ћелија. Значајне фиброзе, сидерофагије или других промена хроничне конгестивне спленомегалије, међутим, није било. У белој пулпи није било герминативних центара лимфних фоликула. Уочена су многобројна поља микрокрвављења и честа екстравазација крвних елемената. Није било незрих, хематопоезских или других ћелија.

Месец дана после отпуста вредности гвожђа у серуму, број леукоцита, еритроцита и тромбоцита су се нормализовали, а на размазу периферне крви показали су се еритроцити нормалне величине и пребојности.

ДИСКУСИЈА

Прву спленектомију код нас извршио је др Војислав Субботић 1. марта 1888. године управо код ектопичне слезине. Он ју је описао као „гука у трбуху, која мења положај“, која је болесници често проузроковала „колосалне болове, услед чега је ослабила и омршавила и јако побледела“ [1]. Сада можемо само на-

гађати шта значи „јако побледела”. Да ли због анемије услед хиперспленизма? Изгледа да је и друга спленектомија код нас извршена код ектопичне слезине. Спленектомију је извршио др Клингер децембра 1888. године у Ужицу код слезине која је с петељком испала кроз рану на абдомену. Спленектомија је извршена подвезивањем петељке у три наврата током десет дана, да би 13. дана слезина сама „отпала” [1]. Тешко је замислити да код повреде дође једино до евисцерације нормално фиксираних слезина, а да при том не дође до евисцерације ниједног другог органа, пре свега црева, поготово зато што је било могуће распознавати и подвезати васкуларну петељку пролабираних слезина.

Ектопија слезине се ретко јавља без симптома. Услед истезања или делимичне торзије петељке долази до конгестије и увећања слезине, који су обично праћени боловима [1, 2-8]. Могуће су сметње у пасажу изазване адхезијама, односно услед притиска увећане слезине на црева [6]. Уколико је торзија таквог степена да доведе до оклузије крвотока, долази до инфаркта слезине са знацима акутног абдомена. Код наше болеснице је необично то што, упркос торзији од 720°, није дошло до инфаркта слезине. До места торзије слезинска вена је била јако дилатирана, али ипак проходна и без тромба (можда и због тромбоцитопеније). Због сметњи у венском крвотоку које увек постоје, слезина се постепено увећава. Може доћи и до секундарног хиперспленизма, када слезина из циркулације одстрањује већи број крвних ћелија него што је нормално. Узрок секундарног хиперспленизма је најпре венска стаза, која доводи до нагомиланања крви у синусима слезине и врпцама црвене пулпе. Тако настала интраспленична хемоконцентрација и хипоксија чине да крвне ћелије постају мање отпорне на дејство фагоцита. Поред тога, долази и до стварања антитела која крвне ћелије чине мање отпорним на дејство слезинских макрофага [7]. Појачана хемолиза еритроцита може условити блажи пораст билирубина, а тромбоцитопенија може да доведе до крвављења. Услед хемолизе и крвављења јавља се сидеропенијска микроцитна анемија, која се јавила и код наше болеснице.

ЗАКЉУЧАК

Болеснике са ектопијом слезине треба лечити хируршки без одлагања. Ако нема акутних компликација или знакова хиперспленизма, индикована је фиксација слезине – тзв. спленопексија – посебно

код деце, коју је данас могуће извести и лапароскопском техником [9, 10]. Спленопексија ектопичне слезине је успешнија када се изведе пре него што се слезина увећа. У случају торзије петељке, начелно је индикована спленектомија, али деторзија и спленопексија могу бити разумна опција уколико нема инфаркта, тромбозе спленичне вене и хиперспленизма [11]. Код хиперспленизма индикована је спленектомија, јер се тешко може очекивати да ће се настали аутоимунски поремећај и спленомегалија после фиксације повући [12, 13], иако се и у том случају понекад може постићи добар резултат суптоталном ресекцијом слезине и спленопексијом [14], што је могуће безбедно извести код дистрибуционог типа гранања слезинских крвних судова. Кад се због ектопичне слезине ради спленектомија, евентуалне акцесорне слезине треба сачувати.

Резултати хируршког лечења ектопије слезине су добри осим кад се операција изводи хитно због акутне торзије и инфаркта слезине [5, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Milan Jovanović Batut, editor. Treći redovni sastanak (SLD), održan 6. maja 1889. godine. *Srp Arh Celok Lek* 1895; 21:73-83.
2. Woodward AK. Torsion of the spleen. *Ann J Surg* 1967; 114:953-5.
3. Isokoff MB, Dennis WW. Torsion of the wandering spleen, seen as migratory abdominal mass. *Radiology* 1977; 123:36-7.
4. Allen KB, Andrews AP. Pediatric wandering spleen: review of 35 cases. *J Ped Surg* 1989; 24:432-7.
5. Abell I. Wandering spleen with torsion of the pedicle. *Ann Surg* 1933; 98:722-35.
6. Popović M, Knežević S, Čolović R, Petrović M, Antunović P, Đorđević Z. Ektopija slezine – prikaz dva slučaja. *Acta Chir Jug* 1995; 42:59-62.
7. Hayes BF. Enlargement of lymph nodes and spleen. In: Isselbacher, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 13th ed. New York: McGraw Hill Inc; 1994. p.328.
8. Sutton JE. Wandering spleen and torsion of its pedicle. *Ann Surg* 1925; 82:239-45.
9. Hirose R, Kitawo S, Bando T, et al. Laparoscopic splenopexy for pediatric wandering spleen. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1571-3.
10. Cohen MS, Soper W, Underwood RA, Quaserbath M, Brunt LM. Laparoscopic splenopexy for wandering spleen. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8:286-90.
11. Dowson JH, Roberts NG. Management of the wandering spleen. *Aust NZJ Surg* 1994; 64:441-4.
12. Angeras U, Almskog B, Lukes P, Lundstam S, Weiss L. Acute gastric haemorrhage secondary to wandering spleen. *Dig Dis Sci* 1984; 29:1159-63.
13. Melikoglu M, Colak T, Kavasoglu T. Two unusual cases of wandering spleen requiring splenectomy. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 48-9.
14. Radević B, Sagić D, Perišić VN, Petrović M. Blood dyscrasia caused by wandering spleen reversed by partial splenic resection and splenopexy. *Ach Gastroenterohepatol* 2000; 19:100-2.

FLOATING SPLEEN WITH CHRONIC TORSION OF THE PEDICLE CAUSING SPLENOMEGALY AND SECONDARY HYPERSPLENISM

Radoje ČOLOVIĆ¹, Darinka BOŠKOVIĆ², Nikica GRUBOR¹, Nataša ČOLOVIĆ²

¹Institute of Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Hematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

If the spleen is not fixed within the left subphrenic space, it gradually passes into the lower abdomen, where is much more exposed to trauma. Torsion of the splenic pedicle can also occur, causing the infarct necessitating an immediate surgery. Venous stasis causes splenomegaly and sometimes secondary hypersplenism. The authors present 16.5-year old girl with torsion of the splenic pedicle of floating spleen for 720°: in spite of that, the patient had neither splenic infarct nor splenic vein thrombosis, possibly due to thrombocytopenia, but she had splenomegaly and secondary hypersplenism with pancytopenia causing bleeding, sideropenic anemia and mild jaundice. After treatment with iron, the patient underwent splenectomy which resulted in almost immediate rise of the number of all

blood cells, and even thrombocytosis. The authors suggest early surgical treatment of the floating spleen, preferably splenopexy, before development of severe complications when splenectomy had to be performed in the majority of patients. Accessory spleens, if present, should be saved.

Key words: floating spleen, torsion of the pedicle, secondary hypersplenism, splenectomy

Radoje ČOLOVIĆ

Institut za bolesti digestivnog sistema

Klinički centar Srbije

Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd

Tel/faks: 011 3618 669

* Рукопис је достављен Уредништву 10. 3. 2004. године.

КАРЦИНОМ ЈАЈНИКА НАКОН ФЕРТИЛИЗАЦИЈЕ *IN VITRO*

Вера МИЛЕНКОВИЋ, Радмила СПАРИЋ, Милан ДОКИЋ,
Спасоје ПЕТКОВИЋ, Јасмина АТАНАЦКОВИЋ

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Контроверзна су мишљења о односу између неплодности, употребе лекова за индукцију овулације и ризика за настанак карцинома јајника. Интерпретација ове везе је отежана чињеницом да је неплодност, сама по себи, фактор ризика за настајак ове болести. Приказујемо болесницу стару 30 година која је оперисана на Институту за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду због муцинозног аденокарцинома јајника непосредно након стимулације овулације током поступка фертилизације *in vitro*. Имајући у виду чињеницу да још нема довољно података из епидемиологије који би са сигурношћу указивали на повезаност примене лекова у лечењу неплодности и настанка карцинома јајника, неопходна је детаљна евалуација неплодних болесница, како пре, тако и у току и после лечења неплодности. Такође, потребно је ове болеснице упознати с потенцијалним и, барем за сада, недовољно познатим ризицима за настанак малигнитета женских полних органа у току и после лечења.

Кључне речи: карцином јајника, стимулација овулације

УВОД

Доказано је да су неплодност код жена и малигне болести женских полних органа значајно повезани. Такође, зна се да постоји удруженост малигну тумора јајника са ниским паритетом и неплодности, као и раном менархом и касном менопаузом. Одатле потиче и хипотеза да промене које се дешавају у епителу јајника у току овулације доводе до веће вероватноће за настанак спонтаних мутација, које могу водити настанку онкогеног фенотипа [1, 2]. Исто тако, хормони за репродукцију могу допринети настанку малигну тумора јајника [3]. Муцинозни тумори чине око 10-15% свих тумора јајника. Од тога 75-80% су бенигни тумори, 10-15% су тзв. *borderline* тумори, а 5-10% су малигни тумори [4]. Муцинозни аденокарциноми су релативно ретки и чине 5-10% примарних малигну тумора јајника, а најчешће настају током четврте и пете деценије живота [4].

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница, стара 30 година, примљена је на Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду због болова у трбуху, фебрилног стања и аднексног тумора, који је настао после стимулације овулације и који је пунктиран четири дана пре пријема. Болесници је осам година раније урађена аднексектомија због муцинозног цистаденофиброма левог јајника, а три године пре пријема у установу цистектомија због серозног цистаденома десног јајника. Током лечења неплодности подвргнута је поступку стимулације овулације у три наврата у претходних година дана, уз пероралну хормонску контрацепцију између циклуса стимулације.

Клиничка слика је указивала на синдром инфекције са знацима перитонеумског надражаја. При пријему болесница је била фебрилна (до 38,6°C), уочена

је тахикардија са пулсом од 100 откуцаја у минути и с оскудном перисталтиком. Вредности леукоцита су биле 18.000 у милилитру с изразитом гранулоцитозом. Прегледом сонографом утврђен је тумефакт мешовите грађе у пределу десних аднекса, величине 140×100 mm.

Због тешког општег стања болеснице и њене жеље за очувањем плодности, одлучено је да се спроведе конзервативно лечење. Учињена је пункција тумефакта у пределу десних аднекса, при чему је добијено 200 ml муцинозног садржаја, који је затим бактериолошки испитан. Добијени налаз је показао стерилан садржај тумефакта. Болесница је лечена антибиотикима широког спектра парентерално, уз симптоматску терапију и интензиван надзор виталних параметара. Након примене терапије дошло је до побољшања општег стања болеснице, те је настављено лечење истим лековима.

Шестог дана по пријему, међутим, код болеснице се развија тзв. акутни абдомен са поновним повећањем температуре, те је урађена хитна лапаротомија. Током операције у пределу десних аднекса уочени су тумефакт испуњен муцинозним садржајем димензија 150×130×100 mm, глатке површине, мутилокулене мешовите грађе и мање количине слободне течности у трбушној дупљи, која је упућена на цитолошки преглед. Приликом ослобађања тумефакта од адхезија са околним структурама дошло је до његове руптуре и изливања веће количине муцинозног садржаја у трбушну дупљу. Имајући у виду паритет и године болеснице, није урађена хистеректомија, већ су учињене биопсија оментум мајуса, вишеструке перитонеумске биопсије и апендектомија. Постоперациони ток је протекао нормално.

Када је приспео хистопатолошки налаз (*adenocarcinoma mucinosum ovarii G1 NG I*), одлучено је да се операција „радикализује”. При поновној лапаротомiji уочене су масивне адхезије танких црева, како међусобно, тако и са паријеталним перитонеумом

предњег трбушног зида, те су урађене адхезиолиза, потпуна хистеректомија, потпуна оментектомија и регионална лимфодектомија. Постоперациони ток је протекао нормално.

Од свих хистопатолошких препарата који су прегледани, малигнитет је пронађен једино у препарату десног јајника, уз местимична подручја која одговарају бенижном цистаденому. С обзиром на постављену дијагнозу карцинома јајника стадијума *FIGO Ic*, преписана је даља терапија цитостатским лековима.

ДИСКУСИЈА

Случај болеснице која је приказана је вредан пажње због чињенице да је болесница осам година пре појаве малигне болести оперисана због бенигног тумора другог јајника истог хистолошког типа, као и због тога што је у малигну измењеном јајнику уочено да истовремено постоје бенигни и малигни тумор истог хистолошког типа, који је такође идентичан са хистолошким типом тумора јајника одстрањеног осам година раније. Сличне приказе болесника са малигним туморима колона и дојке, као и бенигним и тзв. *borderline* туморима јајника објавили су и други аутори [5-7]. Ови налази отварају питање карциногеног потенцијала савремене терапије за индукцију овулације, као и евентуалне потребе за додатном клиничком евалуацијом болесника који се подвргавају оваквој врсти лечења.

Сматра се да је специфични биолошки узрок неплодности код жена и карцинома јајника заједнички, те да употреба специфичних медикамената у лечењу неплодности не повећава иницијални ризик за настанак карцинома јајника код ових болесница [8-10]. Овакве закључке износи и анализа осам различитих студија спроведених у периоду од 1989. до 1999. године, која није пронашла везу између неуспешно лечене неплодности и повећаног ризика за настанак карцинома јајника, мада је уочен повећан ризик за настанак *borderline* тумора [8]. Ова анализа такође истиче специфичну повезаност ендометриозе и ендометриозних и тзв. *clear cell* тумора, уз претпоставку да је ендометриоза део развојног пута ова два хистолошка типа карцинома јајника [8].

Ипак, студијом Дојла (*Doyle*) и сарадника [9], који нису уочили повећану инциденцију малигних тумора дојке, материце и јајника у групи од 5.556 испитаница које су лечене због неплодности у Енглеској, документована је повећана инциденција меланомом и колоректалних карцинома у овој кохорти болесница, у поређењу с општом популацијом. У студији Вена (*Venn*) и сарадника [11], којом је обухваћено 20.656 жена подвргнутих стимулацији овулације у Аустралији, није уочена дугорочна веза између броја стимулираних циклуса и повећане инциденције карцинома дојке, јајника и материце. Ова студија је, међутим, открила повећан ризик за настанак карцинома дојке и материце у првој години после фертилизације *in vitro*. Посебну пажњу заслужује хипотеза да индукција овулације код ових болесница можда индукује клиничку манифестацију асимптоматских карцинома. У наведеној студији нису узете у обзир

разлике у паритету, времену настанка менархе и менопаузе, као и евентуалној примени оралних хормонских контрацептивних средстава између болесница које су упоређиване, иако контролну групу чине неплодне испитанице. Период надгледања ових болесница је трајао у просеку седам година, што не значи да се не би уочила повећана инциденција да је период надгледања био дужи.

С обзиром на то да су улога гонадотропина у стимулацији хелијске пролиферације епитела јајника, као и присуство *FSH* рецептора у овим хелијама експериментално доказани, чини се основаном хипотеза да високи нивои *FSH* могу имати улогу у почињању карциногенезе јајника [2]. Ова хипотеза објашњава највећу учесталост карцинома епитела јајника код перименопаузних и постменопаузних жена, као и податке у литератури који се све чешће срећу о појави малигних тумора епитела јајника код болесница које су подвргнуте стимулацији овулације. Рецептори *GnRH* су пронађени у ткиву око 80% тумора епитела јајника и у бројним канцерским хелијским линијама, као што су *EFO-21*, *EFO-27* и *OV-1063* [2].

Студије из епидемиологије су показале повезаност повећане инциденције канцера јајника с изложеношћу високим нивоима гонадотропина током лечења неплодности [2]. Сматра се да повишени нивои гонадотропина могу утицати на раст хуманих карцинома јајника и индукцијом туморске ангиогенезе [2]. Рецептори за ове хормоне и факторе раста у хелијама епитела јајника указују на њихову улогу у малигној трансформацији и прогресији [2].

ЗАКЉУЧАК

Будући да код сваке неплодне болеснице постоји повећан ризик за настанак малигне болести, неопходно је ове болеснице пре почетка лечења упознати са свим могућим медицинским, социјалним и емоционалним исходима и ризицима ових процедура. Нарочито је важно нагласити да још нема довољно конзистентних података о евентуалном карциногеном ефекту ових поступака [12]. Такође, улога лекова за лечење неплодности у етиопатогенези карцинома јајника није довољно објашњена, те је потребно спроводити нове студије којима би се расветлили контроверзни налази досадашњих истраживања у овој области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berek JS. Epithelial ovarian cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p.457-522.
2. Auersperg N, Wong AST, Choi KC, Kang SK, Leung PCK. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. Endocrine Reviews 2001; 22:255-88.
3. Maxwell LG, Berchuck A. Biology and genetics. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Practical gynecologic oncology. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2000. p.3-38.
4. Petković S, Kesić V, Argirović R, Terzić M, Kastratović B. Ginekološka onkologija. 1st ed. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996.
5. Ahuja KK, Simons EG. Cancer of the colon in an egg donor: pol-

- icy repercussions for donor recruitment. *Hum Reprod* 1998; 13:227-31.
6. Grimbizis G, Tarlatzis BC, Bontis J, Miliaras D, Lagos S, Pournaropoulos F, et al. Two cases of ovarian tumours in women who had undergone multiple ovarian stimulation attempts. *Hum Reprod* 1995; 10:520-3.
 7. Danieli NS, Tamir A, Zohar H, Papa ZM, Chetver LL, Gallimidi Z, et al. Breast cancer in women with recent exposure to fertility medications is associated with poor prognostic features. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1031-38.
 8. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer KS, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24.
 9. Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow AJ, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002; 17:2209-13.
 10. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Moroni S, Franceschi S, Crosignani PG. Treatment for infertility and risk of invasive epithelial ovarian cancer. *Hum Reprod* 1997; 12:2159-61.
 11. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro-fertilization. *Lancet* 1999; 354:1586-90.
 12. Shanner L, Nisker J. Bioethics for clinicians: 26. Assisted reproductive technologies. *CMAJ* 2001; 164:1589-94.

OVARIAN CANCER AFTER IN VITRO FERTILIZATION

Vera MILENKOVIĆ, Radmila SPARIĆ, Milan DOKIĆ, Spasoje PETKOVIĆ, Jasmina ATANACKOVIĆ
Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

There is serious concern about cancer risk in women undergoing ovarian stimulation treatment for infertility and long-term safety of these procedures. Association between fertility drugs and ovarian cancer is still controversial. A 30-year-old woman was referred to our institution with the initial diagnosis of an adnexal tumor after in vitro fertilization. Her history revealed adnexectomy for mucinous cystadenofibroma of the left ovary eight years ago, and cystectomy due to cystadenoma of the right ovary three years ago. At admission, the most remarkable findings were high temperature and elevated white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate. Broad spectrum antibiotic treatment was initiated. Six days after admission, the patient was feverish, with temperature up to 38°C, and evident signs of the acute abdomen. Immediate laparotomy was performed and multilocular right adnexal tumor 150x130x100 millimeters in size was identified. The right salpingo-oophorectomy was carried out. Pathological diagnosis was mucinous ovarian adenocarcinoma. Eighteen days later,

radical surgery was performed. After the surgery, chemotherapy was applied. There is an urgent need for clear interpretation of the association between fertility drugs and subsequent higher ovarian cancer risk. Lacking conclusive evidence, an increased risk of ovarian cancer has been reported and more recently disputed. Higher ovarian cancer risk may be serious and even life-threatening complication for women undergoing ovarian stimulation.

Key words: ovarian cancer, ovarian stimulation

Vera MILENKOVIĆ
Institut za ginekologiju i akušerstvo
Klinički centar Srbije
Višegradska 26, 11000 Beograd
Tel: 011 361 5592
Faks: 011 361 5603
E-mail: dokic@beotel.yu

МЕХАНИЗМИ ПРОТЕКТИВНОГ ДЕЈСТВА УМЕРЕНОГ КОНЗУМИРАЊА АЛКОХОЛА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ

Бранко ЈАКОВЉЕВИЋ¹, Катарина ПАУНОВИЋ¹, Горан БЕЛОЈЕВИЋ¹, Весна СТОЈАНОВ²

¹Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Београд;

²Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Алкохолна пића се у исхрани људи користе хиљадама година, а штетне последице претераног конзумирања алкохола добро су познате. Многобројне студије из епидемиологије, међутим, указале су на смањење стопе морталитета и морбидитета од кардиоваскуларних болести код особа које „умерено“ конзумирају алкохол (једно пиће до два пића дневно) без обзира на врсту алкохолног пића. Овај рад је преглед познатих ефеката алкохола на молекулском нивоу којима он вероватно остварује протективно дејство на кардиоваскуларни систем – на липопротеине крви, функцију ендотелних ћелија и процесе стварања и разградње тромба у оквиру генетских фактора и полних разлика. Иако није оправдано промовисати повећање конзумирања алкохола, треба мере превенције усмерити на смањење других фактора ризика за појаву кардиоваскуларних болести.

Кључне речи: алкохол, умерено конзумирање, молекулски механизми

УВОД

Историја коришћења алкохола у исхрани људи дуга је хиљадама година, али су научна истраживања његовог дејства на човеково здравље почела тек у 20. веку. У жижи интересовања дуги низ година налазили су се прекомерно конзумирање алкохола и његове акутне и трајне здравствене и социјалне последице [1]. Веровало се да штетни ефекти алкохола зависе од дозе, међутим, налази новијих студија указују на то да хронично конзумирање алкохола у умереним количинама – такозвано умерено пијење, испољава протективно дејство на опште здравствено ста-

ње човека, а посебно на кардиоваскуларни систем. Механизми којима алкохол испољава корисне ефекте на кардиоваскуларни систем су сложени и нису у потпуности разјашњени. Поједностављена илустрација ових процеса, који ће бити детаљније описани, представљена је на схеми 1.

Прва запажања су проистекла из националних студија које су на бази просечног уноса алкохолних пића у одређеној земљи указале на инверзан однос конзумирања вина и инциденције коронарне болести [2]. Такве студије нису довољно убедљиве због тога што не пружају податке о типичном уносу алкохолних пића код појединаца, већ друштва као це-

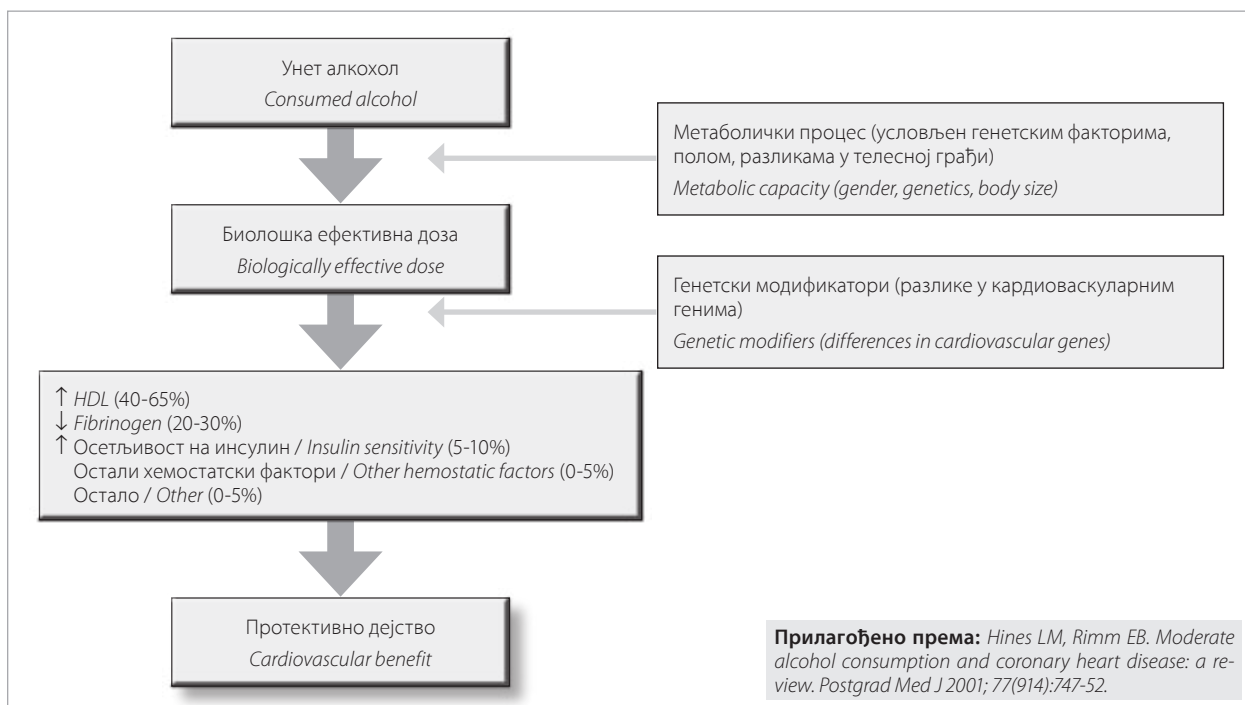
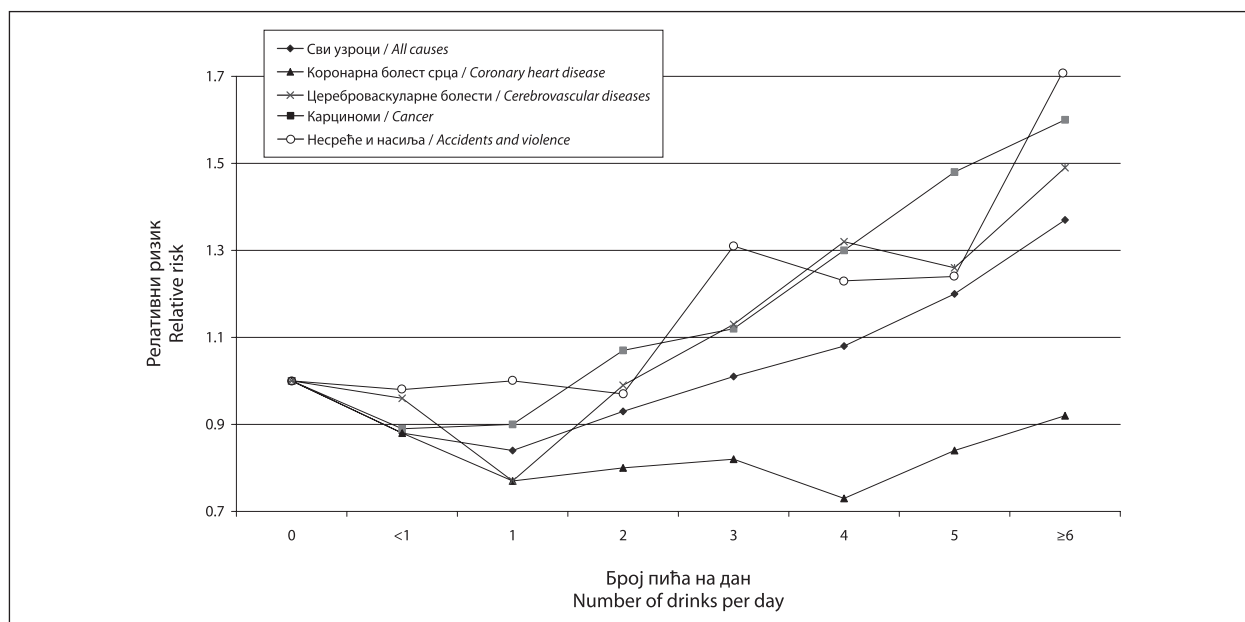


СХЕМА 1. Механизми протективног дејства умереног конзумирања алкохола на кардиоваскуларни систем.
SCHEME 1. Mechanisms of beneficial effect of moderate alcohol consumption on the cardiovascular system.



ГРАФИКОН 1. Конзумирање алкохола и релативни ризик од умирања током дванаестогодишњег надгледања 276.802 Американца старости од 40 до 59 година.

GRAPH 1. Alcohol consumption and relative risk of death over 12 years in the American prospective study of 276,802 men aged 40-59.

Извор: Boffeta P, Garlinkel I. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1:342-8.

лине, занемарујући остале факторе ризика за појаву болести, али могу послужити за евалуацију повезаности промена у количини конзумирања алкохола и инциденције одређених болести током времена [3].

Студије из епидемиологије су утврдиле да постоји специфичан однос конзумирања алкохола и стопе морбидитета, односно морталитета, који је дефинисан као крива у облику латиничних слова *J*, односно *U*, на којој је алкохол представљен у растућим концентрацијама на *x* оси, а стопа морбидитета, односно морталитета на *y* оси. Доказано је да умерено конзумирање алкохола смањује општу стопу морталитета [4, 5], као и стопе специфичног морталитета када су у питању канцер [4, 6], исхемијски церебрални инсульт [7] и коронарна болест [7, 8], што је приказано на графикону 1. Однос алкохола и морбидитета такође се може представити кривом у облику латиничних слова *J* и *U* код оболевања од коронарне болести [9, 10], инфаркта миокарда [11], конгестивне инсуфицијенције рада срца [12, 13], цереброваскуларних болести [14] и артеријске хипертензије [15, 16]. Примедбе на већину ових истраживања углавном су везане за начин избора групе испитаника која не конзумира алкохол. Апстиненти могу да буду особе које су престале да конзумирају алкохол или због болести, или због лечења од алкохолизма, или других разлога који, сами по себи, носе факторе ризика за појаву коронарне болести. Исти налази су, међутим, потврђени и у студијама у којима су из контролне групе били искључени испитаници који су апстинирали из здравствених разлога [4, 9].

На основу тих резултата, опште је прихваћено да се „умерено“ конзумирање алкохола дефинише као дневно конзумирање од једне до две стандардне дозе алкохолних пића, коју представља количина алкохолног пића која садржи око 10 g алкохола: кригла

пива од 350 ml, чаша вина од 150 ml, чашица жестоког пића од 40 ml [17].

АЛКОХОЛ И ЛИПОПРОТЕИНИ

Студије из биохемије које су испитивале утицај алкохола на холестерол показале су повећање концентрације холестерола *HDL* (*high density lipoprotein* – липопротеин велике густине) у плазми за 5 mg/dl после свакодневног умереног конзумирања алкохола [18]. Према студији Рима (*Rimm*) и сарадника [19], код особа које су умерено конзумирале алкохол (до 30 g дневно) дошло је до повећања концентрације *HDL* за 4 mg/dl у односу на апстиненте. Велики број студија потврдио је повећање концентрације укупног холестерола *HDL* при умереном конзумирању алкохола [20, 21], а новије студије су отишле и корак даље, упућујући на повећање и концентрације његових субфракција – *HDL*₂ [22] и *HDL*₃ [23] – или обе субфракције истовремено [24].

Механизми којима алкохол доводи до повећања концентрације холестерола *HDL* још нису разјашњени. Показало се да у јетри под дејством алкохола долази до директне стимулације производње две главне компоненте *HDL* – аполипопротеина *A-I* [19, 25] и аполипопротеина *A-II* [25]. С друге стране, концентрација *HDL* може бити индиректно повећана због истовременог смањења концентрације хиломикрона, *VLDL* (*very low density lipoprotein* – липопротеин врло мале густине) и *LDL* (*low density lipoprotein* – липопротеин мале густине) у крви [19]. Алкохол би могао да утиче и на пренос липида и аполипопротеина из *VLDL* и хиломикрона у ткивима помоћу стимулације активности ензима *LPL* (липопротеинска липаза). Ово дејство је потврђено после утврђивања пове-

ћања активности ензима након четири недеље умереног конзумирања алкохола [23], као и смањења његове активности после апстиненције у трајању од само осам дана [25].

Сматра се да је „незрели” *HDL* или *pre-HDL* (*pre-high density lipoprotein*) далеко осетљивији на дејство алкохола од тзв. зрелог *HDL* [26], а његова улога је везивање слободног холестерола у реверзном транспорту холестерола, којим се он уклања из периферних ткива.

Велики број студија је показао да је повећање концентрације *HDL* праћено смањењем концентрације холестерола *LDL* [20-21]. Сматра се да алкохол не утиче на синтезу или метаболизам холестерола *LDL*, већ на његову оксидацију. Кил (*Kiechl*) и сарадници [27] су показали утицај алкохола на пероксидацију липида у зависности од дозе која се конзумира, односно да при умереном конзумирању алкохола (мање од 50 g дневно) долази до инхибиције пероксидације *LDL* и смањеног стварања продуката липидне пероксидације, који имају знатни атерогени потенцијал, а да при конзумирању алкохола у дозама већим од 50 g на дан долази до стимулације пероксидације.

Многе студије су покушале да утврде допринос појединих компоненти алкохолних пића на антиоксидационо и антиатерогено дејство алкохола. Доказано је да црно вино садржи флавоноиде значајног антиоксидационог потенцијала [28], који се у мањој количини налазе и у другим алкохолним пићима. Међутим, није потврђено да се кардиопротективно дејство конзумирања црног вина може искључиво приписати антиоксидационом ефекту флавоноида, јер неки од њих не постижу довољно велику концентрацију у крви да би спречили оксидацију *LDL* [29]. Зато и даље остаје без одговора питање самосталног и удруженог дејства етанола и флавоноида у овим процесима.

Утицај алкохола на друге липиде крви још није потпуно испитан. Неке студије из епидемиологије су показале да умерено конзумирање алкохола не мења концентрацију триглицерида у плазми [20]; друге студије, пак, указују на повећање концентрације триглицерида [19, 23]. Алкохол смањује концентрацију липопротеина (*a*) – *Lp(a)* – липопротеинске партикуле која може да утиче на процес фибринолизе [19, 21], мада то није потврђено у свим студијама [20].

Важно је поменути да још нема података о могућем утицају алкохола на друге ензиме у метаболизму холестерола: хепатичну липазу (*HL*), холестерил-естар транспортујући протеин (*CETP*) и лецитин-холестерол ацил трансферазу (*LCAT*), као и ацетилхидролазу и параоксоназу фактора активације тромбоцита [17].

АЛКОХОЛ И АРТЕРИЈСКИ ЕНДОТЕЛ

Предложене су разне теорије којима се објашњава како би алкохол могао да се умеша у запаљењски процес у ендотелу артерија после формирања масних наслага. Могуће је да алкохол ремети функцију *NF-κB*, фактора који служи за транскрипцију гена за три целуларна адхезиона молекула (*VCAM-1*,

ICAM-1 и *ELAM-1*), који се налазе на површини ћелија ендотела [30]. Због тога долази до смањења експресије ових адхезионих молекула на површини ендотелних ћелија, чиме се онемогућава привлачење моноцита из циркулације и зауставља атерогенеза у раној фази.

Следећа карика у процесу атерогенезе је пролиферација пенстих ћелија у плаку. Блокада ензима редуктазе хидроксиметилглутарил-коензима *A* (*HMG-CoA*) у ендотелним ћелијама могла би да доведе до супресије ћелијске пролиферације, али су потребна даља истраживања да би се утврдило да ли алкохол има овакав ефекат [1].

Особе које умерено конзумирају алкохол имају ниже нивое *C*-реактивног протеина у плазми, који је један од важних показатеља запаљења на нивоу ендотелних ћелија. Имхоф (*Imhof*) и сарадници [31] су показали да се однос количине алкохола и концентрације *C*-реактивног протеина представља кривом у облику латиничног слова *U*.

Директан утицај алкохола на функцију ендотелних ћелија, мерен методом постисхемијске дилатације брахијалне артерије посредоване крвним током (*BAFMD*) или биомаркерима ендотелне функције, није доказан у студији Зилкенса (*Zilkens*) и сарадника [32]. Поред овога, протективно дејство конзумирања алкохолних пића могло би бити последица стимулације синтезе и ослобађања азот-моноксида (*NO*) из ћелија ендотела [33]. Азот-моноксид испољава вазодилатационо дејство на месту секреције, чиме се поправља проток крви у близини плака. Сматра се да само флавоноиди из црног вина имају улогу у ослобађању азот-моноксида [33].

АЛКОХОЛ И КОАГУЛАБИЛНОСТ КРВИ

Умерено конзумирање алкохола може да утиче на смањење агрегације тромбоцита, као што су показали неки истраживачи [34], при чему се овај ефекат искључиво приписује етанолу, а не неалкохолним компонентама алкохолних пића, односно флавоноидима [35].

Утврђено је да умерено конзумирање алкохола не нарушава нормалну синтезу фактора коагулације, већ смањује секрецију тромбоцитних гранула и инхибира продукцију тромбосана *A₂* [36]. Алкохол такође може да утиче на структурни интегритет активираних тромбоцита тако што доводи до промене облика тромбоцита и спречава ослобађање садржаја тромбоцитних гранула, онемогућавајући привлачење осталих тромбоцита [37]. Могуће је да под утицајем алкохола долази и до смањења концентрације фибриногена у крви, чиме се даље утиче на успоравање процеса стварања тромба [35].

Студије из епидемиологије су доказале стимулацију процеса фибринолизе под дејством алкохола. У студији Хендрикса (*Hendriks*) и сарадника [38] доказано је да умерено конзумирање алкохола доводи до повећања кривог типа активатора плазминогена (*t-PA*), који стимулише конверзију плазминогена у активну форму – плазмин, чиме се убрзава разградња тромба у крвном суду. Повећање лучења *t-PA* под

дејством алкохола доказано је и *in vitro* у културама ендотелних ћелија [39].

ОСТАЛИ ЕФЕКТИ АЛКОХОЛА

Новије студије указују на постојање тзв. алкохол-хомоцистеинског парадокса: алкохол истовремено изазива и повећање концентрације хомоцистеина (*tHcy*), који је доказан фактор ризика за појаву кардиоваскуларних болести [40]. Могуће објашњење је да тај процес зависи од количине алкохола. Тако су Келер (*Koehler*) и сарадници [41] утврдили да умерено конзумирање алкохола (до два пића дневно) смањује концентрацију хомоцистеина, док веће конзумирање алкохола доводи до повећања његове концентрације. Однос концентрација алкохола и хомоцистеина може се представити кривом у облику латиничног слова *J*. У женској популацији, међутим, однос концентрација алкохола и хомоцистеина био је линеаран [42]. С обзиром на то да у разлагању хомоцистеина учествују витамин *B₁₂*, фолна киселина и витамин *B₆*, а у његовом стварању протеини унети храном, неопходно је контролисати утицај других фактора на дејство хомоцистеина на кардиоваскуларни систем.

ПОЛ И ЕФЕКТИ АЛКОХОЛА

Још једно нерешено питање односи се на утицај пола испитаника у модификовању односа конзумирања алкохола и кардиоваскуларних болести. Претпоставка о различитом утицају алкохола на жене и мушкарце заснива се на разликама у телесном саставу, ресорпцији и метаболизму алкохола између мушкараца и жена (жене имају мање алкохолне дехидрогеназе у желуцу) и кардиопротективној улози хормона јајника и мањем ризику од оболевања жена у пременопаузи [3]. Међутим, студије којима су обухваћени здрави мушкарци [7-9, 11, 13] и здраве жене [20] показале су да умерено конзумирање алкохола смањује ризик од коронарне болести код оба пола. Оне су ипак указале на то да је оптимална количина алкохола која испољава протективно дејство мања код жена него код мушкараца, због чега се опште препоруке за популацију дефинишу као два пића дневно за мушкарце и не више од једног пића за жене које ни су трудне [43].

ГЕНОМ И ЕФЕКТИ АЛКОХОЛА

Везу између алкохола и кардиоваскуларних болести, осим фактора средине и стила живота, вероватно модификују и генетски фактори. Рађена су истраживања о разликама у активности гена који кодира ензим алкохолну дехидрогеназу (*ADH*), који има улогу у метаболизму алкохола у јетри. Позната су три облика ензима алкохолне дехидрогеназе – *ADH1*, *ADH2*, *ADH3*, односно три подформе ензима *ADH2* и две форме ензима *ADH3*, чије варијације испољавају различите кинетичке одлике. У популацији белаца најчешће су варијације на локусу за *ADH3*, чи-

ме су одређена два облика ензима – брзи и спори, који алкохол разлажу различитом брзином. Свака особа носи две копије гена *ADH3*, односно два спора или два брза, или један брзи и један спори алел гена *ADH3* [1].

Хајнс (*Hines*) и Стамфер (*Stampfer*) [44] су проучавали однос између ових алела и ризика за појаву кардиоваскуларних болести и утврдили да носиоци два брза алела који свакодневно конзумирају алкохол, у поређењу са особама које ретко конзумирају алкохол (мање од једном недељно), а такође имају оба брза алела, испољавају 38% мањи ризик од појаве инфаркта миокарда. С друге стране, носиоци оба спора алела људи који свакодневно конзумирају алкохол, у поређењу са носиоцима оба спора алела који ретко конзумирају алкохол, испољавају чак 86% мањи ризик од појаве инфаркта миокарда. Такви резултати указују на то да је смањење ризика од појаве инфаркта последица дуже изложености алкохолу – било чешћег конзумирања алкохола или његовог споријег метаболизма. Иста студија је показала да особе које свакодневно конзумирају алкохол, а при томе имају оба спора алела, имају веће концентрације холестерола *HDL* у крви од особа које немају оба спора алела, што такође може бити важно у објашњењу међусобне везе алкохола, генетских фактора и кардиоваскуларних болести.

Поред наведеног, неке студије *in vitro* су показале утицај алкохола на експресију читавог низа гена који би могли да допринесу развоју кардиоваскуларних болести. Тако су на културама ендотелних ћелија изложеним малим количинама алкохола демонстрирана инхибиција транскрипције гена *PAI-1* (гена који кодира ензим инхибитор активатора плазминогена) и стимулација транскрипције *t-PA* и *u-PA* гена, чиме се вероватно остварује утицај на процес фибринолизе [3, 45].

С обзиром на мали број студија о ефектима конзумирања алкохола на генску регулацију, неопходно је усмерити даља истраживања ка овом пољу.

ЗАКЉУЧАК

Резултати описаних студија јасно потврђују да конзумирање алкохола у умереним количинама смањује ризик од кардиоваскуларних болести, као и да је та веза на нивоу молекула веома сложена. И поред несумњивог корисног дејства умереног конзумирања алкохола, сматрамо да није оправдано промовисати повећање конзумирања алкохола на нивоу целе популације, већ да главне превентивне мере треба усмерити на смањење других фактора ризика за појаву кардиоваскуларних болести – пушења, дислипотеиније, недовољне физичке активности, гојазности и хипертензије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zakhari S. Alcohol and the cardiovascular system. Molecular mechanisms for beneficial and harmful action. *Alcohol Health Res World* 1997; 21(1):21-9.
2. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D. Review of moderate alcohol

- consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *Br Med J* 1996; 312:731-6.
3. Hines LM, Rimm EB. Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: a review. *Postgrad Med J* 2001; 77(914):747-52.
 4. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337(24):1705-14.
 5. Renaud SC, Gueguen R, Achenker J, D'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology* 1998; 9(2):184-8.
 6. Boffeta P, Garlinkel I. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1:342-8.
 7. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. Alcohol consumption and mortality from all causes, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 years of follow up. *Br Med J* 1999; 318(7299):1725-9.
 8. Paunio M, Virtamo J, Gref CG, Heinonen OP. Serum high density lipoprotein cholesterol, alcohol, and coronary mortality in male smokers. *Br Med J* 1996; 312(7040):1200-3.
 9. McElduff P, Dobson AJ. How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major coronary event. *Br Med J* 1997; 314(7088):1159.
 10. Mann JL. Diet and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 360(9335):783-9.
 11. Mukamal KJ, Conigrave KM, Mittleman MA, Camargo CA, Stampfer MJ, Willett WC, Rimm EB. Roles of drinking pattern and type of alcohol consumed in coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 2003; 348(2):109-18.
 12. Abramson JL, Williams SA, Krumholz HM, Vaccarino V. Moderate alcohol consumption and risk of heart failure among older persons. *JAMA* 2001; 285(15):1971-7.
 13. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, Djousse L, Ellison RC, Vasan RS, Levy D. Alcohol consumption and risk of congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2002; 136(3):181-91.
 14. Berger K, Ajani UA, Kase CS, Gaziano JM, Buring JE, Glynn RJ, Hennekens CH. Light-to-moderate alcohol consumption and the risk of stroke among U.S. male physicians. *N Engl J Med* 1999; 341(21):1557-64.
 15. Stojanov V. Arterijska hipertenzija – dvadesetogodišnje praćenje. Beograd: Medicinski fakultet, CIBIF; 1999.
 16. Fuchs FD, Chambless LE, Whelton PK, Nieto FJ, Heiss G. Alcohol consumption and the incidence of hypertension. *Hypertension* 2001; 37(5):1242-56.
 17. Mukamal KJ, Rimm EB. Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Health Res World* 2001; 25(4):255-61.
 18. Linn S, Carroll A, Johnson C, Fulwood R, Kalsbeek W, Briefel R. High-density lipoprotein cholesterol and alcohol consumption in US white and black adults: Data from NHANES II. *Am J Pub Health* 1993; 83(6):811-6.
 19. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stamper MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999; 319:1523-8.
 20. Nanchahal K, David Ashton W, Wood D. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. *Int J Epidemiol* 2000; 29(1):57-64.
 21. Agarwal DP. Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(5):409-15.
 22. Rumpler WV, Clevidence BA, Muesing RA, Rhodes DG. Changes in women's plasma lipid and lipoprotein concentrations due to moderate consumption of Alcohol and affected by dietary fat level. *J Nutr* 1999; 129(9):1713-7.
 23. Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, Shige H, Tomiyasu K, Nakajima K, et al. Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin: cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. *Atherosclerosis* 1994; 111(1):99-109.
 24. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, Van Denburgh M, et al. Moderate alcohol intake, increased levels of High Density Lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(25):1829-34.
 25. Valimaki M, Kahri J, Laitinen K, Lahdenpera S, Kuusi T, Ehnholm C, et al. High density lipoprotein subfractions, apolipoprotein A-I containing lipoproteins, lipoprotein (a), and cholesteryl ester transfer protein activity in alcoholic women before and after ethanol withdrawal. *Eur J Clin Invest* 1993; 23(7):406-17.
 26. Avdulov NA, Chochina SV, Agbavboa U, Wood WG. Cholesterol efflux to high-density lipoproteins and apolipoprotein A-I phosphatidylcholine complexes is inhibited by ethanol: role of apolipoprotein structure and cooperative interaction of phosphatidylcholine and cholesterol. *Biochemistry* 2000; 39(34):599-606.
 27. Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: What is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 1998; 29(5):900-7.
 28. Schramm DD, Pearson DA, German JB. Endothelial cell basal PGI₂ release is stimulated by wine in vitro: one mechanism that may mediate the vasoprotective effects of wine. *Nutr Biochem* 1997; 8:647-51.
 29. De Vries JHM, Hollman PCH, Van Amersfoort I, Olthof MR, Katan MB. Red wine is a poor source of bioavailable flavonols in men. *J Nutrition* 2001; 131(3):745-8.
 30. Grilli M, Ghiu JJ, Lenardo MJ. NF-kappa B and Rel: Participants in a multifactorial transcriptional regulatory system. *Int Rev Cytol* 1993; 143:1-62.
 31. Imhof A, Froelich M, Brenner H, Boeing H, Papys MB, Koenig W. Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet* 2001; 357(9258):763-7.
 32. Zilkens RR, Rich L, Burke V, Beilin LJ, Watts GF, Puddey IB. Effects of alcohol intake on endothelial function in men: a randomized controlled trial. *J Hypertension* 2003; 21(1):97-103.
 33. Leikert JF, Rathel TR, Wohlfart P, Cheynier V, Vollmar AM, Dirsch VM. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(13):1614.
 34. Rubin R. Effect of ethanol on platelet function. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23:1114-8.
 35. Pellegrini N, Pareti FI, Stabile F, Brusamolino A, Simonetti P. Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50(4):209-13.
 36. McKenzie CR, Eisenberg PR. Alcohol, coagulation and arterial thrombosis. In: Zakhari S., Wassef M., eds. *Alcohol and the cardiovascular system*. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Research Monograph No 31. NIH Pub No 96-4133. Bethesda: National Institutes of Health; 1996. p.413-439.
 37. Stubbs CD, Rubin R. Effect of ethanol on platelet phospholipase A₂. *Lipids* 1992; 27(4):255-60.
 38. Hendriks HFJ, Veenstra J, Velthuis-Te Wierik EJM, Shaafsma G, Klufft C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *Br Med J* 1994; 308(6935):1003-6.
 39. Laug WE. Ethyl alcohol enhances plasminogen activator secretion by endothelial cells. *JAMA* 1983; 250(6):772-6.
 40. Bleich S, Bleich K, Bitterman HJ, Degner D, Kropp S, Sperling W, et al. Moderate alcohol consumption in social drinkers raises plasma homocysteine levels: a contradiction to the „French paradox“. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:189-92.
 41. Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP, Rimm EB. Association of folate intake and serum homocysteine in elderly persons according to vitamin supplementation and alcohol use. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(3):628-37.
 42. Mennen LI, De Courcy GP, Guillard JC, Ducros V, Bertrais S, Nicolas JP, et al. Homocysteine, cardiovascular disease risk factors, and habitual diet in the French supplementation with antioxidant vitamins and minerals study. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(6):1279-89.
 43. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. The Seventh Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 03-5233; 2003.
 44. Hines LM, Stampfer MJ. Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 344:549-55.
 45. Grenett HE, Aikens ML, Torres JA. Ethanol transcriptionally up-regulates t-PA and u-PA gene expression in cultured human endothelial cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:849-53.

MECHANISMS OF PROTECTIVE EFFECTS OF MODERATE ALCOHOL CONSUMPTION ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Branko JAKOVLJEVIĆ¹, Katarina PAUNOVIĆ¹, Goran BELOJEVIĆ¹, Vesna STOJANOV²

¹Institute for Hygiene and Medical Ecology, School of Medicine, Belgrade;

²Institute of Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Consumption of alcoholic beverages has been known in many cultures since the ancient civilizations, so harmful consequences of excessive alcohol intake have been well explained. Many epidemiological studies confirmed lower morbidity and mortality rates of cardiovascular diseases in persons who drink alcohol "moderately" (1-2 drinks a day), independently of the kind of alcoholic beverage. This paper presents the review of molecular mechanisms that are believed to explain cardioprotective effect of moderate drinking – alcohol effects on lipoproteins, endothelial cells, blood clot formation and dissolution, as well as genetic and gender variances modifying the relation. A simple recommendation regarding the increase of al-

cohol consumption cannot be made on population level. The professionals must therefore concentrate on other preventive methods in order to reduce other significant risk factors of cardiovascular diseases.

Key words: alcohol, moderate drinking, molecular mechanisms

Branko JAKOVLJEVIĆ
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju
Medicinski fakultet
Pasterova 2, 11000 Beograd

ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈЕ СА *HELICOBACTER PYLORI* – ОДНОС БАКТЕРИЈЕ И ДОМАЋИНА –

Александра СОКИЋ-МИЛУТИНОВИЋ¹, Вера ТОДОРОВИЋ², Томица МИЛОСАВЉЕВИЋ¹

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

²Институт за медицинска истраживања, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Helicobacter pylori (*H. pylori*) колонизује слузницу желуца код око половине светске популације. Улкус дуоденума јавља се код 15-25% инфицираних особа, улкус желуца код 13%, а аденокарцином желуца код 1% инфицираних особа. Патогенеза инфекције са *H. pylori* зависи од вируленције и патогености бактерије, фактора средине (хигијенске и дијететске навике, стрес) и особина домаћина (старост, пол, крвна група). Ефикасну колонизацију слузнице желуца омогућавају покретљивост бактерије, липополисахариди (*LPS*) и ензими бактерије (протеолитички ензими, каталаза и супероксид-дисмутаза). Фактори који изазивају оштећење слузнице желуца, а налазе се у самој бактерији, јесу: *LPS*, вакуолизациони цитотоксин (*vac A*), протеин удружен са цитотоксином (*cag A*), протеини топлотног стреса и фактори хемотаксе и активације леукоцита. *H. pylori* насељава слузницу желуца и зоне ектопичног епитела желуца. Инфекција се преноси орално-оралним, фекално-оралним и јатрогеним путем (у току ендоскопског прегледа). Фактори ризика за ширење инфекције су низак социјално-економски степен развоја, неадекватни хигијенски услови живота, живот у заједници, као и конзумирање хигијенски неисправне воде за пиће. Акутни гастритис изазван *H. pylori* је суперфицијални пангастритис који после седам до десет дана прелази у вишегодишњу хроничну фазу. Дуготрајна инфекција са *H. pylori* доводи до појаве атрофије слузнице желуца и настанка интестиналне метаплазије. Фактори који имају утицаја на исход инфекције са *H. pylori*, а који су до сада дефинисани, јесу: бактеријски сој, дистрибуција гастритиса, кисела секреција желуца и атрофија слузнице желуца.

Кључне речи: *Helicobacter pylori*, патогенеза, вируленција, улкус, аденокарцином

УВОД

Инфекција са *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) је данас можда најчешће инфективно обољење у свету – преваленција инфекције је око 50% укупне популације. Код већине особа инфекција се јавља без симптома, а само код мањег броја особа развијају се улкус дуоденума, односно желуца, мултифокусни атрофични гастритис, аденокарцином или В-ћелијски лимфом желуца. Патогенеза инфекције са *H. pylori* зависи од вируленције и патогености бактерије, фактора средине (хигијенске и дијететске навике, стрес) и особина домаћина (старост, пол, крвна група) [1, 2].

ФАКТОРИ ВИРУЛЕНЦИЈЕ БАКТЕРИЈЕ

Значајну улогу у патогенези инфекције са *H. pylori* имају, условно речено, две групе фактора. Прву групу чине фактори неопходни за ефикасну бактеријску колонизацију слузнице и преживљавање бактерије у желуцу (на пример, уреаса, порини, флагеле). У другу групу убрајају се фактори по којима се разликују сојеви *H. pylori*, пре свега, вакуолизациони цитотоксин (*vac A*) и протеин удружен са цитотоксином (*cag A*), а највероватније су одговорни и за различит исход инфекције и клиничку слику обољења [1, 3].

Покретљивост (мотилитет) *H. pylori* у желудачном соку и мукосу је неопходан за индукцију и одржавање колонизације слузнице желуца. Њу омогућавају спирални облик бактерије и униполарне флагеле [2]. Флагеле омогућавају продор бактерија кроз

мукусни слој и смањују ефикасност уклањања бактерије из желуца перисталтиком [1, 2].

Уреазном активношћу бактерије уреја се разлаже на амонијак и угљен-диоксид. Уреаза *H. pylori* је локализована у цитоплазми бактерије и екстрацелулно. Унутарћелијска уреаса штити бактерију од киселог садржаја желуца повећањем вредности периплазматског *pH* и мембранског потенцијала и стимулише синтезу протеина у киселој средини. Ванћелијска уреазна активност доводи до смањења киселости у микросредини бактерије и на тај начин јој омогућава преживљавање у киселој средини желуца и колонизацију епитела [3]. Уреазна активност бактерије је неопходан услов за развој хроничне инфекције [1]. Механизми којима амонијак, који је ослобођен уреазном активношћу бактерије, доводи до оштећења мукозе желуца јесу смањење одбрамбених функција епитела, појачање дејства *vac A* токсина, активација полиморфонуклеарних леукоцита (*PMN*) и фагоцитата, стимулација производње цитокина, инхибиција ослобађања соматостатина из антралне слузнице желуца и индуковање апоптозе [3].

Протеини повезани са цитотоксином називају се адхезини. *H. pylori* показује тропизам при избору домаћина, као и ткивни тропизам. За постојање ткивног тропизма одговорни су адхезини, протеини локализовани на површини бактеријске ћелије који су лиганди за рецепторе на епителу домаћина и играју улогу у причвршћивању бактерије за слузницу желуца [1].

Липополисахарид (*LPS*) се данас сматра примарним фактором вируленције у току инфекције са *H. pylori*. *LPS* се везује за ламинин (протеин екстра-

целулног матрикса) и доводи до слабљења његове интеракције с интегринским рецепторима ћелија слузнице желуца. Олигосахаридни део гликопротеинског молекула *LPS* учествује у препознавању ћелија слузнице желуца и омогућава адхезију бактерија на ћелије домаћина путем рецептора на ћелијској мембрани. *LPS* такође ремети макромолекулску структуру муцина, чиме омогућава продор бактерије кроз мукусни слој, а стимулише и секрецију пепсиногена и његову конверзију у пепсин [4].

Ензими каталаза и супероксид-дисмутаза неутралишу дејство супероксида и пероксида које ствара *PMN*, токсичних продуката који доводе до оксидационог уништавања липида и других биохемијских компоненти бактерија [1, 3, 4].

Кокоидне форме *H. pylori*, биолошки облик бактерија у неповољним условима спољашње средине, настају у условима смањења нутритивних материја (у води), изложености антибиотицима и продуженој инкубацији.

Фактори вируленције су и токсични ензими – фосфолипаза А2, фосфолипаза С и алкохолна дехидрогеназа. Фосфолипаза А2 и фосфолипаза С доводе до деградације мукозне баријере са последичним ослобађањем арахидонске киселине и настанком леукотријена и цитокина, услед чега настају поремећај микроциркулације и исхемијска некроза ткива. У току метаболизма угљених хидрата алкохолна дехидрогеназа доводи до настанка ацеталдехида, који спречава обнављање епитела [1, 4].

Протеолитички ензими *H. pylori* разлагањем гликопротеина доводе до слабљења мукусне баријере. Доказано је и постојање ензима с хемолитичком активношћу чија је улога за сада нејасна.

Метаболички ензими не утичу директно на патогенезу инфекције са *H. pylori* [1, 2, 4].

Око 50% сојева *H. pylori* производи егзотоксин *vac A*, који доводи до вакуолизације цитоплазме и дегенерације ћелија слузнице желуца домаћина. Инфекција *vac A* позитивним сојевима је чешћа код болесника са улкусном болешћу, атрофичним гастритисом и карциномом желуца [1, 4]. *Vac A* појачава лучење киселих хидролаза, доводи до поремећаја у структури цитоскелета, прерасподеле актинских филамената, слабљења спојних комплекса између ћелија, смањења вискозности мукуса, прекида оксидационе фосфорилације и ћелијског дисања, ацидозе и смрти ћелије [4]. *Vac A* такође индукује рану фазу имунског одговора домаћина, изазивајући хемотаксисну активност мастоцита уз истовремену стимулацију лучења проинфламационих цитокина, која зависи од дозе примењеног токсина, пре свега, фактора туморске некрозе алфа (*TNF-α*) и интерлеукина (*IL*) 1β, *IL*-6, *IL*-10 и *IL*-13 из мастоцита пореклом из костне сржи [5].

Хетерогеност сојева је последица генотипских и фенотипских варијација у популацији. Генотипске разлике настају као резултат тачкастих мутација, мозаицизма, гена који нису стално присутни (нпр. гена *sag A*) или постојања „мобилне” ДНК и генетских рекомбинација, док фенотипске разлике настају под утицајем животне средине и индивидуалних особина домаћина.

ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЈЕ СА *HELICOBACTER PYLORI*

Путеви инфекције са *Helicobacter pylori*

Могући извори *H. pylori* су човек, животиње и спољашња средина.

Код човека, бактерија је локализована у гастроинтестиналном тракту (ГИТ), али је изолована и из усне дупље и столице. У ГИТ *H. pylori* насељава слузницу желуца и зоне ектопичног желудачног епитела – Баретов (*Barett*) езофагус, Мекелов (*Meckel*) дивертикулум и ектопичну гастричну мукозу у ректуму [1]. У усној дупљи бактерија се може наћи у цеповима гингива, плувачки и зубном плаку, док је присуство бактерије у столици доказано индиректно, реакцијом ланчане полимеризације (*PCR*) [1].

У животињском свету, у желуцу свиње, бабуна, резус-мајмуна и домаће мачке откривене су бактерије које са *H. pylori* чине различите врсте из рода *Helicobacter*, те фецес ових животиња може бити значајан извор инфекције. У води је методом *PCR* доказано присуство бактерије и постоје убедљиви докази за хидрични пут преношења инфекције у Перуу и Колумбији. Инфекција се преноси и орално-оралним, фекално-оралним и јатрогеним путем (у току ендоскопског прегледа) [1]. Фактори ризика за ширење инфекције су низак социјално-економски степен развоја, неадекватни хигијенски услови живота, живот у заједници, као и конзумирање хигијенски неисправне воде за пиће [1].

Бактеријска колонизација слузнице желуца

Праву адхеренцију за површинске епителне ћелије слузнице желуца остварује свега 21% бактерија, док је највећи број слободан у површинском мукусном слоју.

Механизми одбране слузнице желуца од бактеријске колонизације су киселост садржаја желуца и очувана перисталтика. Покретљивост *H. pylori* неопходан је услов за индукцију и завршну колонизацију слузнице. Флагеле омогућавају миграцију бактерије кроз мукусни слој до површине гастричног епитела, где је *pH* средине скоро неутралан, и спречавају дејство перисталтике на уклањање бактерије из желуца [1, 2]. У току инфекције са *H. pylori* долази до делимичног прекида мукусне баријере и поремећаја њене функције услед оштећења полимерне структуре мукусног гела, док протекциону способност муцина слузнице желуца ремете сама бактерија, али и неспецифични механизми запаљења [4].

Запаљење слузнице желуца

H. pylori изазива континуирано запаљење слузнице желуца, које после краткотрајне акутне фазе, прелази у вишегодишњу хроничну фазу, која је код већине болесника без симптома (Схема 1) [1, 2]. Примарна локализација инфекције са *H. pylori* је антрална регија слузнице желуца с тенденцијом прогресије

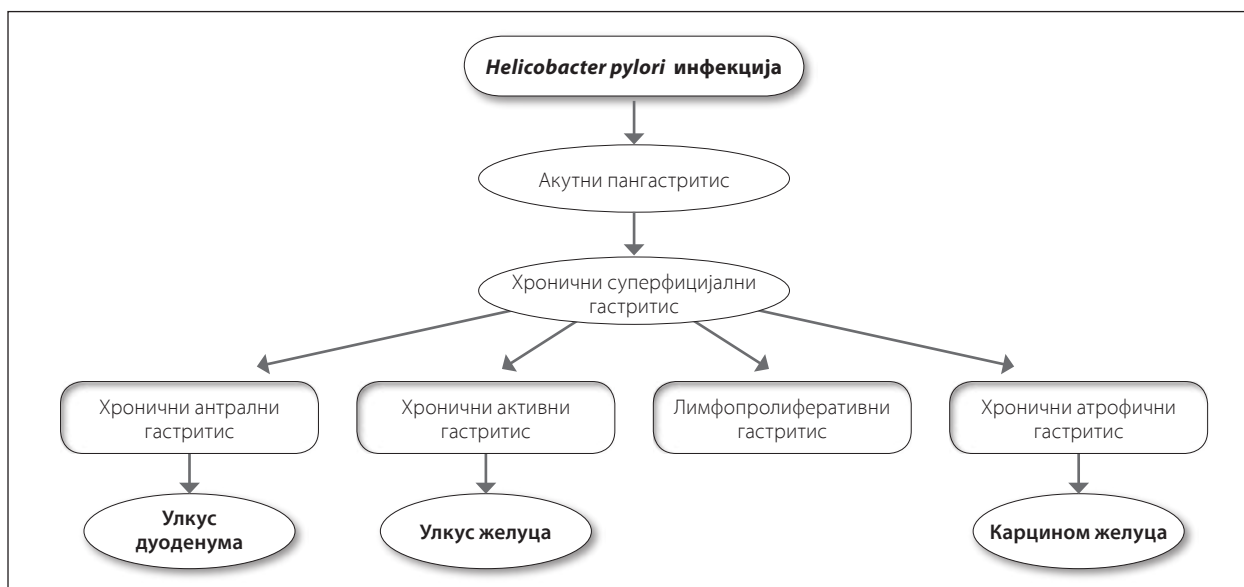


СХЕМА 1. Промене у запаљеној слузници желуца услед инфекције са *Helicobacter pylori*.
SCHEME 1. Changes of the gastric mucosa caused by *Helicobacter pylori* infection.

ка корпусној регији у старијем животном добу [1, 2, 4]. Запаљење гастродуоденума које изазива *H. pylori* узрокује различит тип гастритиса (Схема 2).

Механизми који су одговорни за запаљење су: супстанце које лучи *H. pylori* (уреаза, порини и молекули који стимулишу хемотаксу неутрофила и моноцита и активирају моноклеаре), цитокини ослобођени у току директног контакта *H. pylori* с ћелијама епитела, пре свега *IL-8*, и *PMN* [1, 2, 4].

Имунски одговор на инфекцију са *H. pylori* резултат је интеракције две популације Т-помажућих лимфоцита (*Th*). То су *Th1*, који луче проинфламационе цитокине и активирањем *CD8⁺* Т-ћелија доводе до појаве аутоантитела и ткивног оштећења који је ћелијски посредован, и *Th2*, који су одговорни за хуморални имунски одговор.

ФАКТОРИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ ОШТЕЋЕЊЕ СЛУЗНИЦЕ ЖЕЛУЦА

Фактори из *H. pylori* који изазивају оштећење слузнице желуца су: *LPS*, протеини *vac A* и *cag A*, протеини топлотног стреса (*heat shock protein – HSP*) и фактори хемотаксе и активације леукоцита.

LPS и цитотоксин *vac A* описани су у вези с факторима вируленције.

Протеин *cag A* присутан је у 60-80% сојева *H. pylori*. С обзиром на малу ацидорезистентност, *cag A* позитивни сојеви *H. pylori* смештени су ближе епителном слоју слузнице желуца, где остварују интензивнију интеракцију са ћелијама домаћина и узрокују опсежније оштећење слузнице. *Cag A* позитивни сојеви доводе до веће продукције *IL-1α*, *IL-1β*, *IL-2*,

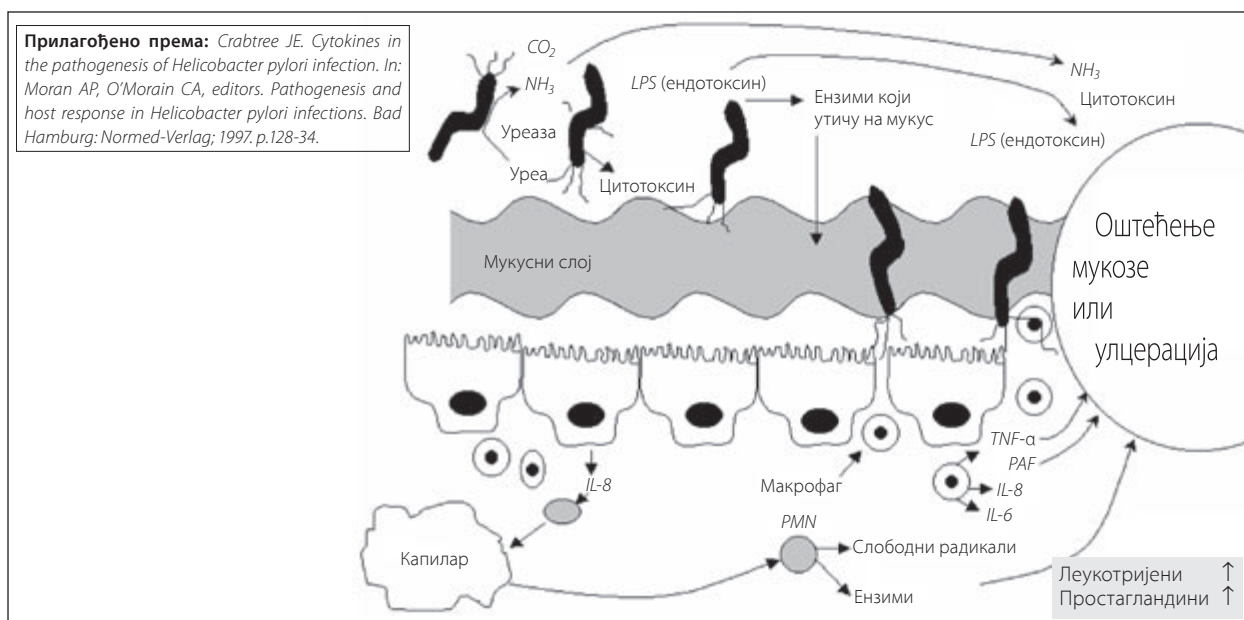


СХЕМА 2. Патогенеза оштећења слузнице желуца у току инфекције са *Helicobacter pylori*.
SCHEME 2. Pathogenesis of gastric mucosal injury in the course of *Helicobacter pylori* infection.

IL-8, *TNF- α* и интензивнијег запаљењског одговора праћеног променама киселе излучевине желуца, појавом атрофије слuzнице желуца и оштећењем ДНК, што повећава ризик од развијања улкусне болести и карцинома желуца [1, 5, 6].

Протеини топлотног стреса тип А и В, које синтетише *H. pylori*, због структурне сличности с протеинима топлотног стреса домаћина, имају улогу у настанку аутоимунских процеса механизмом унакрсне реактивности, као и у одржавању хроничног запаљења.

Фактори из *H. pylori* који изазивају оштећење слuzнице желуца су и фактори хемотаксе и активације леукоцита. Наиме, индиректно оштећење слuzнице желуца настаје и услед формирања густог *PMN* и моноцитног инфилтрата у мукози и субмукози, који настаје као последица хемотаксног и проинфламационог дејства површинских протеина *H. pylori*. Уреаза *H. pylori* на нивоу генске транскрипције регулише синтезу *iRNK* проинфламационих цитокина (*IL-1 β* , *IL-6* и *TNF- α*) и на тај начин активира макрофаге присутне у мукози домаћина [6], док је експресија *IL-8* повезана с локалним повећањем нивоа проинфламационих цитокина и адхеренцијом *H. pylori* на ћелије слuzнице желуца. Антиинфламациони цитокини *IL-4* и *IL-10* имају битну улогу у смањењу интензитета запаљењског одговора на инфекцију са *H. pylori*, те су највероватније значајни за настанак хроничног гастритиса [7].

ПАТОХИСТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ КОД ИНФЕКЦИЈЕ СА *HELICOBACTER PYLORI*

Акутни гастритис изазван са *H. pylori* је суперфицијални пангастритис којег хистолошки одликује појава дегенерације епитела, која је праћена смањењем продукције слuzи и одстрањем површинских ћелија уз компензаторну фоовеолну хиперплазију. *H. pylori* ослобађа већи број супстанци и директним хемотаксним ефектом доводи до неутрофилне инфилтрације у ламини проприји. Истовремено долази до дегранулације мастоцита и ослобађања других медијатора запаљења, те појачања васкуларне пермеабилности, повећања броја леукоцитних адхезионних молекула на ћелијама ендотела и повећане миграције *PMN*. *H. pylori* стимулише епител гаструма на производњу *IL-8*, чију продукцију појачавају *IL-1* и *TNF- α* из макрофага као одговор на *LPS H. pylori*. Акутни гастритис изазван са *H. pylori* траје од седам до десет дана. Код малог броја људи, посебно код деце, инфекција нестаје, док код већине после три-четири недеље почиње акумулација ћелија хроничног запаљења [8, 9].

Хронични гастритис изазван са *H. pylori* одраз је настављеног процеса дегенерације епитела и појаве запаљењског инфилтрата, који чине *PMN* и ћелије хроничног запаљења (лимфоцити и плазмоцити). Појава лимфоидних фоликула резултат је пролиферације В-лимфоцита који углавном секретују антитела *IgA*, задужена за заштиту мукозе [9].

Дуготрајна инфекција са *H. pylori* доводи до појаве атрофије слuzнице желуца, која је претежно мул-

тифокусне природе са губитком жлезданог ткива, док уништавање основне мембране жлезда и процес регенерације доводе до метаплазије. С атрофијом слuzнице и појавом интестиналне метаплазије нестаје *H. pylori* који нема могућности да колонизује слuzницу која је измењена на овај начин [9, 10].

Улкус желуца и дуоденума је често последица инфекције са *H. pylori*. Наиме, код 15-25% болесника који су инфицирани са *H. pylori* развија се улкус дуоденума, а код 12-13% болесника улкус желуца. С друге стране, инфекција са *H. pylori* одговорна је за 90-98% идиопатских улкуса дуоденума и 96-97% идиопатских улкуса желуца [4, 7]. *H. pylori* у дуоденуму насељава зоне гастричне метаплазије слuzнице. Гастична метаплазија, која је настала као одбрамбена реакција на хиперсекрецију *HCL*, омогућава ширење инфекције и директно оштећење слuzнице бактеријом. За развој улкуса дуоденума у току инфекције са *H. pylori* кључна су два патофизиолошка механизма: повећано ослобађање гастрина и повећан одговор паријеталних ћелија на секрецију *HCL* под утицајем гастрина. Релапс улкусне болести регистрован је код 4% болесника после ерадикације инфекције и код 60% болесника код којих ерадикација није спроведена [4, 5].

УЛОГА *HELICOBACTER PYLORI* У КАРЦИНОГЕНЕЗИ

Код око 1% болесника инфицираних са *H. pylori* развија се интестинумски или дифузни тип аденокарцинома желуца, а код свега 7% болесника са карциномом желуца није доказана инфекција са *H. pylori*. Природа везе инфекције са *H. pylori* и појаве карцинома желуца није до краја разјашњена, пре свега зато што се инфекција и карцином дијагностикују истовремено [11].

Мултифокусни атрофични гастритис настаје пре карцинома желуца [9, 10]. Код болесника с изразитом запаљењском инфилтрацијом проксималних, али и дисталних делова желуца, долази до атрофије слuzнице са губитком жлезда, интестинумском метаплазијом и смањењем секреције киселине. У процесу карциногенезе јављају се диспластичне промене на метапластично измењеној слuzници, повећање броја митоза и снижење нивоа аскорбинске киселине, а при инфекцији *vac A* позитивним сојевима долази и до директног механизма оштећења ћелија [11].

Појава лимфома *MALT* (*mucosa associated lymphoid tissue* – *MALT*) повезана је са гастритисом који је изазван са *H. pylori*. Код тумора откривених у раном стадијуму утврђена је веза између стимулације са *H. pylori* специфичних Т-лимфоцита и појаве лимфома.

ЗАКЉУЧАК

Фактори који имају утицаја на исход инфекције са *H. pylori* су бактеријски сој, дистрибуција гастритиса, кисела секреција желуца и атрофија слuzнице желуца.

У погледу бактеријског соја, сматра се да *cag A* позитивни сојеви чешће него *cag A* негативни сојеви доводе до атрофије слuzнице желуца, улкуса дуоденума и аденокарцинома желуца.

Када је у питању дистрибуција гастритиса, пангастритис је чешће повезан с каснијом појавом аденокарцинома желуца, док преобладајуће антрална локализација гастритиса доводи до развоја улкуса дуоденума.

Истраживања утицаја киселе секреције желуца показала су да супресија киселе секреције желуца инхибиторима протонске пумпе смањује густину колонизације са *H. pylori* у антрumu, али не утиче на (чак и повећава) густину колонизације бактерије у корпусу желуца.

Атрофија слuzнице желуца је степеница у карциногенези у току инфекције са *H. pylori* и посебно је удружена са недовољним уносом антиоксиданса и дијетом са високим уносом соли, као и присуством HLA-DQ5 [1, 4].

ЗАХВАЛНИЦА

Рад је резултат пројекта „Регулаторни пептиди, цитокини и фактори раста неуроендокриноимунолошке осовине у онтогенези, онкогенези и инфламацији дигестивног тракта” (Пројекат 1752), који је у оквиру Основних истраживања финансирао Министарство за науку, технологију и развој Републике Србије за период од 2002. до 2004. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lamarque D, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2003; 8(Suppl 1):21-30.
2. Yoshiyama H, Nakazawa T. Unique mechanism of *Helicobacter pylori* for colonizing the gastric mucus. *Microb Infect* 2000; 2:55-60.
3. Kaji T, Ishihara S, Ashizawa N, Hamamoto N, Endo H, Fukuda R, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells and mucosal inflammation. *J Lab Clin Med* 2002; 139:244-50.
4. Megraud F. Impact of *Helicobacter pylori* virulence in the outcome of gastroduodenal diseases: lessons from the microbiologist. *Dig Dis* 2001; 19:99-103.
5. Carattoli A, Pezzella C, Pitroiu A, Galante A, Pezzotti P, Luzzi I. Cytotoxin-associated gen A and vacuolating cytotoxin A in human isolates of *Helicobacter pylori* and their association with the clinical status of ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1207-13.
6. Papa A, Danese S, Sgambato A, Ardito R, Zannoni G, Rinelli A, et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA+ infection in determining oxidative DNA damage in gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:409-13.
7. Nedrud J, Blanchard S, Czinn S. *Helicobacter pylori* inflammation and immunity. *Helicobacter* 2002; 7(Suppl 1):24-9.
8. Sokić-Milutinović A, Todorović V, Milosavljević T, Micev M, Špuran M, Drndarević N. Somatostatin and D cell in patients with gastritis in course of *Helicobacter pylori* eradication: 6 months follow up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:755-66.
9. Dixon M. *Helicobacter pylori* gastritis: pathology and progression. In: Moran AP, O'Morain CA, editors. Pathogenesis and host response in *Helicobacter pylori* infections. Bad Hamburg: Normed-Verlag; 1997. p.110-19.
10. Sokić-Milutinović A, Todorović V, Micev M, Milosavljević T, Špuran M, Bulajić M. Histological recovery of gastric mucosa after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastritis. A prospective 30 months follow up study. *Gastroent Endosc* 2002; 44(Suppl 1):504.
11. Yoshimura T, Shimoyama T, Tanaka M, Sasaki Y, Fukuda S, Munakata A. Gastric mucosal inflammation and epithelial cell turnover are associated with gastric cancer in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 2000; 53:532-6.

PATHOGENESIS OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION – BACTERIUM AND HOST RELATIONSHIP –

Aleksandra SOKIĆ-MILUTINOVIĆ¹, Vera TODOROVIĆ², Tomica MILOSAVLJEVIĆ¹

¹Institute for Digestive System Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute for Medical Research, School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) colonizes the gastric mucosa of a half of the mankind. Duodenal ulcer is found in 15-25%, gastric ulcer in 13%, while gastric adenocarcinoma develops in 1% of all infected individuals. Pathogenesis of *H. pylori* infection is related to the virulence factors of the bacterium, environmental (dietary habits, hygiene, stress) and host factors (age, sex, blood type). Colonization of the gastric mucosa is related to the motility of the bacterium, presence of lipopolysaccharide (LPS) and various bacterial enzymes. Gastric mucosal injury is the result of *H. pylori* LPS, vacuolization cytotoxin (*vacA*), cytotoxin associated protein (*cagA*), heat shock proteins and factors responsible for neutrophil chemotaxis and activity. *H. pylori* colonizes the gastric mucosa and zones of ectopic gastric epithelium. *H. pylori* infection is transmitted via oral-oral, fecal-oral and iatrogenic way (during endoscopy). Higher prevalence of the infection is associated with lower socioeconomic level, lack of drinking water, and living in a community.

Acute *H. pylori* gastritis is superficial pangastritis progressing into the chronic phase after 7-10 days. Gastric mucosal atrophy and intestinal metaplasia can develop during the course of *H. pylori* infection. Clearly defined factors that influence the outcome of *H. pylori* infection include bacterial strain, distribution of gastritis, acid secretion and gastric mucosal atrophy.

Key words: *Helicobacter pylori*, pathogenesis, virulence, ulcer, adenocarcinoma

Aleksandra SOKIĆ-MILUTINOVIĆ
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel: 011 361 7777 / lokal 3734
Faks: 011 361 5432
E-mail: asokic@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 1. 12. 2003. године.

САВРЕМЕНА ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ КОСТНОЗГЛОБНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ

Александар ЛЕШИЋ¹, Марко БУМБАШИРЕВИЋ¹, Бранислава САВИЋ²,
Горан ЧОБЕЉИЋ³, Драгица ПЕШУТ⁴

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

²Институт за микробиологију и имунологију, Медицински факултет, Београд;

³Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица”, Београд;

⁴Институт за плућне болести и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Светска здравствена организација (СЗО) је 1993. године прогласила туберкулозу глобалним медицинским проблемом. Поновном разбукутавању ове болести допринела је и тешка социоекономска ситуација земаља у транзицији, велике миграције становништва, појава и ширење имунокомпромитивних болести и друго. Костнозглобна туберкулоза је увек постпримарни и локализовани облик туберкулозе, који због сличности с другим костнозглобним болестима представља изазов за лекаре ортопедске, како са становишта дијагностике, тако и у погледу лечења. Класична бактериолошка дијагностика је ограничена вредности због препоручене туберкулозатске терапије пре узимања узорка из кости или зглоба, а брзи бактериолошки дијагностички методи су, због скупе опреме, ограничени на примену у великим микобактериолошким лабораторијама. Нове радиолошке методе (компјутеризована томографија и магнетна резонанција) посебно су значајне у откривању туберкулозе и праћењу њеног процеса развијања на кичми у раној фази болести, што није видљиво на нативним радиографским снимцима. Неопходна је контролисана примена туберкулозатских лекова, како код нехируршког, тако и код хируршког лечења.

Кључне речи: костнозглобна туберкулоза, дијагностика, лечење

УВОД

Туберкулоза (ТБ) костију је у ортопедији увек актуелан проблем због тешког дијагностиковања ове болести, а посебно због доказивања узрочника *Mycobacterium tuberculosis*. На костнозглобну ТБ указују клиничке промене, радиолошке промене на кичменом стубу и зглобовима, епидемиолошки подаци о учесталости костнозглобне ТБ у односу на плућне и ванплућне облике ТБ. Иако је прошло 60 година од откривања и примене туберкулозатских лекова, у свету годишње од ТБ оболи од осам милиона до десет милиона људи, а око три милиона особа умре [1, 2]. Светска здравствена организација (СЗО) је 1993. године прогласила туберкулозу глобалним медицинским проблемом [3].

Просечна инциденција ТБ у свету од 1984. до 1986. године била је 61,8 особа на 100.000 становника, а од 1990. до 1993. године 70,7 на 100.000 људи [4]. Највећа инциденција је у Африци и износи 259 на 100.000 становника [2], док је у Европи ситуација нешто боља. У европским земљама инциденција варира у зависности од тога да ли је у питању западна Европа (око 12 на 100.000 становника) или источна Европа (више од 100 на 100.000 становника) [5]. У Србији и Црној Гори на 100.000 становника годишње оболи 36,7 особа, што је приближно броју оболелих у земљама централне Европе – 41 особа на 100.000 људи [5]. Године 1964. у Европи је од укупног броја оболелих од ТБ регистровано 7,8% болесника са костнозглобном ТБ, а 1984. године регистровано је 16,2% оболелих [6].

Код 15% болесника развија се ванплућна ТБ, која најчешће захвата лимфне жлезде и костнозглобни систем (код 10,9% болесника) [7, 8]. Због општег

повећања учесталости ТБ код становника неразвијених земаља, међу расељеним лицима и код имунокомпромитованих болесника, неопходно је благовремено препознавање симптома костне ТБ – као релативно ретког облика ТБ – како би се избегла могућност замене са другим неспецифичним болестима костног система: пиогеним спондилитисом, Хочкиновом (*Hodgkin*) болешћу, анеуризмом костном цистом [9-14].

ДИЈАГНОСТИКА И ЛЕЧЕЊЕ КОСТНОЗГЛОБНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ

Најчешћи узрочник плућне и ванплућне туберкулозе је *Mycobacterium tuberculosis*, а ређе *Mycobacterium bovis*. Микобактериозе бурси, зглобова, тетива и костију могу да буду последица и директне инокулације опортунистичких микобактерија – *M. avium*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* – после трауме и хируршке интервенције [15]. Костнозглобна ТБ настаје расејавањем *M. tuberculosis* путем крви или лимфе из ма којег огњишта, а ретко директном инокулацијом (убодне ране хирурга или обдуцента) [16-18]. Најчешће су захваћени делови костнозглобног система, који трпе највећа оптерећења: код 50% болесника у питању је кичмени стуб, потом кук, колена, раме и скочни зглоб, а ређе лакат и ручни зглоб [19].

Код ТБ костију патоморфолошке промене захватају зглобове – артикуларни облик или туберкулозни синовитис, код којег у почетној фази болести постоје интраартикуларни излив и хипертрофија синовије, која временом задебљава. Захватањем хрскавице долази до њеног уништавања и анкилозе зглоба.

Туберкулозни теносиновитис сврстава се у синовијски облик ТБ. Код костне (осалне) ТБ повишени интраосални притисак (услед запаљења и едема) доводи до пробијања кортекса и формирања хладног апсцеса, који под силом Земљине теже мигрира субфасцијално, до испод коже, а у случају да пробије кожу, настаје фистула која је често место суперинфекције [20].

Клиничку слику костнозглобне ТБ одликује дуго-трајан бол у пределу оболелог зглоба или кости. Код обољења зглоба на доњем екстремитету примећује се храмање при ходу, а оболели зглоб је укочен. Остеоартикуларна ТБ се, по правилу, манифестује артритисом,



СЛИКА 1. Радиографски снимак карлице са костном анкилозом десног кука код болесника са туберкулозом.
FIGURE 1. X-ray picture of hip tuberculosis with ankylosed joint.



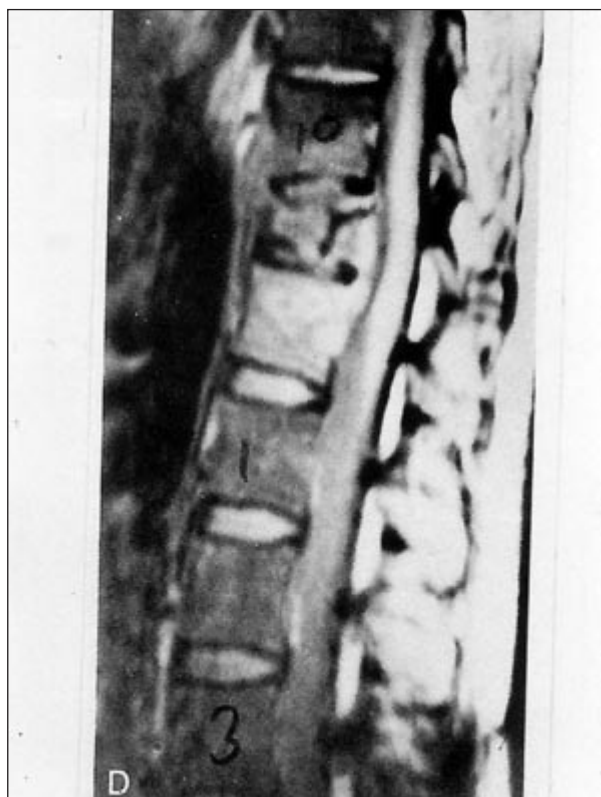
СЛИКА 2. Радиографски снимак тораксне кичме са сенком хладног апсцеса узрокованог туберкулозним спондилитисом.
FIGURE 2. X-ray picture of the cold abscess of the thoracic spine.

који је код 90% болесника моноартикуларан [21]. Код туберкулозног спондилитиса, услед спазма паравертебралне мускулатуре, уочљива је хиперекстензија кичменог стуба. Када настане уништавање са патолошким преломом пршљенског тела, видљива је кифоза (гибус), а код 10-29% болесника јавља се и неуролошки дефицит – Потова (*Pott*) параплегија [22]. Као и код плућног облика ТБ, и ово обољење одликују мршављење, повишена температура тела и ноћно знојење [16, 19].

За костнозглобну ТБ не постоје типични, патогномични радиолошки знаци који би поуздано указивали на ову болест [2, 23]. Код ТБ костију на радиолошким снимцима видљиве су зоне остеолизе, локализоване у метафизама и субхондралној кости, са околном остеопорозом и отоком меких ткива, док се перистална реакција и склероза јављају у фази санације болести. Код синовијско-арткуларног облика ТБ зглобни простор се дуго одржава, за разлику од сепсисног артритиса, где долази до наглог пропадања и сужења зглобног простора. У касној фази ТБ на радиолошким налазима се уочава фиброзна, ређе костна, анкилоза зглоба (Слика 1). На фалангама, метатарзалним костима и калканеусу видљиве су псеудоцисте (*spina ventosa*). Код узнатредовале ТБ кичменог стуба долази до колапса једног пршљенског тела или више пршљенских тела, уз сенку хладног апсцеса (Слика 2). Компјутеризована томографија (СТ) и магнетна резонанција (MRI) су значајне за откривање и праћење тока костнозглобне ТБ, посебно ТБ кичменог стуба [2]. Ови методи су посебно важни у проценивању туберкулозног процеса у раним фазама болести и за откривање промена на постериорним елементима кичменог стуба, који се тешко уочавају на класичним радиографским снимцима. За разлику од СТ, помоћу MRI може се пратити ширење процеса у кичмени канал (Слика 3). Кожне пробе и стандардни преглед крви нису сигурни показатељи у дијагностици костнозглобне ТБ, али је праћење седиментације еритроцита значајно за праћење тока болести.

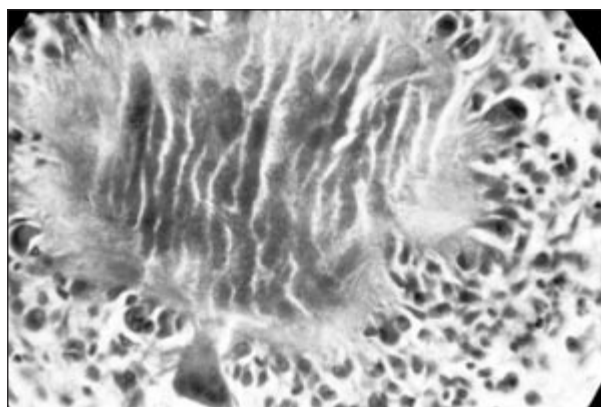
Код костнозглобне ТБ материјал за бактериолошко и хистолошко испитивање може се добити пункцијом, биопсијом зглоба артротомски или артроскопски, биопсијом кости или биопсијом регионалне лимфне жлезде. Патохистолошки налаз ТБ је типичан (Слика 4). Биопсија промењених делова кичменог стуба најчешће се врши иглом, уз контролу помоћу рендгена. Пре узимања материјала пункцијом или биопсијом препоручује се терапија туберкулостатским лековима у трајању од две до четири недеље, због ризика од дисеминације узрочника [16]. Овако узет материјал тешко испуњава услове за бактериолошки преглед с обзиром на претходну антитуберкулозну терапију, која се примењује у циљу спречавања дисеминације ТБ током хируршког захвата.

Класична микробиолошка дијагностика костнозглобне ТБ заснива се на директној микроскопији и изолацији бацила туберкулозе на Левенштајн-Јенсеновој (*Löwenstein-Jensen*) подлози [24]. Микроскопија је брз, али недовољно осетљив и неспецифичан дијагностички поступак. За изолацију бацила туберкулозе на чврстим хранљивим подлогама потребно је од три недеље до осам недеља. Поред класичне бак-



СЛИКА 3. Налаз магнетне резонанције грудне кичме са деструисаним 11. и захваћеним 12. грудним пршљеном, уз знаке компресије медуле спиналис на нивоу Th11-Th12.

FIGURE 3. Magnetic resonance imaging of Th11-Th12 tuberculosis with compression of the spinal cord at the same level.



СЛИКА 4. Патохистолошки препарат синовије зглоба са туберкулозом: видљива казеозна некроза и околни лимфоцити (HE бојење, увећање 10×10).

FIGURE 4. Pathohistological specimen of the synovial tuberculosis with characteristic caseous necrosis (HE staining, magnification 10×10).

териолошке дијагностике, данас се све више користе нови методи који се заснивају на бржем откривању раста микобактерија, односно на техникама молекуларске биологије [25]. Употребом нових, одабраних течних хранљивих подлога (на пример, *BACTEC* и *MGIT* – Becton Dickinson, Sparks, MD, USA; *MB/Bac T* – Organon Technica, Durham, NC, USA; *ESP System* – Difco Laboratories, Detroit, MI, USA) знатно је скраћено време које је неопходно за откривање раста микобактерија, тако да се позитивни резултати могу добити већ после две недеље. Ширу употребу ових осетљивих и брзих система ограничавају високе цене апарата

и подлога [26]. Последњих година у дијагностици ТБ користе се технике молекуларске биологије. Ове технике се могу применити за идентификацију бактерија, умножавање нуклеинских киселина и откривање бактерија директно из материјала болесника: на пример, реакција ланчане полимеризације ДНК (*polymerase chain reaction* – *PCR*). Тестови који се заснивају на умножавању нуклеинских киселина су веома осетљиви и високоспецифични, а резултати су доступни после неколико сати [27]. Будући да су ови комерцијални тестови доступни, и њихова примена у клиничкој пракси је, самим тим, шира [28, 29].

Дијагноза костнозглобне ТБ, као и других форми ТБ, може се поставити и само на основу клиничке и радиолошке слике, а доказ је и повољан одговор на примену антитуберкулотика [2, 5, 29].

Костнозглобна ТБ годинама је лечена мировањем, дуготрајном имобилизацијом, уз добру исхрану и свеж ваздух, у циљу смиривања процеса и добијања анкилозе оболелог зглоба у што повољнијем положају [2]. Костнозглобна ТБ данас се лечи антитуберкулотикама, имобилизацијом и ортопедско-хируршким захватима.

Услед неадекватне примене антитуберкулотика (монотерапија, прекиди у лечењу) може да дође до појаве резистентних сојева бацила туберкулозе, због чега Светска здравствена организација препоручује комбиновање више лекова током краткотрајног режима хемотерапије под директним надзором – тзв. *DOTS* (*Directly Observed Treatment Short Course Strategy*). У току прва два месеца лечења (иницијална фаза) дају се изониазид, рифампицин, пиразинамид и етамбутол (или стрептомицин), а затим се следећа четири месеца (континуирана фаза) лечење наставља само изониазидом и рифампицином, односно изониазидом и етамбутолом. Лечење костнозглобне ТБ спроводи се некада и дуже (до 18 месеци). Циљ *DOTS* је ефикасна ерадикација *M. tuberculosis*, спречавање рецидива болести и настанка резистенције бацила на туберкулоустатске лекове [30].

Имобилизација и остале локалне конзервативне ортопедске мере (тракције) имају циљ да одрже екстремитет у што повољнијем функционалном положају, а после смиривања тегоба (чим се обољење „доведе под контролу“) почиње се с умереним, пасивним и активним вежбама ради очувања обима покрета [16, 21].

Ортопедско-хируршки захвати имају за циљ добијање биопсијског материјала, дебридман и уклањање секвестара и гранулома, чиме се уједно пробија баријера за приступ туберкулоустатских лекова у жариште болести, као и стабилизацију кичменог стуба. Данас, после санације обољења, зглоб може да се замени вештачким зглобом [31]. Оптимално време за хируршко лечење је од четири недеље до шест недеља после почетка примене антитуберкулотика.

ТУБЕРКУЛОЗА КИЧМЕНОГ СТУБА

Туберкулоза кичменог стуба (*Spondylitis specifica* – *tuberculosis*) значајна је како због своје учесталости (до 50% случајева ТБ костију локализовано је на ки-

чми), тако и због последице у виду параплегије, коју је описао Персивал Потт (*Percival Pott*) 1779. године.

Раније се ТБ кичме углавном јављала код деце, а данас се јавља код старијих особа. Честа локализација ТБ на тораколумбалном делу кичменог стуба (90,1%) објашњава се значајним оптерећењем и трауматизацијом, као и односом овог дела кичменог стуба са лимфогеним дуктусима и венским системом плућа и абдомена, одакле се под повећаним интратораксним и интраабдоменским притиском Кохов бацил шири у спонгиозну кост пршљенског тела [22]. Због размекшавања кости долази до колапса пршљенског тела и стварања гибуса, који клинички постаје видљив ако је процесом захваћено више пршљенских тела и код болесника чија се болест не лечи (најчешће у тораксном делу кичменог стуба) (Слика 5). Некада долази до неуролошког дефицита јер казеозна маса улази у кичмени канал (парадурални и епидурални апсцес). Туберкулозни апсцес, који се јавља код 20% болесника, може да остане у пршљенском телу, али и да мигрира дуж мишићних кливажа [22, 23].

Клиничка слика туберкулозе кичменог стуба зависи од фазе болести. Иницијална фаза се одликује неодређеним симптомима. У фази пуне еволуције болести клиничка и радиолошка слика изражене су у целини, а трећа фаза представља оздрављење с реконвалесценцијом и рекалцинацијом. У симптоматологији ТБ кичменог стуба уочљиви су бол и спазам паравертебралне мускулатуре. Распростирање бола за-



СЛИКА 5. Радиографски снимак деформитета – гибуса код туберкулозе тораксног дела кичменог стуба.

FIGURE 5. X-ray picture of hyperkyphotic deformity – thoracic gibbus.



СЛИКА 6. Радиографски снимак кичменог стуба (профилни снимак) код туберкулозног спондилитиса на Th10-Th11, са спајањем пршљенских тела.

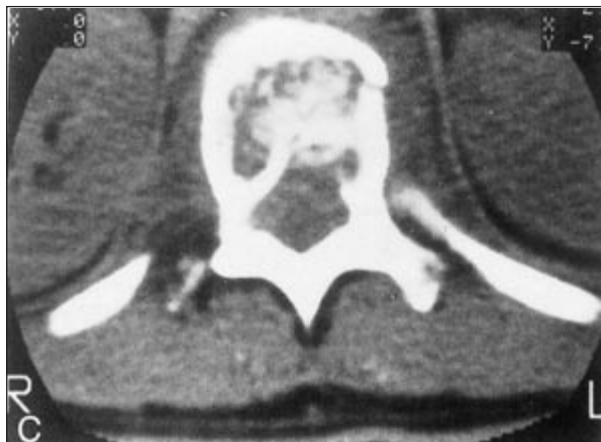
FIGURE 6. Lateral X-ray picture of tuberculous spondylitis of Th11-Th12 spine, with vertebral collapse.

виси од локализације обољења. Код ТБ вратног дела бол се шири у потиљак и рамена, у тораксној локализацији бол може да подсећа на обољења абдоменских органа, а код локализације у лумбалном делу бол се шири у доње екстремитете. Такође су уочљиви губитак телесне масе, малаксалост и пораст температуре тела у поподневним и вечерњим часовима. Параплегије изазване туберкулозним процесом на кичми јављају се код 10,6-29% болесника [22].

Радиолошка слика је неспецифична (Слика 6) и на нативним радиографским снимцима види се декалцинација на месту инфекције, док су дискуси дуже очувани него када је у питању пиогена инфекција. Ако се не лечи, запажа се кифотични деформитет, док се калцификације виде тек у завршној фази болести. Помоћу *CT* и *MRI* добијају се подаци о ширењу процеса у медуларни канал, као и о евентуалној захваћености кичмене мождине (Слике 3 и 7) [2, 16, 18].

У диференцијалној дијагностици значајни су: неспецифични (пиогени) спондилитис, плазмоцитом, Хочкинова болест, еозинофилни гранулом, анеуризматска костна циста, Јуингов (*Ewing*) сарком и криптококкоза [20, 32].

Лечење ТБ кичменог стуба је сложено и састоји се из раније наведених принципа у лечењу костнозглобне ТБ: хемиотерапије, конзервативног лечења (гипсано корито, мидери) и хирушког лечења. Иако постоје различита мишљења о потреби хирур-



СЛИКА 7. Налаз компјутеризоване томографије пршљенског тела захваћеног туберкулозним процесом.

FIGURE 7. CT scan of tuberculous spondylitis.

шког лечења ТБ кичменог стуба, у неким случајевима је оно неопходно. Према подацима из литературе, ТБ кичме може се лечити само туберкулозним лековима и имобилизацијом [1, 17]. Међутим, у извештајима MCR (Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine) [33, 34] и појединих аутора [23, 35] наводи се да се боља санација и фузија пршљена на месту жаришта постиже комбинацијом хемиотерапије и хируршким лечењем, уз примену костног графта при предњој спондилодези. Грифитс (Griffiths) [36] је код 25% болесника утврдио да се у групи болесника који нису оперисани после десет година јавља тенденција повећања угла кифозе. За хируршко лечење ТБ кичме постоји неколико индикација: када су захваћена два пршљенска тела; већи степен кифозе (већи од 5°); ако неуролошки дефицит не пролази ни после два месеца хемиотерапије [2, 37]. После само предње спондилодезе долази до напредовања кифозе, па се стога предлажу додатна, последња инструментација и спондилодеза [38, 39]. Код постојања трајних деформитета врше се Калафонгове (Kalafong) остеотомije [2].

Туберкулоза других зглобова добро реагује на примену хемиотерапије и стога је прогноза туберкулозног обољења зглобова данас добра у односу на време пре 1940. године, када је исход ТБ зглобова била фиброзна или костна анкилоза.

Туберкулоза зглобова на доњим екстремитетима најчешћа је на зглобу кука [19]. Патоанатомски процес прво настаје на синовији, затим се јавља на крову ацетабулума – Бобкоков (Bobcock) троугао, или на доњем полу врата фемура [17]. Радиографски налаз указује на ток болести. Синовијски облик има најбољу прогнозу, а код болесника са захваћеном хрскавицом настају њено уништавање и анкилоза зглоба (Слика 1).

У клиничкој слици доминирају слабост, бледило, бол и укоченост зглоба кука. У диференцијалној дијагностици треба узети у обзир конгенитално обољење кука, инфекције и транзитorni синовитис зглоба кука. Лечење ТБ кука састоји се од хемиотерапије, тракције, имобилизације, а ређе се примењује хируршко лечење (артродезе, а касније и алопластичне процедуре).

После кука, колено је зглоб који је најчешће захваћен туберкулозним процесом. Раније се ово обољење називало и *tumor albus*, а најчешће се јавља код деце [17]. У клиничкој слици уочљиви су храмање, оток, бол, спазам, као и атрофија мускулатуре натколенице. На радиографским налазима уочава се остеолиза на месту жаришта. У диференцијалној дијагностици говоримо о трауматском синовитису, реуматоидном артритису и субакутном инфекционом синовитису [16]. Туберкулозни гонитис се лечи тракцијом, имобилизацијом, хемиотерапијом и синовијектомијом уз биопсију и кориговањем контрактура [2]. Хируршко лечење (артродезе) се спроводи и код уништених зглобова; данас се најчешће користе протезе колена, али са много опреза [17]. Симптоматологија туберкулозе сакроилијачног (СИ) зглоба одликује се болом и може да подсети на лумбоисхијалгију са радиолошки измењеним СИ зглобом.

Туберкулоза зглобова горњих екстремитета је ређа него ТБ кичме или зглобова доњих екстремитета. Туберкулоза лакта и ручног зглоба је чешћа него ТБ рамена и углавном се јавља код одраслих особа. Код свих болесника спровode се хемиотерапија и имобилизација, а код неких болесника и хируршко лечење (дебридман и артродезе). Могу се јавити и изоловане форме ТБ тетивних овојница, изазване са *M. bovis*.

Туберкулоза шаке (туберкулозни дактилитис) је посебан облик ТБ фаланги прстију. Оболела фаланга на радиографском налазу има облик вретена, по чему је и названа *spina ventosa* (Слика 8). Лечи се туберкулозним лековима, мировањем, а ређе хируршки.



СЛИКА 8. Радиографски снимак туберкулозе средње фаланге трећег прста – *spina ventosa*.

FIGURE 8. X-ray picture of tuberculous dactylitis – *spina ventosa*.

ЗАКЉУЧАК

Све чешће јављање костнозглобне ТБ упућује на потребу доброг познавања природе ове болести и праћења епидемиолошких података у свету и код нас. Такође је битна породична анамнеза, а посебно сазнање о ранијем туберкулозном процесу на плућима или другим органима. На појаву ТБ веома утичу социоекономски услови, зараженост *HIV*, а за повољан исход најважније је да се на време почне с одговарајућом медикаментном терапијом [40]. Хируршко лечење има своје место, али је примена одговарајућих лекова ипак основ лечења костнозглобне ТБ. Мере превенције, као што је вакцинација *BCG* вакцином по рођењу, од великог су значаја за спречавање дисеминованих облика ТБ код деце, као и остеоартикуларне туберкулозе [41, 42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA*, 1999; 282:677-86.
2. Goldschmidt RB. The challenge of tuberculosis. *Current Orthopaedics* 2000; 14:18-25.
3. TB – a global emergency. WHO report on the TB epidemic. Geneva: World Health Organisation; 1994.
4. Tuberculosis. WHO Wkly Epidemiol Rec 1995; 70:73-80.
5. Surveillance of tuberculosis in Europe. EURO TB. Report on tuberculosis cases in 2000.
6. Benson DR, Jones AA. Granulomatous infection of vertebral column. In: Chapman MW, editor. *Chapman's Operative Orthopaedics*. Philadelphia: JB Lippincott CO; 1993. p. 2865-81.
7. Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science* 1992; 257:1055-64.
8. Pešut D. Kretanje tuberkuloze u Srbiji u poslednjih 10 godina. *Zbornik radova 45. Savetovanje pulmologa Srbije*, Beograd; 2001. p. 63-70.
9. Zellweger JP. Immunocompromised patients – possible role of DOTS implementation. In: European respiratory society. Europe ERS Congress PG22 – Tuberculosis epidemiology and control; Vienna; 2003. p. 93-108.
10. Murray JF. Tuberculosis and HIV infection: a global perspective. *Respiration* 1998; 65:335-42.
11. Autzen B, Elberg JJ. Bone and joint tuberculosis in Denmark. *Acta Orthop Scand* 1988; 59:50-2.
12. Dolberg OT, Schlaeffer F, Greene VW, Alkan ML. Extrapulmonary tuberculosis in the immigrant society: clinical and demographic aspects of 92 cases. *Rev Inf Dis* 1991; 13:177-9.
13. Hoppmann RA, Patrone NA, Rumley R, Burke W. Tuberculous arthritis presenting as tophaceous gout. *J Rheumat* 1989; 16:700-2.
14. Hortas C, Ferreira JL, Galdo B, Arosa FJ, et al. Tuberculosis and arthritis of peripheral joints with previous inflammatory rheumatic disease. *Br J Rheum* 1988; 27:65-7.
15. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:S1-S25.
16. Vukašinović Z, Živković Z. Bone and joint tuberculosis in children. *Instruction Course Lectures. EFORT* 2003; 6:72-9.
17. Duthie RB, Bentley G. Skeletal Tuberculosis. In: Duthie RB, Bentley G, editors. *Mercers operative orthopaedics*. London: Edward Arnold; 1984. p. 517-47.
18. Lešić A. Koštanozglobna tuberkuloza. U: Jovanović D, urednik. *Klinički aspekti tuberkuloze*. Beograd: Klinički centar Srbije; 2003. p. 129-37.
19. Crofton J, Norman H, Miller F. *Clinical tuberculosis*. 2nd edition, London, Oxford: IUATLD, TALC, Macmillan education ltd; 1999. p. 63.
20. Lešić A, Bajin Z, Bumbaširević M. Koštanozglobna tuberkuloza. *Acta Orthopeda Jugoslavica* 2002; 33:21-6.
21. Vukašinović Z, Đorđević N, Lešić A. Zapaljenjska oboljenja koštanozglobnog sistema. U: Vukašinović Z, urednik. *Opšta ortopedija*. Beograd: Institut za ortopedsko-hirurške bolesti „Banjica”; 2002. p. 359-79.
22. Simić P. Spondylitis tuberculosa. U: Simić P, urednik. *Bolesti kičme*. Beograd: Obeležja; 1999. p. 526-46.
23. Leong JC. Tuberculosis of the spine editorial. *J Bone Joint Surg* 1993; 75B:173-5.
24. World Health Organization. Laboratory services in tuberculosis control; 1998.
25. Savić B. Etiologija tuberkuloze. U: Sekulić S, urednik. *Plućne bolesti*. Beograd: Elit medica; 2000. p. 349-52.
26. Hale YM, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: new tools and lessons learned. *Clin Infect Dis* 2001; 15:834-46.
27. Savić B, Sjöbring U, Alugupalli S, Larsson L, Miörner H. Evaluation of polymerase chain reaction, tuberculosteric acid analysis and direct microscopy for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum. *J Inf Dis* 1992; 166:1177-80.
28. Salfinger M, Hale YM, Driscoll JR. The diagnostic tools in tuberculosis: present and future. *Respiration* 1998; 65:163-70.
29. Richter C, Ndosi B, Mwammy AS, Mbawambo. Extrapulmonary tuberculosis – a simple diagnosis, a retrospective study at Dar es Salaam, Tanzania. *Tropical and Geographical Medicine* 1991; 37:5-8.
30. Cohn DL, Bustreo F, Raviglione MC. Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD global surveillance project. *Clin Inf Dis* 1997; 24(suppl 1):1121-30.
31. Caparros AB, Sousa M, Ribera ZJ, et al. Total hip arthroplasty for tuberculosis coxitis. *Int Orthop* 1999; 23(6):348-50.
32. Gupta SK, Chhabra R, Sharma BS, Das A, Khosla VK. Vertebral Cryptococcosis simulating tuberculosis. *Br J Neurosurg* 2003; 17(6):556-9.
33. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A 10-year assessment of controlled trials comparing debridement and anterior spinal fusion in the management of tuberculosis of the spine in patients on standard chemotherapy in Hong-King. *J Bone Joint Surg* 1982; 64B:393-8.
34. Medical Research Council Working Party on Tuberculosis of the Spine. A 10-year assessment of controlled trials of inpatient and outpatient treatment and of Paster-of-Paris jackets for tuberculosis of the spine in children on standard chemotherapy, studies in Masan and Pusan, Korea. *J Bone Joint Surg* 1985; 67B:103-10.
35. Ho EKW, Leong JCY. Tuberculosis of the spine. In: Weinstein SL, editor. *The pediatric spine, principles and practice*. New York: Raven Press; 1994. p. 837-49.
36. Griffiths DLI. Tuberculosis of the spine. *Curr Orthop* 1987; 1:179-84.
37. Gelb DE. Tuberculosis. In: Dee R, Hurst LC, Gruber MA, Kottmaier SA, editors. *Principles of orthopedic practice*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 1997. p. 1300-14.
38. Fountain SS, Hsu LCS, Yau CMC, Hodgson AR. Progressive kiphosis following solid anterior spine fusion in children with tuberculosis of the spine. *J Bone Joint Surg* 1975; 57A:1104-7.
39. Rajasekaran S, Sound Arapandian S. Progression of kiphosis in tuberculosis of the spine treated by anterior spondylosides. *J Bone Joint Surg* 1989; 71A:1314-23.
40. Reider HL. How to combat tuberculosis in the year 2000? *Respiration* 1998; 65:423-31.
41. Salini C. TB drug and vaccine research and development. In: European respiratory society. Europe ERS Congress PG22 – Tuberculosis epidemiology and control; Vienna; 2003. p. 109-23.
42. Lešić A. Koštanozglobna tuberkuloza. *Stremljenja i novine u medicini* 2001. *Medicinska istraživanja* 2001; 35(3):56.

CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS

Aleksandar LEŠIĆ¹, Marko BUMBAŠIREVIĆ¹, Branislava SAVIĆ², Goran ČOBELJIĆ³, Dragica PEŠUT⁴

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

²Institute for Microbiology and Immunology, School of Medicine, Belgrade; ³Special Orthopedic Hospital „Banjica“, Belgrade;

⁴Institute for Lung Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

In 1993, tuberculosis was recognized as global medical problem by WHO. Recurring flare-up of this disease was triggered by difficult socioeconomic situation of the countries in transition, current development of immunocompromising diseases, and some other factors have contributed, too. The osteoarticular tuberculosis has been always postprimary and localized form of the disease, which, due to certain similarity to some other osteoarticular diseases, has been challenge for orthopaedic surgeons both from diagnostic and treatment aspects. Bacteriological diagnostics has had a limited value due to application of recommended tuberculostatic medication before obtaining specimens from bones or joints; and, on the other hand, rapid bacteriological methods, because of their expensive equip-

ment, could be carried out in large mycobacteriology laboratories only. New visualizing methods, CT and MRI, have been particularly important for detection and monitoring of tuberculosis process in the spine during the early stage of the disease, what is impossible to achieve with native radiograms. Programmed administration of tuberculostatic drugs both in non-operative and surgical treatment has been proven necessary.

Key words: osteoarticular tuberculosis, diagnostics, treatment

Aleksandar LEŠIĆ

Hadži Milentijeva 8, 11000 Beograd

Tel/faks: 011 436 388

E-mail: alelesic@eunet.yu

ЛЕЧЕЊЕ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА КОД ДЕЦЕ

Амира ПЕЦО-АНТИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Лечење идиопатског нефротског синдрома (ИНС) код деце обухвата имуносупресивну и симптоматску терапију. Основу имуносупресивне терапије чине кортикостероидни лекови, којима се увек почиње лечење ИНС. Одговор на примену кортикостероидних лекова је најбољи прогностички знак болести. Већина деце са ИНС (око 85%) је стероид-сензитивна, што значи да се у току четири недеље лечења стероидним лековима постиже потпуна ремисија. Код највећег броја стероид-сензитивних болесника (94%) јављају се врло мале хистолошке промене, а код највећег броја стероид-резистентних болесника (80,5-94,4%) јављају се фокусна сегментна гломерулоза или мезангиопротрофациони гломерулонефритис. Савремене препоруке за лечење прве епизоде ИНС су: пронозон у дози од 60 mg/m^2 телесне површине у току 24 часа (највише 80 mg дневно) континуирано у току четири недеље, затим пронозон од 40 mg/m^2 у току 48 сати четири недеље, а потом се доза пронозона смањује по 25% месечно у току наредна четири месеца. Лечење почетка ИНС траје шест месеци, чиме се смањује ризик од рецидива болести. Код око 30% болесника са ИНС јавља се само један атак болести, тако да су излечени после почетне терапије, а код 10-20% болесника јављају се три-четири тзв. стероид-сензитивне епизоде пре потпуног излечења. Код осталих 40-50% болесника рецидиви болести су чести (четири и више рецидива годишње) или су болесници у ремисији само док добијају стероиде (тзв. стероид-зависни болесници). Имуносупресивна терапија првог и ретких рецидива састоји се од пронозона у дози од 60 mg/m^2 на 24 часа (највише 80 mg дневно) док се ниво протеинурије не нормализује у трајању од најмање три дана, а затим следи примена пронозона у дози од 40 mg/m^2 на 48 сати у току четири недеље. Код честих рецидива болести примењују се дуготрајна (шест месеци) алтернативна терапија стероидним лековима у дози која је изнад тзв. стероидног прага ($0,1-0,5 \text{ mg/kg}$ на 48 сати), левамисол или алкилирајући лекови (циклофосфамид или хлорамбуцил), односно циклоспорин. Најлошију прогнозу имају болесници који су резистентни на стероидне лекове, код којих је неопходно учинити биопсију бубрега. Код ових болесника лечење се покушава са: а) циклоспином, б) интравенским, пулсним дозама метилпреднизолона, који се даје сам или у комбинацији с алкилирајућим лековима (циклофосфамид или хлорамбуцил), в) плазмаферезом, и г) инхибиторима ангиотензин-конвертирајућег ензима (ACE). Симптоматска терапија ИНС обухвата: а) хигијенско-дијететске мере, попут неслане хране с нормалним садржајем беланчевина, б) соли калцијума и витамин D уз стероидну терапију, в) примену диуретика код хиперволемичних, односно инфузије хуманих албумина код хиперволемичних едематозних болесника, г) лечење хипертензије, и д) борбу против инфекције и тромбозе код болесника с ризиком за настанак обољења.

Кључне речи: идиопатски нефротски синдром, стероидна сензитивност, стероид-резистентни нефротски синдром, деца

УВОД

Према етиопатогенези, нефротски синдром код деце може бити примарни и секундарни (Табела 1). Просечна годишња инциденција примарног нефротског синдрома код деце је 2-7, а преваленција око 16 (на 100.000 деце млађе од 16 година) [1-5]. Према подацима Интернационалне студије бубрежних болести код деце (ISKDC), 84,5% болесника с примарним нефротским синдромом има мале гломерулске промене (MCNS), 9,5% болесника болује од фокусне сегментне гломерулосклерозе (FSGS), а 2,5% од мезангиопротрофационог гломерулонефритиса (МзПГН) [3]. Ова три поменути обољења чине идиопатски нефротски синдром (ИНС). С обзиром на то да 96,5% болесника који болују од примарног нефротског синдрома припада групи болесника са ИНС, то се често болесници са ИНС поистовећују са болесницима с ИНС.

Лечење ИНС је сложено и састоји се од специфичне, имуномодулационе и симптоматске терапије. Основу имуномодулационе терапије ИНС чине кортикостероидни лекови (стероиди). Клиничко искуство је показало да одговор на примену стероидних лекова има већи прогностички значај од хистолошког налаза биопсије бубрега учињене на почетку болести [4]. Према томе, зависно од одговора на терапију стероидним лековима, разликују се два подтипа ИНС: „стероид-сензитивни“ и „стероид-резистентни“.

Код већине деце са ИНС (око 85%) јавља се стероид-сензитивни облик, али код великог процента њих (40-50%) ће се у даљем току болести испојити чести рецидиви (та деца се зову „чести рецидиваши“) или ће постати „стероид-зависни“. Код ових болесника ризик од развоја терминалне инсуфицијенције бубрега је мали, а главни проблем су нежељени ефекти лечења стероидним лековима, због чега се прибегава другим имуномодулационим лековима, као што су циклофосфамид, хлорамбуцил, циклоспорин и левамисол, чији потенцијални, акутни и хронични токсични ефекти одређују интензитет и дужину њихове примене. Болесници са ИНС који су резистентни на стероидне лекове имају лошију прогнозу јер после десет година код половине њих јавља се терминална инсуфицијенција бубрега.

Циљ овог рада је био да на основу података из савремене литературе да препоруке за лечење идиопатског нефротског синдрома код деце.

ИМУНОМОДУЛАЦИОНА ТЕРАПИЈА ЗА СТЕРОИД-СЕНЗИТИВНИ ИДИОПАТСКИ НЕФРОТСКИ СИНДРОМ

Најчешћи облик стероид-сензитивног идиопатског нефротског синдрома (CCHC) је MCNS, који се јавља код око 90% болесника млађих од седам го-

ТАБЕЛА 1. Хистопатолошке одлике нефротског синдрома код деце.
TABLE 1. Histopathology of nephrotic syndrome in children.

Примарни нефротски синдром Primary nephrotic syndrome	
Минималне гломерулске промене (MCNS) Minimal change of nephrotic syndrome	
Мезангијумски пролиферациони гломерулонефритис (МзПГН) Mesangial proliferative glomerulonephritis	
Фокусна сегментна гломерулосклероза (ФСГС) Focal segmental glomerulosclerosis	
Гломерулонефритис с имунским комплексима Immune-complex glomerulonephritis	Мембранопролиферациони гломерулонефритис (МПГН) I-II-III Membranoproliferative glomerulonephritis I-II-III Мембранозна нефропатија (МГН) Membranous nephropathy
Конгенитална нефроза Congenital nephrosis	
Секундарни нефротски синдром Secondary nephrotic syndrome	
Бактеријске инфекције Bacterial infections	Акутни постстрептококни гломерулонефритис Acute poststreptococcal nephritis "Шант" нефритис Shunt nephritis
	Бактеријски ендокардитис Bacterial endocarditis
	Сифилис Syphilis
	Туберкулоза Tuberculosis
Вирусне инфекције Viral infections	Цитомегаловирус Cytomegalovirus
	Хепатитис В и С Hepatitis B and C
Инфекције протозоама Protozoal infections	Маларија Malaria
	Токсоплазма Toxoplasmosis
Кардиоваскуларне болести Cardiac and vascular disorders	Конгестивна инсуфицијенција рада срца Congestive heart failure
	Констриктивни перикардитис Constrictive pericarditis
	Тромбоза реналне вене Renal vein thrombosis
Системске болести Systemic diseases	Амилоидоза Amyloidosis
	Анафилactoидна пурпура Anaphylactoid purpura
	Дијабетес мелитус Diabetes mellitus
	Фанконијев синдром Fanconi syndrome
	Системски лупусни еритематодес Systemic lupus erythematoses
	Полиартеритис нодоса Polyarteritis nodosa
	Алпортов синдром Alport syndrome
Наследне болести Hereditary disorders	Нокат-патела синдром Nail-patella syndrome
	Нефротоксини Nephrotoxins
Лекови Drugs	Тешки метали Heavy metal
	Убод пчеле Bee sting
Алергени Allergens	Ујед змије Snake venom
Неоплазме и леукемије Neoplasms and leukemia	

дина и код више од половине старије деце, односно код 20-30% адолесцената са ИНС. Скоро две трећине броја оболелих су дечаци, код којих болест почиње, у просеку, у узрасту од две и по године. Само један атак болести јавља се код 30% оболелих, код 10-20% болесника јављају се три-четири стероид-сензитивна рецидива болести, а код 40-50% оболелих рецидиви се јављају често или су болесници у ремисији само док се примењују стероидни лекови (тзв. стероид-зависни болесници) [5]. Код већине болесника болест престаје до пубертета, а код само 7% јављају се рецидиви болести у току 10-25 година после њеног почетка [4].

Пре примене антибиотика и кортикостероидних лекова, проценат смртности био је велики – око 40%, а данас је 1-4%. Већином се односи на компликације дуготрајне примене стероидних или других имunosупресивних лекова (2,3-6,7%), а знатно мање на прогресију инсуфицијенције бубрега (0,3-1,1%). Болесници код којих болест прогредира у инсуфицијенцију бубрега најчешће су они код којих су понављане биопсије бубрега показале да је у питању ФСГС или МзПГН.

ЛЕЧЕЊЕ ПОЧЕТКА СТЕРОИД-СЕНЗИТИВНОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Почетно лечење ИНС се базира на примени стероидних лекова. Већ су неконтролисане студије из 1950. године показале да примена пронизона доводи до ремисије болести код 90% деце са ИНС, што је потврђено даљим испитивањима, којима је такође јасно показано да је одговор на терапију кортикостероидним лековима главни клинички параметар за препознавање МСНС. С обзиром на то да код већине деце са ССНС није проблематичан иницијални одговор на примену кортикостероидних лекова него даљи ток болести, пре свега учесталост рецидива, контролисаним студијама се тежило да се пронађе протокол почетног лечења који обезбеђује трајнију ремисију. Пионирске студије ISKDC [6] су се базирале на примени пронизона у дози од 60 mg/m^2 у току 24 часа (највише 80 mg на 24 часа) континуирано у току четири недеље, после којих је следила интермитентна пронизонска терапија (пронизон у дози од 40 mg/m^2 на 24 часа узастопно у току три дана у недељи) укупно четири недеље.

Европска колаборациона група *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN)* [7, 8] је показала да се број рецидива смањује на половину ако се уместо интермитентне терапије примењује алтернативна терапија, у којој се пронизон примењује сваки други дан. Даља испитивања су потврдила да је трајање лечења почетка ИНС обрнуто пропорционално броју насталих рецидива болести [9-13].

Недавно је објављена анализа пет рандомизираних контролисаних студија у којима је упоређиван ефекат краће терапије стероидним лековима (два месеца) са дужом терапијом стероидима (три и више месеци) прве епизоде ИНС [13]. Она је јасно показала да дуже лечење смањује ризик од рецидива болести у току првих 12 месеци до 24 месеца, као и ри-

зик од настанка стероид-зависног облика болести. Закључак ове метаанализе је био да се прва епизода нефротског синдрома мора лечити најмање три месеца, а да се ефекат лечења повећава с трајањем терапије до седам месеци [13].

Мада је количина пронизона која се примењивала у иницијалном дужем лечењу била већа од оне која се примењивала у краћем лечењу, кумулациона доза пронизона после једне године примене није се битно разликовала, као ни општа инциденција нежељених ефеката терапије стероидним лековима [9, 13]. Корист од дуготрајне терапије долази до изражаја код деце код којих постоји велики ризик за настанак рецидива болести. Код болесника код којих долази до честих рецидива болести, дефлазокорт је показао бољи ефекат од пронизона, уз мање нежељених последица током лечења [13].

Ретроспективна анализа која је обухватила око 400 деце са ИНС показала је да болесници који у току првих осам недеља терапије пронизомом одговоре потпуном дуготрајном ремисијом (у трајању од најмање шест месеци) имају одличну дугорочну прогнозу, са врло ретким рецидивима болести или без рецидива [14]. Насупрот томе, код око 21% оболелих код којих се не постигне ремисија у току осам недеља континуираног лечења пронизомом болест прогредира у хроничну инсуфицијенцију бубрега. Појава рецидива болести у првих шест месеци само је указала на даље рецидиве у наредне три године [14].

На основу горенаведених података може се закључити да интензитет иницијалног лечења утиче на даљу активност болести, а нереаговање или успорен одговор на почетно лечење је показатељ агресивности болести. Захваљујући овим сазнањима, формиране су следеће препоруке за лечење прве епизоде ИНС код деце: уколико су почетни знаци болести врло благи, са применом стероидних лекова се може сачекати, јер се код 5% болесника може спонтано постићи ремисија болести; код осталих болесника, чим се на основу клиничко-лабораторијских података постави дијагноза болести, треба почети с применом стероидних лекова; пронизон се примењује у дози од 60 mg/m^2 телесне површине на дан (највише до 80 mg на дан) у току четири недеље, а затим 40 mg/m^2 сваки други дан у току четири недеље, после чега следи постепено смањење дозе пронизона по 25% месечно у току наредна четири месеца; укупна терапија почетка ИНС траје шест месеци.

ЛЕЧЕЊЕ РЕЦИДИВА СТЕРОИД-СЕНЗИТИВНОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Код већине деце са ИНС јавља се један рецидив болести или више рецидива. Рецидив се дефинише појавом протеинурије, чије су вредности веће од 40 mg/m^2 у току једног сата, или налазом $\geq 2+$ на траци (*Albustix*) протеина у урину у току најмање три узастопна дана. Интензитет терапије стероидним лековима у рецидиву ИНС нема утицаја на учесталост каснијих рецидива [15, 16]. Интензивнија терапија, у смислу наставка лечења пронизомом и после нормализације уринског налаза још четири недеље, доводи

до дуже ремисије болести (3,27 месеци) у односу на краће континуирано лечење до губитка протеинурије, када је трајање ремисије краће (1,48 месеци). Међутим, број рецидива у наредних шест месеци је био сличан у обе групе болесника, а цена интензивнијег лечења је била двоструко већа [15]. Примена пронизона сваки други дан је била ефикаснија него када је примењиван три узастопна дана у недељи [8].

На основу ових сазнања, препорука је да се први рецидив (као и ретки рецидиви) ССНС лечи на следећи начин: пронизон се примењује у дози од 60 mg/m^2 у току 24 часа (највише 80 mg на 24 часа) док се вредности протеинурије не нормализују у току најмање три дана; после тога пронизон се примењује у дози од 40 mg/m^2 током 48 сата у току четири недеље. Краткотрајна протеинурија у току интеркурентних инфекција не захтева лечење стероидним лековима ако је дете без едема и доброг општег стања.

ЛЕЧЕЊЕ ЧЕСТИХ РЕЦИДИВА И СТЕРОИД-ЗАВИСНОГ ОБЛИКА ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Скоро код половине болесника са ССНС јавља се два или више рецидива у току првих шест месеци болести, односно најмање четири рецидива болести годишње. Ове болеснике називамо „чести рецидиваши” (ЧРНС), а када се два узастопна рецидива, односно два рецидива у току шест месеци појаве у фази смањења дозе стероидних лекова која се примењује, или после 14 дана од престанка примене лекова, онда је у питању тзв. стероид-зависни нефротски синдром (СЗНС). У оба случаја дуготрајна примена стероидних лекова често доводи до нежељених појава као што су изглед код Кушинговог синдрома, артеријска хипертензија, застој у расту, остеопороза, катаракта и психолошки поремећаји. Да би се умањили или избегли нежељени ефекти стероидне терапије, примењују се стероидни лекови у мањим дозама како би „чували” постигнуту ремисију (терапија одржавања на стероидима) или други лекови, као што су левамисол, алкилирајући агенси и циклоспорин.

Терапија одржавања

Терапија одржавања подразумева дуготрајну (од шест до 12 месеци) примену најмањих доза пронизона које су довољне да одрже ремисију. Обично су то дозе од $0,1$ до $0,5 \text{ mg/kg}$ телесне тежине у току 48 сати. Доказано је да су овим начином лечења – где је размак између примењених појединачних доза стероидних лекова најмање 36 сати, а најбоље да буде 48 сати – токсични ефекти стероидних лекова мањи него када се примењују континуирано [17]. Уколико код детета нема толеранције на ову терапију или се током примене пронизона у дози већој од $0,5 \text{ mg/kg}$ на 48 сати појаве рецидиви болести, примењује се други начин лечења који се састоји од левамисола (код болесника са блажим обликом обољења), односно цикло-

фосфамида, или циклоспорина (код болесника са тежим обликом обољења).

Левамисол

Прве клиничке студије о имуномодулационим особинама левамисола, који је првобитно синтетичан као антихелминтик, датирају из седамдесетих година прошлог века. У терапијским дозама код имуносупримираних јединки левамисол доводи до нормализације бројних функција Т-лимфоцита и фагоцита и индукује матурацију незрелих Т-хелија. У дози од $2,5 \text{ mg/kg}$ у току 48 часова (до највише 150 mg) доводи до ремисије која обично траје док се лек примењује [18]. Нежељена дејства левамисола су релативно блага – неутропенија, раш и хепатична дисфункција.

Алкилирајући агенси

Раних педесетих година прошлог века показано је да болесници са ЧРНС повољно реагују на примену нитроген-мустарда, али се због акутне токсичности овај лек није дуже примењивао. Двадесетак година после тога почела је примена другог алкилирајућег агенса – циклофосфамида (СУС), који је првобитно служио као антиканцерозни лек. Први ниво ISKDC о СУС је потврдио јасну супериорност СУС који се комбинује са пронизомом (48% рецидива за, просечно, 22 месеца) у односу на сам пронизон (88% рецидива за, просечно, 22 месеца) [19].

У главној немачкој студији која је процењивала ефикасност СУС код СЗНС [20] инциденција ремисије болести за две године била је 67% код болесника који су лечени 12 недеља, а само 22% код оних код којих се СУС примењивао осам недеља. Каснија студија Уеде (*Ueda*) и сарадника [21], међутим, није потврдила да постоје разлике у ефикасности између дуже (12 недеља) и краће (осам недеља) примене СУС.

Ретроспективна анализа 106 болесника са МЦНС који су лечени применом СУС у укупној дози од $165,1 \pm 32,0 \text{ mg/kg}$ ($4,8 \pm 1,2 \text{ mg/m}^2$) показала је: да је проценат болесника у потпуној ремисији био 44%, 34% и 24% после једне године, две године и десет година лечења; да се више од 90% свих рецидива јавило у току прве две године лечења; да се ни код једног болесника није јавио рецидив болести после пет година ремисије; и да је ефекат лечења био лошији код деце предшколског узраста код којих је, изгледа, потребно кориговати дозу лека која се примењује у односу на телесну површину, а не на телесну масу [22]. Одговор на СУС је бољи код ЧРНС него код СЗНС (54%:17% у ремисији после пет година).

Други алкилирајући лек – хлорамбуцил (*CHL*) – показао је чак бољи ефекат од СУС у постизању ремисије, али са дозама које повећавају ризик од нежељених дејстава [23]. Као и код СУС, ефекат *CHL* је бољи код ЧРНС него код СЗНС.

Нежељени ефекти алкилирајућих агенса су бројни [23]. Најважнији рани нежељени ефекти су: супресија костне сржи, алопеција, инфекције, гастро-

интестиналне тегобе и хеморагични циститис. Удаљене последице су: стерилитет и малигне болести.

Гонадотоксични ефекат СУС је више изражен код дечака и зависи од укупне дозе лека која је примењена [24]. Она за СУС не треба да буде већа од 150-170 mg/kg, а код СНЛ 8-10 mg/kg [23]. Примена СНЛ у терапијским дозама је опаснија од примене СУС, јер код већег броја болесника може изазвати компликације као што су конвулзије, тешка инфекција, малигна болест, па и смрт [23].

Циклоспорин

Од краја осамдесетих година прошлог века циклоспорин А (СуА) се користи за лечење ИНС. У досадашњим студијама је показано да он одржава ремисију болести, односно знатно смањује учесталост рецидива код око 90% болесника са ССНС. Међутим, нема доказа да је број рецидива болести после прекида лечења мањи [25].

С обзиром на пролазну ефикасност и потенцијалну нефротоксичност, која се поуздано може утврдити само хистолошким прегледом, индикације за примену СуА код болесника са ССНС су сужене на болеснике са ЧРНС и СЗНС, код којих су испољени тежи нежељени ефекти лечења стероидним лековима, а није постигнута стабилна ремисија ни после примене СУС. Код дечака који су у пубертету СуА има предност у односу на СУС с обзиром на то да је познато штетно дејство СУС на гонаде. Почетна дневна доза СуА је од 4 до 5 mg/kg (подељена у две једнаке дозе) која се подешава тако да најнижи ниво лека у крви (тзв. нулти ниво) буде око 150 ng/ml. Током даљег лечења покушава се пронаћи најнижа доза СуА којом се болесник одржава у ремисији, а нулти ниво лека одржава на око 70 ng/ml [11].

На основу претходних сазнања начињене су препоруке за лечење ЧРНС и СЗНС: прво треба покушати с алтернативном дуготрајном применом стероидних лекова у малим дозама; уколико нема ефекта, треба применити левамисол, а код болесника који не реагују на левамисол, већ се код њих испољава стероидна токсичност, примењују се алкилирајући лекови; СуА се примењује код оних болесника код којих је настао да се јавља рецидив болести и после примене алкилирајућих лекова, односно код болесника који су одбили њихову примену. Успешни примери лечења са микофенолат-мофетилом пружају наду [26], али препоруке за примену овог лека чекају резултате рандомизираних, контролираних студија код деце.

ЛЕЧЕЊЕ СТЕРОИД-РЕЗИСТЕНТНОГ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Ако протеинурија траје и после четири недеље иницијалне континуиране терапије стероидним лековима, она се продужава на шест недеља или се после четири недеље континуиране терапије примене три дозе метилпреднизолона интравенским путем у дози од 500 mg/m² на 48 сати. Изостанак одговора на ову

терапију у току седам дана потврђује резистенцију на стероидне лекове. Биопсија бубрега је индикована код свих болесника са СРНС. Код највећег броја деце са СРНС јавља се ФСГС. Неретко се дешава да прва биопсија покаже МСНС, МЗГН, односно нефропатију удружену са IgM комплексима, а да се на каснијој биопсији бубрега докаже ФСГС.

Лечење СРНС је веома тешко јер: 1) болесници пате од последица активног нефротског синдрома и нежељених ефеката агресивне имunosупресивне терапије, због чега се код њих често јављају едеми, артеријска хипертензија, тешка инфекција, малнутриција, заостајање у расту и тромбоза; 2) ризик за прогресију болести у терминалну инсуфицијенцију бубрега је висок (30-60%); 3) недостају велике, рандомизирани, контролисане студије и дуготрајно надгледање болесника са јасно дефинисаним хистолошким и клиничким одликама СРНС.

С етиопатогенетског и терапијског аспекта, СРНС би могли поделити на СРНС који настаје као последица циркулишућих фактора које луче имунске ћелије, повећавајући пропустљивост гломерулске базне мембране, и на аутозомно-рецесивно наследан СРНС, у којем дефекти на генима изазивају поремећај структуре и функције гломерулске базне мембране [27]. У првом случају примењују се имunosупресивни лекови, а у другом случају, с обзиром на то да је терапија имunosупресивним лековима безуспешна, препоручује се да се код свих болесника са СРНС уради генска анализа.

Савремена имunosупресивна терапија СРНС обухвата: стероидне лекове, алкилирајуће лекове, инхибиторе калцинеурина и велике дозе метилпреднизолона (најчешће у комбинацији с алкилирајућим агенсом). Неконтролисане студије су показале да се код око 30% деце која су лечена применом СуА [28] и до 60% деце која су лечена применом комбинације интравенског метилпреднизолона и циклофосфида или хлорамбуцила постиже потпуна ремисија болести [29]. Недавно публикована метаанализа девет рандомизираних контролираних студија, која је обухватила 205 болесника са СРНС лечених према шест врста терапијских протокола, дала је досад најбољи увид у ефекте најчешће примењиваних лекова за лечење СРНС [30]. Она је показала: да се применом СуА, у поређењу са плацебо и нелеченим болесницима, значајно повећава број деце код које се постиже потпуна ремисија болести; да нема значајне разлике у броју деце код које се постиже потпуна ремисија када се лече оралном применом СУС и стероидним лековима или само стероидним лековима; да нема разлике у успеху лечења између оралне и интравенске примене СУС; и да нема разлике када се примењује азотиоприм са стероидним лековима или када се примењују само стероиди. СуА се примењује у дневној дози од 3-6 mg/kg (150 mg/m² на дан), а затим се доза подешава тако да најнижи ниво СуА у крви буде између 100 и 150 ng/ml. Бољи ефекат СуА остварује када се примењује са стероидним лековима, него када се примењује сам. Према истраживању француских аутора [29], СуА се у првом месецу лечења комбинује са пронизоном и примењује у дози од 30 mg/m² на дан, а у наредних пет месеци примењује се

с алтернативним пронизоном (30 mg/m^2 на 48 сати). Због познатог нефротоксичног дејства, СуА се мора примењивати с великом пажњом код болесника са СРНС код којих су се пре лечења јавиле тубулоинтерстицијумске лезије. Уколико нема одговора на терпију, после шест месеци се прекида лечење са СуА да би се избегла нефротоксичност. Уколико је постигнута ремисија болести, после најдуже две године континуиране терапије са СуА неопходно је урадити контролну биопсију бубрега.

Уколико примена СуА нема ефекта, интравенским путем се примењују велике дозе метилпреднизолонa ($500\text{--}1000 \text{ mg/m}^2$ на 48 сати), најчешће у комбинацији с алкилирајућим лековима (СУС – 2 mg/kg или СНЛ – $0,2 \text{ mg/kg}$ у току 8–12 недеља) [29–31]. АСЕ инхибитори су корисни код СРНС јер смањују протеинурију и делују ренопротективно, а њихов ефекат је бољи код примене већих доза [32]. Неке студије су показале да и други начини лечења СРНС, попут такролимуса [33], плазмаферезе или имуноадсорпције [34] и ритуксимаба [35], имају успеха, али су потребне рандомизирани, контролисани студије са дуготрајним надгледањем болесника да би се одредило њихово стварно место у лечењу СРНС код деце.

НЕСПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕЊЕ ИДИОПАТСКОГ НЕФРОТСКОГ СИНДРОМА

Неспецифично лечење ИНС обухвата: спровођење симптоматских мера за смањење нивоа протеинурије, спровођење одговарајућих хигијенско-дијететских мера, борбу против едема, мере за нормализацију крвног притиска, спречавање настанка хиперлипидемије, превенцију тромбоза и рано откривање и лечење инфекција. Лечење болесника са ИНС захтева много пажње, вештине и искуства, јер је у већини случајева, у питању дуготрајна болест. Неопходна је добра сарадња лекара са дететом и његовим родитељима, а по потреби и са наставницима, социјалним радником и психологом.

Физичка активност болесника се не ограничава. Напротив, активност коју дете у датој ситуацији добро подноси спречава развој атрофије мишића, коју може изазвати дуготрајна примена стероидних лекова.

Када је у питању исхрана, унос протеина путем хране је нормалан. Унос соли се ограничава (без сољења хране) у фази едема и у току лечења кортико-стероидним лековима. Контрола нивоа калијума и његове корекције су нарочито драгоцене у току олигуријске фазе и диуретске терапије. Конзумирање течности се ограничава када постоји умерена или тешка хипонатријемија (серумски ниво натријума $<125 \text{ mmol/l}$).

Инфузије албумина и диуретици су потребни само у појединим фазама болести.

Према савременом схватању патогенезе едема код нефротског синдрома [36], основни поремећај је ретенција соли на нивоу бубрега која, зависно од брзине и јачине протеинурије, тј. капиларног осмотског притиска и капиларне пермеабилности, може, али и не мора, бити удружена с хиповолемијом и секун-

дарном активацијом вазокативних хормона (систем ренин–ангиотензин–алдостерон, катехоламини, вазопресин). То, практично, значи да едематозни болесник може бити хиповолемичан, али и хиперволемичан. Клинички није могуће донети јасну процену о волуменном статусу болесника, нити су за то поуздани показатељи ниво протеина и албумина у плазми. Поузданија испитивања, као што су одређивање нивоа вазоактивних хормона у циркулацији, клиренса литијума и слично, нису погодни за клиничку праксу, где се препоручује брза оријентација на основу фракционе екскреције натријума ($FENa$) и односа уринске екскреције калијума и натријума – $U_K/(U_K+U_{Na})$ [36]. Ако се код јако едематозног болесника (тежак асцитес, плеурална ефузија, респирациони дистрес) са малим концентрацијама албумина у плазми утврди однос $U_K/(U_K+U_{Na})$ већи од 60% и $FENa$ која је врло мала, то значи да се код болесника у стању хиповолемије активирао систем ренин–ангиотензин, па је индикована инфузија албумина. Примењује се у виду инфузија хиперонкотских албумина (20%) осиромашених сољу у дози од 0,5 до 1,0 g/kg у току два сата, после чега обично следи примена фуросемида у дози 1–2 mg/kg интравенским путем. Овај поступак се може поновити два-три пута у току дана. У принципу, требало би што је могуће више избегавати примене инфузије албумина јер је њихов ефекат кратко-трајан, појачавају хиперфилтрацију у бубрегу, могуће су алергијске реакције, поскупљују лечење и захтевају болничко лечење.

Ако су $FENa$ и урински индекси екскреције калијума и натријума нормални, а болесник едематозан, у питању је хиперволемија, када је индикована примена диуретика. Лек избора је фуросемид, који се примењује сам или, код рефракционих болесника, у комбинацији с тиазидима, односно диуретицима који штете калијум. С друге стране, непожељно је нагло ослобађање од едема јер то може довести до хиповолемије, хемоконцентрације и тромбоемболијских компликација. У случају смањене функције бубрега и тешке хиперволемије рефрактерне на диуретике, примењује се ултрафилтрација плазме.

Превенција тромбоемболијских компликација се спроводи применом ацетилсалицилне киселине у дози од 2 mg/kg у току 48 сати, односно дипиридамола у дози 5–10 mg/kg током 24 часа (у три дозе), и то код болесника који имају протеинурију већу од 10 g на 24 часа, велике концентрације фибриногена и низак ниво антитромбина III (мање од 75% од нормалног), као и код болесника код којих су се раније јавиле тромбоемболијске компликације [27].

Дуготрајна хиперлипидемија се лечи применом инхибитора хидроксиметилглутарил коензима А ($HMG\text{-}CoA$) редуктазе, али су искуства код деце скромна [2].

У фази активне болести, лечења кортикостероидним лековима или друге имуносупресивне терапије контраиндикована је имунизација применом живих вирусних, али не и инактивисаних бактеријских вакцина. Већина педијатара нефролога одлаже рутинску имунизацију док болесник није у непрекидној ремисији од три месеца до шест месеци. Вакцинација са пнеумококном полисахаридном вакцином је

препоручљива за све болеснике са нефротским синдромом [1, 2].

Профилактика антибиотска терапија је потребна у току тешких рецидива, као и брза дијагностика и лечење бактеријских инфекција [1, 2, 4, 31].

Витамин *D* и соли калцијума се примењују због тога што повећана гломерулска пермеабилност доводи до екскреције протеина који везује витамин *D* и комплекса витамина *D* путем урина, чиме се смањује концентрација 25-хидроксивитамина *D*, 24,25-дихидроксивитамина *D* и посебно 1,25-дихидроксивитамина *D*. Да би се спречиле компликације секундарног хиперпаратиреоидизма и остеомалација, болесницима са активним ИНС и болесницима код којих се примењују велике дозе кортикостероидних лекова дају се соли калцијума и витамин *D* [27].

ЗАКЉУЧАК

Стероид-сензитивни нефротски синдром је најчешћи облик гломерулопатије код деце, те је његово лечење најбоље и проучено и дефинисано.

Почетак нефротског синдрома се лечи применом стероидних лекова у трајању до шест месеци, а први и ретки рецидиви болести се лече применом стероидних лекова два месеца. Продужење ремисије код болесника код којих се рецидив болести често јавља или су стероид-зависни постиже се стероидном терапијом одржавања или применом левамисола, а кад то није успешно, примењује се циклофосфамид. У случају наставка рецидива болести, примењује се циклоспорин А.

Лечење стероид-резистентног нефротског синдрома још није добро дефинисано. Најбољи успех се постиже применом циклоспорина А, а када то нема ефекта, покушава се са интравенским пулсним дозама метилпреднизолонa, које се најчешће примењују у комбинацији са алкилирајућим лековима. Инхибитори АСЕ значајно смањују ниво протеинурије и имају ренопротективни ефекат.

Напредак у молекулској генетици ће вероватно допринети бољем дефинисању етиопатогенезе стероид-резистентног нефротског синдрома, а мултицентричне, рандомизирани, контролисане студије са дугим надгледањем болесника побољшаће лечење ове тешке болести.

ЛИТЕРАТУРА

- Salcedo JR, Thabet MA, Latta K, Chan JC. Nephrosis in childhood. *Nephron* 1995; 71:373-85.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:362-9.
- Abramovich M, Barnett HL, Edelmann CM, Jr Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC, et al. Controlled trial of azothioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970; 1:950-61.
- Popović-Rolović M, Peco-Antić A, Marsenić O. Primarne glomerulske bolesti. U: Popović-Rolović M, Peco-Antić A, Marsenić O, urednici. *Lekarski priručnik iz dečje nefrologije*. Beograd: Nauka; 2001. p. 95-121.
- Niaudet P, Kenda R. Management of steroid responsive idiopathic nephrotic syndrome. Practical nephrology and clinical conferences handbook of the 36th European Society Pediatric Nephrology (ESPN) Congress; 2002. p. 255-8.

- International Study of Kidney Disease in Children. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of pathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20:765-71.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Lancet* 1979; 1:401-3.
- Brodehl J, Krohn HP, Ehrlich JHH. The treatment of minimal change nephrotic syndrome (lipoidnephrosis): Cooperative studies of the arbeitsgemeinschaft für pädiatrische nephrologie (APN). *Klin Padiatr* 1982; 194:162-5.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1:380-3.
- Ehrlich JHH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1988; 112:122-6.
- Haycock G. The child with idiopathic nephritic syndrome. In: Postlethwaite RJ, Webb NJA, editors. *Clinical paediatric nephrology*. 3rd edition. New York: Oxford; 2003. p. 341-66.
- Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisone treatment in steroid-sensitive nephritic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83:45-51.
- Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy in nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2000; 83:45-51.
- Tarishish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann C. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:769-76.
- International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: A randomised trial comparing two prednisone regimens in steroid-responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979; 95:239-43.
- Brodehl J. The treatment of minimal change nephrotic syndrome: Lessons learned from multicentre cooperative studies. *Eur J Pediatr* 1991; 150:380-7.
- Clark AG, Barratt TM. Steroid-responsive nephritic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p. 731-47.
- British Association for Paediatric Nephrology. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 1991; 337:1555-7.
- International Study of Kidney Disease in Children. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2:423-7.
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Cyclophosphamide treatment of steroid-dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with twelve week course. *Arch Dis Child* 1987; 62:1102-6.
- Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 weeks courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65:1147-50.
- Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer PF. Cyclophosphamide in steroid/sensitive nephrotic syndrome: outcome and outlook. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:661-4.
- Latta K, Von Schnakenburg C, Ehrlich JHH. A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:271-82.
- Bogdanović R, Baničević M, Čvorić A. Testicular function following cyclophosphamide treatment for childhood nephrotic syndrome: long-term follow-up study. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:451-4.
- Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:1049-56.
- Barletta GM, Smoyer WE, Bunchman TE, Flynn JT, Kershaw DB. Use of mycophenolate mofetil in steroid-dependent and -resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:833-7.
- Niaudet P. Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, editors. *Pediatric nephrology*. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p. 749-63.
- Niaudet P and French Society of Pediatric Nephrology. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125:981-6.
- Tune BM, Kirpekar R, Sibley RK, Reznik VM, Griswold WR, Mendoza SA. Intravenous methylprednisolone and oral alkylating agent

- therapy of prednisone resistant pediatric focal segmental glomerulosclerosis: a long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1995; 43:84-8.
30. Habashy D, Hodson EM, Craig JC. Intervention for steroid-resistant nephrotic syndrome: a systemic review. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 906-12.
 31. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:303-7.
 32. Bagga A, Mudigoudar BD, Hari P, Vasudev V. Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 19:45-50.
 33. Loeffler K, Gowrishankar M, Ziu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:281-7.
 34. Franke D, Zimmering M, Wolfish N, Ehrich JHH, Filler G. Treatment of FSGS with plasma exchange and immunoadsorption. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:965-???
 35. Benz K, Dötsch, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:794-7.
 36. Vande Walle JGJ, Donckerwolcke RA. Pathogenesis of edema formation in the nephritic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:283-93.
 37. Popović-Rolović M. Nefrotski sindrom sa histološki minimalnim promenama. U Popović-Rolović M, Tošić Lj, editors. *Glomerulonefritis*. Beograd: Bodex; 1998. p. 236-63.

MANAGEMENT OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDHOOD

Amira PECO-ANTIĆ

University Children's Hospital, Belgrade

ABSTRACT

The management of idiopathic nephrotic syndrome (INS) in children includes immunosuppressive and symptomatic treatment. The response to corticosteroid therapy is the best prognostic marker of the disease. The majority of children with INS (about 85%) are steroid-sensitive as they normalize proteinuria within 4 weeks of daily, oral prednisone administration. The most of steroid-sensitive patients (94%) has minimal change of nephrotic syndrome, while the majority (80.5%-94.4%) of those who are steroid-resistant has focal segmental glomerulosclerosis or mesangioproliferative glomerulonephritis. Initial therapy of INS consists of 60 mg/m²/day prednisone daily for 4 weeks followed by 40 mg/m² on alternate days for 4 weeks, thereafter decreasing alternate day therapy every month by 25% over the next 4 months. Thus, the overall duration of the initial corticosteroids course is 6 months that may be significantly protective against the future development of frequent relapses. Approximately 30% of patients experience only one attack and are cured after the first course of therapy; 10-20% have only 3 or 4 steroid-responsive episodes before permanent cure; the remaining 40-50% of patients are frequent relapsers, or steroid-dependent. Standard relapse therapy consists of 60 mg/m²/day prednisone until urine is protein free for at least 3 days, followed by 40 mg/m² on alternate days for 4 weeks. The treatment of frequent-relapses and steroid-dependent INS includes several different regimens: maintenance (6 months) alternate

steroid therapy just above steroid threshold (0.1-0.5 mg/kg/48h), levamisole, alkylating agents (cyclophosphamide or chlorambucil) or cyclosporine. The worse prognosis is expected in steroid-resistant patients who are the most difficult to treat. Renal biopsy should be performed in them. At present, there is no consensus on therapeutic regimen for steroid-resistant patients. The following immunosuppressive drugs have been used with varying success: cyclosporine, intravenous methyl prednisone pulses alone or combined with or followed by alkylating agents, plasma-exchange, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Symptomatic treatment includes: 1) dietary regimen with normal protein intake and salt restriction, 2) calcium and vitamin D are prescribed with steroids, 3) diuretics should be used in case of severe edema, 4) infusion of albumin in case of severe hypovolemia, 5) treatment of hypertension, 6) anticoagulant therapy, and 7) prophylactic antibiotics in high-risk patients.

Key words: idiopathic nephrotic syndrome, steroid-sensitivity, steroid-resistant nephrotic syndrome, children

Amira PECO-ANTIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 3612 858
E-mail amipecob@eunet.yu

МОГУ ЛИ СЕ ВРХУНСКА НАУЧНА ИСТРАЖИВАЊА ВРШИТИ У СУБОПТИМАЛНИМ УСЛОВИМА?*

Рајко ИГИЋ

Department of Anesthesiology and Pain Management, John H. Stroger,
Jr. Hospital of Cook County, Chicago, SAD

КРАТАК САДРЖАЈ

Велика научна открића ретко потичу из малих и сиромашних земаља. Међутим, животи и достигнућа три југословенска научника који су били активни у биомедицинским наукама – Лаза Лазаревић (1851-1891), Иван Ђаја (1884-1956) и Павло Штерн (1913-1976) – служе као пример успеха у таквим условима. Наведени научници, као и већина других успешних истраживача у малим и сиромашним земљама, (до)обучавани су у страним и развијеним земљама, а при повратку у земљу добили су слободу да самостално покрену истраживачки програм. Они су превазилазили многе препреке, укључујући ратове и грађанске немире, да би значајно допринели одређеним подручјима медицине. Интересантно је да је Штерн, мада је био Јевреј, било дозвољено да за време Другог светског рата ради у Загребу, престоници такозване Независне државе Хрватске, државе која је била под немачком контролом. Штерн је у то време већ био познати фармаколог. Данас су нове технологије неопходне за биомедицинска истраживања прилично скупе и сиромашне земље не могу финансирати пуно научника. Зато је избор најпродуктивнијих истраживача велики изазов за оне који финансирају научна истраживања.

Кључне речи: Лаза К. Лазаревић, Иван Ђаја, Павло Штерн, ишијас, терморегулација, супстанца P

УВОД

Велика научна истраживања ретко потичу из малих и сиромашних земаља. Међутим, животи и достигнућа три југословенска научника који су били активни у биомедицинским наукама – Лаза К. Лазаревић (1851-1891), Иван Ђаја (1884-1957) и Павло Штерн (1913-1976) – служе као пример да се велики успех може постићи у таквим условима. Два Нобелова лауреата југословенског порекла Леополд Ружичка (1887-1976) и Владимир Прелог (1906-1998) нису овде приказана, јер су они своја истраживања махом вршили у Швајцарској.

ЛАЗА К. ЛАЗАРЕВИЋ

Лаза К. Лазаревић је рођен у Шапцу 1879. године. Дипломирао је на берлинском Медицинском факултету и ускоро после тога био је постављен за управника Интерног одељења у Општој болници у Београду. Боловао је од плућне туберкулозе. Можда због тога што је предосећао рану смрт, Лазаревић је као Антон П. Чехов и многи други туберкулозни болесници био изузетно активан. Током кратког периода професионалних активности објавио је скоро 80 радова и клиничких опсервација. Лазаревић је такође дао изванредан допринос у књижевности. Његове приче су ремек-дела која су допринела да уђе међу класике нације. Лазаревић је учествовао у три српско-турска рата као болничар и војни лекар. Лекар и научници деле судбину својих друштава; фрустрације настају када аналитички и дедуктивни ум покуша да интерпретира логику друштва у рату. Лазаревићева фрустрација је одјекнула у најснажнијој антиратној прози српске књижевности.

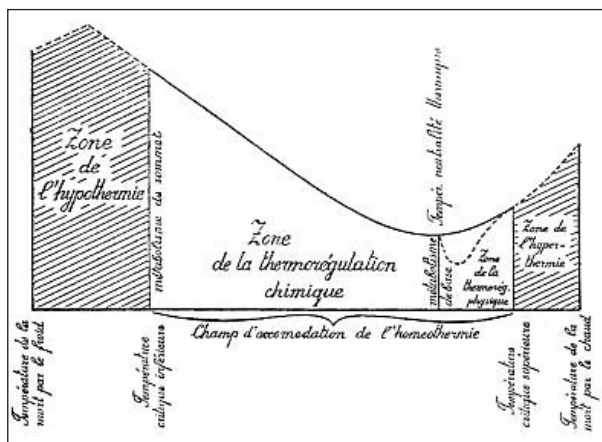
Најважније Лазаревићево научно дело *"Ischias Postica Cotunii"* објављено је у „Српском архиву за целокупно лекарство” [1], у коме је дат нови тест за постављање дијагнозе ишијаса. У ствари, он је објаснио порекло бола у ишијасу: ишијас настаје услед растезања ишијадишног нерва и његових корена, а не због мишићне компресије тог живца, као што се мислило [2]. Лазаревићев рад о ишијасу такође је објављен на немачком језику [3], па постоји добар разлог што се Ласегов (*Lasegue*) знак често назива Ласег-Лазаревићев знак.

ИВАН ЂАЈА

Иван Ђаја (*Jean Giaja*) је остварио значајну научну каријеру у Београду. Докторирао је физиологију 1909. године на Сорбони (Париз). Од 1910. до 1957. године живео је у Београду, где је био шеф и оснивач Института за физиологију на Природно-математичком факултету. Два кратка балканска рата, Први светски рат и Други светски рат прекидали су његов рад. Најтежи му је период био за време немачке окупације (1941-1945). Ђаја је патио као већина српских интелектуалаца, а био је и извесно време затвореник у концентрационом логору на Бањици. Његов сарадник професор Стефан Ђелинео провео је скоро четири године у том логору, а нобеловац Иво Андрић је све време рата био у кућном притвору.

Ђаја је објавио око 200 научних радова, три књиге из филозофије и неколико прича. Његов главни научни допринос био је на пољу терморегулације (Слике 1 и 2). Ђаја је 1938. године објавио две значајне књиге *"L'homeothermie"* и *"La thermoregulation"* [4], а његов институт је ускоро постао међународно признат као „Београдска школа физиологије”. Ђајин сту-

* This article is translated with the permission of The Einstein Journal of Biology and Medicine [Igic, R. (2003) Can outstanding Research Be Done Under Less Than Ideal Conditions? Einstein J. Biol. Med. 20:23]



СЛИКА 1. Дијаграм терморегулације према Ивану Ђаји [4]. Тај се дијаграм данас зове „Ђајин дијаграм“.

FIGURE 1. The Diagram on Thermoregulation by Ivan Djaja [4]. This diagram is now called Djaja's Diagram.

дент Радослав Анђус (1926-2003) први је реанимирао пацова из дубоке хипотермије с ректалном температуром од 0°C до 2°C [5]. Претходни покушаји поновног отопљавања дубоко охлађених пацова редовно су били неуспешни, па су немачки физиолози закључили да се животиње које не хибернирају не могу успешно реанимирати ако им телесна температура падне испод 15°C .

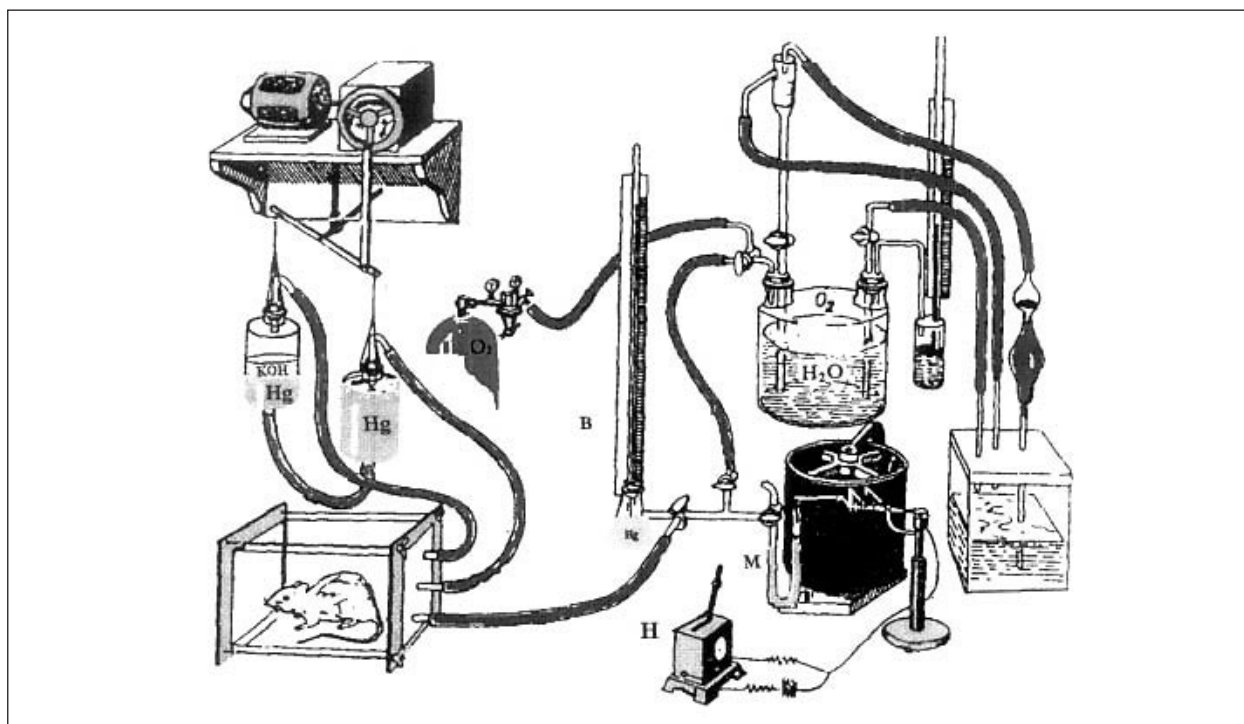
Ентузијазам за експериментални рад било је карактеристично обележје свих ученика Клода Бернара (Claude Bernard) и њихових следбеника. Стога је Ђаја прокламовао мото „Nulla dies sine experimentum“

и такав га је ентузијазам довео на Француску академију наука, у коју је 1956. године изабран као замена за преминулог проналазача пеницилина сер Александра Флеминга (Alexander Fleming). Ђаја је умро у Београду 1957. године за време међународног симпозијума о хибернацији који је организован у његову част.

ПАВАО ШТЕРН

Непосредно након Другог светског рата др Павло Штерн добио је задатак од југословенске владе да пређе у Сарајево из Загреба, јер је донета одлука да се отвори медицински факултет у главном граду Републике Босне и Херцеговине. Др Штерн је био задужен да организује Институт за фармакологију и токсикологију на том факултету.

После дипломирања на Медицинском факултету у Загребу Штерн је био на усавршавању у Аустрији и Немачкој и рано стекао углед међу европским фармаколозима. Потом је радио у Загребу у фармацеутској фирми где је сарађивао са Владимиром Прелогом, који је био предавач на катедри Загребачког универзитета. Када је немачка војска окупирала Југославију, Прелог је већ био емигрирао у Швајцарску, а Штерн је остао у Загребу, који је постао главни град марионетске државе под немачком контролом. За време рата више од 500.000 Срба, Јевреја и Рома брутално је ликвидирано у тој држави. Занимљиво је да је Штерну, мада је био Јевреј, било дозвољено да ради за време рата. Ипак, полиција му је често претила. Када



СЛИКА 2. Ђајина опрема за мерење потрошње кисеоника. Немци су 1941. године бомбардовали Београд, а четири године касније су их припадници Црвене армије и југословенских партизана приморали да се повуку. Напуштајући Београд, Немци су спалили многе зграде и тада је Ђајина лабораторија уништена. Једино је преостала опрема за мерење потрошње кисеоника.

FIGURE 2. Djaja's equipment for measurement of oxygen utilization. In 1941, the Germans destroyed Belgrade by intensive bombing. Four years later, they were forced (by the Russians and Yugoslav Partisans) to retreat. Leaving Belgrade, the Germans burned many buildings and Djaja's laboratory was wiped out. Only one piece of the equipment remained – equipment for measurement of oxygen utilization.

сам са њим радио у Сарајеву испричао ми је занимљиву епизоду из Другог светског рата.

„Једног дана немачки официр ушао је у зграду где сам радио и тражио ме. Моје колеге и асистенти су ме већ сажаљевали пошто ме је овог пута тражио немачки официр. У претходним ситуацијама тражили су ме обични полицајци или усташе и одводили у полицијску станицу на саслушање. Када је официр дошао у моју лабораторију, он ме је загрлио и пољубили смо се. Био је то мој колега и добар пријатељ др Х. Концет (*Konzett*), с којим сам радио у истој лабораторији када сам био на постдокторском усавршавању. Моје особље је одахнуло, а ја сам био позван на ручак. После ове посете осећао сам се сигурније.” [7].

Професор Штерн је основао Институт за фармакологију у Сарајеву, који данас носи његово име. Док је Штерн током двадесетак година водио тај институт, он је био један од најактивнијих у бившој Југославији. Штерн и његови сарадници значајно су допринели развоју различитих подручја фармакологије и токсикологије. Проучавали су супстанцу *P*, Паркинсонову (*Parkinson*) и Вилсонову (*Wilson*) болест, дали су доказе да се ботулизам може превенирати отровом паука црна удовица и допринели различитим аспектима неурофармакологије, имунологије и онкологије. Историја медицинских наука већ је забележила да је Штерн један од два проналазача антихистаминика [8], те је добио признање као организатор Првог међународног симпозијума о супстанци *P* [9]. Професор Масанори Отсука (*Masanori Otsuka*), организатор Међународног симпозијума у граду Сизуока, у Јапану, пише: „Први међународни симпозијум о супстанци *P* одржан је у Сарајеву, у Босни и Херцеговини, под покровитељством професора П. Штерна 1961. На том скупу је било 25 учесника. На фотографији се виде професори Гадум (*Gaddum*), Пернау (*Pernow*) и Лембек (*Lembeck*), али ту недостаје професор Фон Ојлер (*Von Euler*). Једном сам упитао проф. Фон Ојлера зашто није на слици, а он ми је одговорио: 'Ја сам био фотограф.'” [10].

Аутор овог чланка имао је срећу да нађе још једну слику (Слика 3) са Фон Ојлером и учесницима Симпозијума, коју је снимио Гадум, међу стварима које су избациване из канцеларије професора Штерна после његове смрти. Та слика је касније објављена у књизи *“Ulf Svante von Euler”* [11]. Нажалост, оригинална фотографија је уништена током рата у Босни, када су муслиманске снаге претраживале моју канцеларију на Медицинском факултету у Тузли.

ЕПИЛОГ

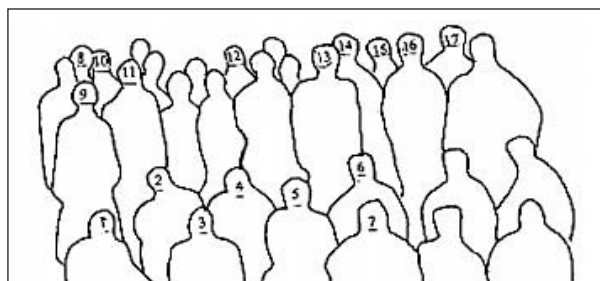
Три југословенска научника успешно су превазишла препреке ратова и грађанских немира и дала значајне доприносе биологији и медицини. Шта ти истраживачи имају заједничко? Лазаревић, Таја, Штерн, као и многи други успешни научници из малих и сиромашних држава обучавани су у страним и развијеним земљама. По повратку кући добили су довољну подршку и слободу да покрену независан истраживачки програм. Постоји консензус да млади научници којима је дата таква слобода, упркос че-



СЛИКА 3. Учесници Првог интернационалног симпозијума о супстанци *P*, Сарајево, 9-10. јуни, 1961. године. Симпозијумом је председавао проф. Штерн. Тај скуп је окупио неке од најутицајнијих физиолога тога доба, као што су Фон Ојлер (*Von Euler*), Пернау (*Pernow*) и Гадум (*Gaddum*). Професор Ј. Х. Гадум је снимио ову фотографију. Другу фотографију с професором Гадумом међу учесницима снимио је професор Фон Ојлер и објавио у чланку *“The History of Substance P”* (*Trends Neuro Sci* 3:4-9).

FIGURE 3. Participants of the First International Symposium on Substance P, Sarajevo, June 9-10, 1961. The Symposium was presided by Professor P. Stern, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Sarajevo. This meeting brought together some of the most influential physiologists of our time such as Von Euler, Pernow, and Gaddum. Professor J. H. Gaddum took this photograph of the participants. Another photograph, with Professor Gaddum among the participants, was taken by Professor Von Euler, and it was first published by him in the article *“The History of Substance P”* (*Trends Neuro Sci* 3:4-9).

* This photo is reproduced with permission.



- | | |
|-------------------|-----------------------|
| 1. E. Sturmer | 10. B. Bošković |
| 2. F. Lembeck | 11. Ivanka Gašparović |
| 3. B. Radmanović | 12. Martha Vogt |
| 4. D. Beleslin | 13. P. Stern |
| 5. V. Varagić | 14. K. Lissak |
| 6. B. Pernow | 15. S. Huković |
| 7. G. Zettler | 16. U. S. von Euler |
| 8. R. Košak | 17. M. Milošević |
| 9. Olga Višnjevac | |

стом губљењу времена у тражењу одговарајућих метода и тражењу оног што желе да проучавају, раније стичу независан и критички начин мишљења од истраживача који раде у истраживачком тиму с фиксираним програмом и уходаним методима.

Балкански регион, тако често изложен ратовима, не сматра се плодним тлом за научно истраживање. Рат и економске санкције попут рака уништавају нормалну функцију друштва и значајно смањују научна истраживања [12]. Упркос томе, неколицина добро образованих, радозналих, мудрих и храбрих умова из те земље била је у могућности да пружи значајан научни допринос.

Наука припада „једној интелектуалној заједници“, како је рекао Јужин Гарфилд (*Eugene Garfield*), и сви научници треба да комуницирају слободно и редовно са свим члановима научне заједнице. Они треба да имају слободан приступ међународним научним информацијама и да несметано набављају нове материјале и опрему. Нажалост, нове технологије потребне за биомедицинска истраживања су данас прилично скупе, а сиромашне земље не могу себи приуштити да финансирају много научника. Зато је избор научника који највише обећавају и који су најпродуктивнији главни изазов за оне који доносе одлуке о финансирању научника.

БЕЛЕШКА

Скраћена верзија овог чланка (приближно 750 речи), без слика, предата је у часопис *The Scientist. The Scientist* је накнадно донео одлуку да се чланак објави у том кратком облику у марту 2004. године.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lazarević LK. Ischias postica Cotunnii: a contribution to the differential diagnosis. *Srp Arh Celok Lek* 1880; 7:23-35.
2. Kostić VS, Kanjuh V, Laza K. Lazarević (1851-1891). *J Neurol* 2002; 249:944-5.
3. Lazarević LK. Ischias postica Cotunnii. Ein Beitrag zu deren Differential-Diagnose. *Allg Wien Med Zeitung* 1884; 29:437-8.
4. Giaja J. L'homéothermie et thermorégulation: (I) L'homéothermie, (II) La thermorégulation. Paris: Hermann; 1938.
5. Andjus R. Contributions to the physiology of induced hypothermia. Ph.D. Thesis. Belgrade: University of Belgrade; 1953.
6. Igić R. The destiny of Germans in St. Ivan and other writings. Biographical Publishing Co., Prospect; 2002.
7. Stern P. Personal communication; 1975
8. Kuschinsky G, Lüllmann H, Mohr K. *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxicologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1993.
9. Von Euler US. Historical notes. In: Von Euler US, Pernow B, editors. *Substance P*. New York: Raven Press; 1977.
10. Otsuka M. Chairman's opening remarks. *Reg Pept* 1993; 46:1-3.
11. Igić R. Ulf Svante von Euler. Tuzla: Medicinski fakultet; 1982.
12. Igić R. The influence of the civil war in Yugoslavia on publishing in peerreviewed journals. *Scientometrics* 2002; 53:447-52.

CAN OUTSTANDING RESEARCH BE DONE UNDER LESS THAN IDEAL CONDITIONS?*

Rajko IGIĆ

Department of Anesthesiology and Pain Management, John H. Stroger,
Jr. Hospital of Cook County, Chicago, USA

ABSTRACT

Great scientific discoveries rarely originate from small and poor countries. However, the lives and achievements of three Yugoslav scientists who were active in the biomedical sciences, Laza K. Lazarević (1851-1891), Ivan Djaja (1884-1957), and Pavao Stern (1913-1976), serve as an example of success in this environment. These scientists, as well as the majority of other successful investigators in small and poor countries, were trained in foreign and developed countries and, upon return, were given the freedom to start a selfdependent research program. They overcame many obstacles, including wars and civil unrests, to contribute significantly to certain medical fields. It is interesting that although a Jew, Stern was allowed to work during the World War II in Zagreb, which became capital of the so-called Independent State of Croatia, a puppet state under German control.

Perhaps his good name among pharmacologists helped him to keep position during this tough period. Nowadays, new technologies requiring for biomedical research are rather expensive, and poor countries cannot afford to finance many scientists. Thus, selection of the most productive researchers is the challenge for those who finance scientific work.

Key words: Laza K. Lazarevic, Jean Giaja, Pavao Stern, sciatica, thermoregulation, substance P

Rajko IGIĆ
Anesthesiology Research, Room 427DX
637 S. Wood Street
Chicago, IL 60612
USA

* See page 360.

* Рукопис је достављен Уредништву 10. 8. 2004. године.

СВЕТИ ЛУКА И ЊЕГОВ КУЛТ КАО СВЕТОГ ВРАЧА У СРПСКОМ НАРОДУ

Зорица МИТРОВИЋ¹, Љиљана МАРКОВИЋ², Маја НЕНАДОВИЋ³

¹Министарство здравља Републике Србије, Београд;

²Институт за патолошку физиологију, Медицински факултет, Београд;

³Институт за патолошку анатомију, Медицински факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Већина школованих лекара који су живели у ранохришћанском периоду, од првог до четвртог века нове ере, а који су проглашени за свеце, познати су до данас и у народу и у научно-медицинским круговима као Свети лекари. Под појмом Свети лекари подразумевају се искључиво школовани медицински стручњаци. У народу су од Светих лекара особито поштовани св. Козма и Дамјан, св. Пантелејмон и св. Лука. Св. Лука (први век н. е.) ужива изузетан углед у српском народу. Његове мошти су 1453. године донете у Смедерево, које је тада постало „место многих излечења и нова лековита бања“. Од ових светих моштију је, у својини Српске православне цркве, остало изузетно добро очувано стопало светог Луке у манастиру Косијерево. У списима писаним на старогрчком и црквенословенском језику св. Лука се велича као „поуздани лекар и душе и тела“. Св. Лука се поштује као заштитник медицине и фармације, болница и апотека, лекара, фармацеута и болесника, многих породица (крсна слава код Срба), па и читавих области. Многе апотеке и болнице носе име по њему, што је доказ да су његов култ и поштовање његове личности и његовог рада и дан-данас у великој мери присутни на овим просторима.

Кључне речи: св. Лука, Свети лекари, култ, стопало св. Луке

УВОД

Већина лекара који су живели у ранохришћанском периоду, од првог до четвртог века, а које је Црква препознала као своје свете и, самим тим, сачувала сећање на њих током минулих векова, познати су до данас, како у народу, тако и у научно-медицинским круговима, као Свети лекари. Сама реч „врач“ је позајмљеница из црквенословенског језика и њено изворно значење је „лекар“, при чему се под тим појмом подразумева искључиво школовани лекар (ово значење речи „врач“ задржало се, иначе, и у савременом руском језику). Запажа се, међутим, да се тумачење ове речи драстично разликује од савременог српског хомонима „врач“, који подразумева врача, а не волшебника.

Свети лекари су били јединствени стручњаци који лече и праве лекове, а школовали су се у најелитнијим школама онога времена. Они се сматрају заштитницима медицине и фармације, болница и апотека, лекара, фармацеута и болесника, па и читавих области. Од Светих лекара су у српском народу као лекари особито поштовани св. Козма и Дамјан, св. Пантелејмон и св. Лука. Тема овог рада је култ и поштовање светог Луке, као једног од Светих лекара у српском народу.

Медицина код Срба добија одлике научне медицине током средњег века са светим Савом, који се сматра и њеним оснивачем, и то са истовременим подизањем првих великих средњовековних манастирских комплекса. Ови манастирски комплекси су у свом склопу подразумевали постојање болница, преписивање стручних медицинских рукописа, као и равноправну сарадњу са најразвијенијим тадашњим медицинским центрима и школама. Нажалост, многи рукописи, кодекси и друга писана сведочанства о високом нивоу научне медицине у српској средњове-

ковној држави су током протеклих векова и током 2004. године уништени.

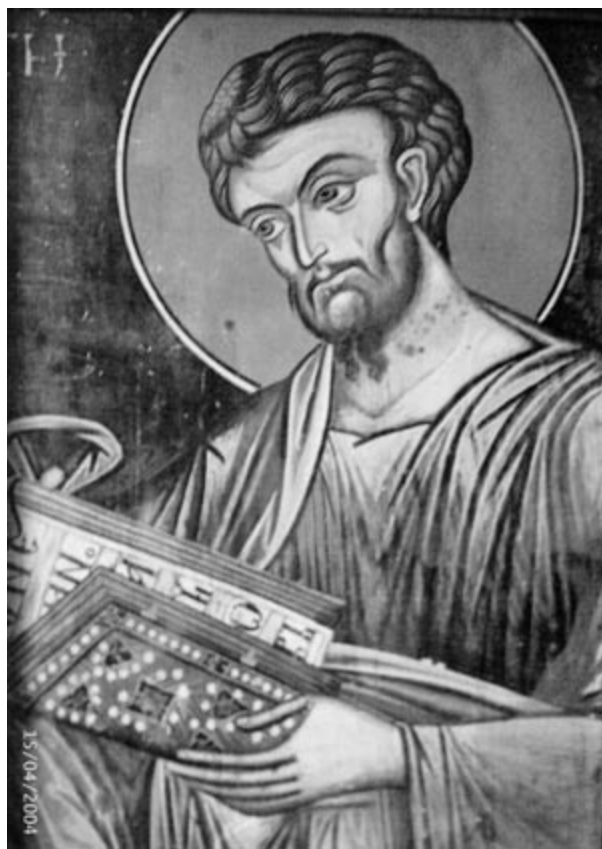
Ипак, може се рећи да је средњовековна медицина, и поред све скромности доступних писаних извора, доста широка област, а с обзиром на то да је у српском народу била неодвојива од хришћанског православног култа, као и да су сви медицински извори били тесно повезани са богослужбеном праксом, нећемо моћи да занемаримо приступ култу светог Луке као једном од Светих лекара, тј. његову анализу и са теолошког аспекта.

Потребно је одмах нагласити да култ светог Луке није везан једино за српски народ и да свети Лука ужива подједнако поштовање код свих осталих народа који баштине традицију Православне хришћанске цркве. Култ светог Луке је подједнако развијен код грчког, бугарског, румунског, руског и грузијског народа и веома поштован у Палестини, међу православним Арапима, на територијама данашњих држава Сирије и Либана и у области Александрије у Египту.

БИОГРАФИЈА СВЕТОГ ЛУКЕ

Свети Лука је пореклом из сиријске Антиохије. У младости је изучавао грчку философију, медицину и сликарство, а добро је говорио египатски и грчки језик. Може се са сигурношћу рећи да се његово медицинско учење заснивало на медицинским списима највећих античких ауторитета. Пресудан догађај у његовом животу јесте сусрет са Господом Исусом Христом, када је Лука, подстакнут Христовом мудрошћу, остао у Јерусалиму као Његов ученик, да би касније, као један од седамдесеторице апостола, био послат да шири хришћанство (Слика 1).

Интелектуалац који се својим светским образовањем разликовао од већине апостола (према предању,



СЛИКА 1. Свети Лука, икона из манастира Злетово (13. век).
FIGURE 1. Saint Luke, the icon from monastery of Zletovo (13th century).

био је једини професионални лекар међу Христовим апостолима), познат и као хришћански писац чија су дела „Јеванђеље (по Луки)” и „Дела апостолска” ушла у састав хришћанских списа Светог писма Новог завета, извршио је значајну мисионарску улогу ширећи хришћанство по готово свим земљама Средоземља, оставивши свој печат и на подручје у којем ми данас живимо. Можда због тога народно предање у западном делу Балканског полуострва указује на могућност да је свети апостол Лука родом с ових простора, док наука ипак закључује да је био етнички Грк, што је поткрепљено чињеницом да су дела светог Луке, која су саставни део канонизованих новозаветних списа, писана на грчком језику.

Свети Лука је насликао три иконе пресвете Богородице, као и иконе светих апостола Петра и Павла, због чега се сматра оснивачем хришћанског иконописа. У Теби (Бесарабија у Средњој Грчкој) су га, као старца у 84. години, осудили његови верски противници на смрт вешањем [1].

Значајан фактор у васпостављању и ширењу култа и култног поштовања светог Луке била је етика која је одликовала његов рад. Стручност светог Луке и његов живот пун врлина запазили су и припадници других вера, тако да је он и међу њима стекао велики углед. Писани извори нам не говоре да ли се овај апостол бавио медицином у време свог мисионарског рада. Чињеница је, међутим, да светог Луку апостол Павле у Посланици Колошанима помиње као лекара: „... Поздравља вас Лука, лекар љубљени” (Кол 4, 14) [2].

Свети Лука је био лекар о чијем свестраном образовању сведоче изузетна дела која је оставио за собом, а која су предмет интересовања стручњака и лаика већ две хиљаде година. Он је био хришћанин, али уједно и лекар чија се професионална активност није разликовала од других лекаро-апотекара тога доба, за које се са сигурношћу зна да су лечили болесника у својим ординацијама или су путовали, да су познавали вештину лечења многих болести и уклањања бола, да су користили наменски справљане лекове. Лекови који су коришћени у терапији справљани су најчешће од лековитог биља, животињских или минералних компоненти, а према рецептурама чувених античких лекара, при чему се првенствено мисли на преписе дела Хипократа.

Свети Лука је лечио бесплатно. Остала је забележена његова мисао „Наше је само оно што дамо другима”. Оно што је, поред изузетне стручности, особито одликовало рад светог Луке била је љубав, тј. способност да несебично и у потпуности воли сваког човека, и оног непознатог, па и непријатеља.

Уобичајено је да се на иконама представља са Јеванђељем у рукама, нешто ређе као иконописац, док се као лекар слика најчешће на житијним иконама. Једна од најлепших и највреднијих икона светог Луке на свету потиче из 13. века, а чува се у ризници српског манастира Хиландар на Светој гори.

СТАРИ БОГОСЛУЖБЕНИ СПИСИ О СВЕТОМ ЛУКИ

Познато је да основни елементи које Православна црква уграђује у култ неког из плејаде светих јесу докази његове светости и предање о његовом животу. Њихово постојање, које је темељни елеменат за успостављање култа светитеља, уједно је и повод за формирање литургијске службе, тј. богослужбеног текста посвећеног њему. Ови списи, као извор података, с обзиром на старост (датирају из првих векова од настанка хришћанства) и стручност аутора који су их писали (ти аутори су најобразованије личности оног времена), од изузетног су значаја за ову тему. Базу која је овом приликом коришћена чине црквенословенски преводи старогрчких списа, који, нажалост, још нису преведени на српски језик.

У тим списима, конкретно у стихирама, свети Лука се често помиње и прославља као један од светих лекара. У вечерњим стихирама се велича као „сигурна ризница небеских дарова” и као „поуздани лекар и душа и тела”. У истим списима пише: „...Вештини лечења душе, још више него тела, научио си се, мудри, и у обе ове ствари показао се ваљаним...”. За светог Луку пише и да је био „истински лекар људских немоћи, телесних болести и душевних рана”. Одређења „поуздани” и „истински” указују на потребу разликовања лажних лекара и чудотвораца од правих, професионалних лекара. То је био велики проблем одувек, па и у средњем веку, зато што се у недостатку просвећености често прибегавало надрилекарству и магији. Познато је, нажалост, да су многи у разним животним невољама, особито у болести, често прибегавали магији, одлазили врачарама, астролозима

или припадницима других хришћанских конфесија, који су наводили многе такозване успехе оваквог лечења. Овакви поступци су у супротности са ставом Цркве и с њом немају ничег заједничког.

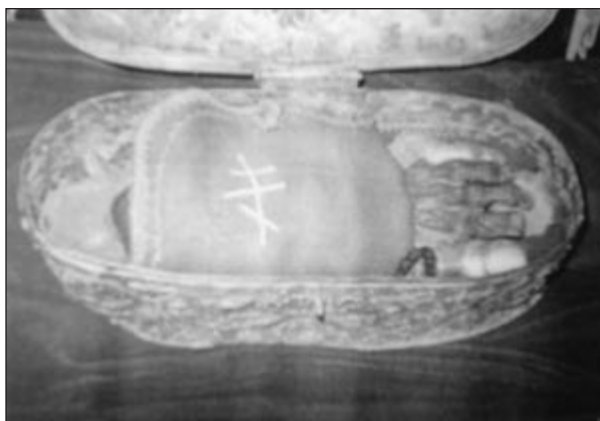
У јутарњој стихири се говори и ово: „...Божјом мудрости надахнут, њоме лечећи душе и тела, Лука свеблажени, ти призиваш к познању...” [3]. Примећује се да је свети Лука лечио душевне и телесне болеснике, при чему се излечење није односило само на конкретну психофизичку болест, већ и на потпуно психофизичко устројство човека као таквог.

МОШТИ СВЕТОГ ЛУКЕ

Култ светих моштију, чије се постојање најчешће сматра доказом нечијег светог живота, сеже у далеку прошлост. Свете мошти су „остаи тела светих, или уопште кости, чврсти делови тела”, а „у Православној цркви нетрулежност моштију, истицање мира из њих и чудеса која се од њих дешавају служе као знак светости лица које се упокојило” [4].

Мошти светог Луке су у 4. веку пренете у Цариград, да би их деспот Ђурађ Бранковић донео у Смедерево 1453. године, у цркву Успења пресвете Богородице, која је подигнута на смедеревском гробљу. При том је „мноштво људи и жена и деце са скрушеним срцем и духом смерним вапијало: Господе, помилуј нас и спаси молитвама својега апостола”. Због моштију, Смедерево је убрзо постало „место многих излечења и нова лековита бања” [5]. По освајању Смедерева од Турака, ове свете мошти чуване су у Цркви светог Луке у средњовековном граду Купинику (код данашњег села Купинова, у Срему). Мали део моштију овог светитеља, који се верницима износи на целивање 18-31. октобра, тј. у дан када се овај светитељ прославља, поседује и Подворје Московске патријаршије у Београду.

Српска православна црква, односно њени верници сматрају за изузетну част то што поседују део мо-



СЛИКА 2. Стопало светог Луке. Фотографија је својина Његовог Високопреподобја игумана Луке (Анића); сада се објављује први пут; објављивање је благословио Његово високопреосвештенство митрополит црногорско-приморски господин Амфилохије, на чему искрено захваљујемо.

FIGURE 2. St. Luke's foot. The photo is owned by iguman Luke (Anich); now it has been published for the first time and blessed by His Eminence Metropolitan Amphilochios of Montenegro and the Littoral, for which we are sincerely grateful.

штију светог апостола Луке. У манастиру Косијереву (Захумско-херцеговачка епархија) чува се као најзначајнија реликвија стопало овог хришћанског апостола. Многа страдања српског народа, као и сав терет минулих векова, допринели су да широј јавности доскора није био доступан овај податак, док је стручна јавност, изван Српске православне цркве, о постојању ове хришћанске светиње први пут обавештена овом приликом.

Стопало светог Луке сада се налази у манастиру Косијереву. Не зна се када је и како стопало доспело овде. Претпоставља се да је, с обзиром на велику популарност светог Луке у народу, из предострожности склоњено пред најездом Турака. Стопало се чува у лепо израђеном сребрном реликвијару (кивоту). Непосредно пред празник Светог Луке 1998. године реликвијар је рестауриран. Том приликом је утврђено да су палац и мали прст на стопалу надокнађени сребрним (Слика 2).

Стопало је изузетно добро очувано. Јасно се уочава кожа која га покрива, као и тетиве и крвни судови испод ње. По сведочењу Цркве, преко моштију светог Луке догодила су се многа чудесна исцељења, нарочито од очних болести.

У биографији светог Луке наводи се и случај неизлечиво болесног евнуха Анатолија, који, дошавши да се поклони моштима и с вером их дотакавши, „...тог часа доби потпуно исцељење и постаде савршено здрав”.

ЦРКВЕ И МАНАСТИРИ ПОДИГНУТИ У ЧАСТ СВЕТОГ ЛУКЕ

Основни елементи култа светог Луке састоје се и у подизању великог броја цркава и манастира које светог Луку имају за свог патрона и заштитника. Развој овога култа на овим просторима почео је још у најранијим периодима хришћанске историје, а своју кулминацију достигао у позном средњем веку, када су мошти овог светитеља сматране за највећу вредност у српској држави под управом деспота Ђурађа Бранковића и његових наследника.

Од најранијих времена постојања српске државе у част светом Луки подизане су многе цркве. Једна од најлепших сачуваних цркава посвећених овом светитељу налази се у Котору, у Старом граду, а саграђена је 1195. године (Слика 3). Недавно је веома свечано прослављен јубилеј – осам стотина година постојања цркве [6]. Градски трг у Котору био је том приликом испуњен мноштвом народа.

И у Рисну (на Смоковцу) подигнута је црква у част овог апостола (12. век), после чега је уследила изградња многих храмова посвећених светом Луки широм српских земаља (у Београду 2002), а и земаља где Срби живе (у Вашингтону, САД, 1984).

За целовито разматрање култа светог Луке кроз број и значај храмова подигнутих у његову част, морају се узети у обзир многе цркве које се налазе на територијама бивше СФРЈ (то су подручја ранијих република: Македоније, Хрватске, Босне и Херцеговине и Словеније), које нису наведене. Нису наведени ни многи храмови подизани широм српских зе-

маља, чије су се границе вековима мењале. Нису поменуте ни оне цркве које је српски народ зидао у другим земљама за друге народе. Познато је, иначе, да су Срби, осим у областима парохија које смо навели, подизали храмове на територијама данашње Грчке, Бугарске, Румуније, Аустрије, Мађарске, Италије, Албаније, Русије, Палестине (данашњег Израела) и Турске, а у новије време и у земљама Северне и Јужне Америке и Аустралије [7].

КУЛТ СВЕТОГ ЛУКЕ КАО ПАТРОНА ЗДРАВСТВЕНИХ УСТАНОВА

Оно што је за истраживаче и пионире у овој области историје медицине и фармације у српском народу занимљиво јесте чињеница да се многи лекари и фармацеути труде да и данас у много чему подржавају светог Луку, којег сматрају својим учитељем и заштитником и, сходно томе, да га прослављају на дан када га се и Црква молитвено сећа. Тако, на пример, лекари дома здравља у Краљеву на дан светог Луке одлазе у манастир Жичу (у овом манастиру постоји и иконописачка радионица „Свети Лука“) и тамо секу славски колач у част свог патрона. Здравствени центар у Смедереву такође носи име по светом Луки, док је у Крагујевцу 2002. године на дан светог Луке отворена истоимена апотека.

„Друштво пријатеља манастира Хиландара“ је основало амбуланту у којој се могу бесплатно лечити сиромашна лица и избеглице које немају новца за лекарске услуге. Заштитник ове амбуланте је свети Лука, по коме је амбуланта добила име и на чији је дан 31. октобра 1987. године и основана. За рад ам-

буланте је ангажовано око тридесет лекара, већином специјалиста, као и два фармацеута, а постоји и хитна служба. Од лекара треба поменути проф. др Воју Поповића, проф. др Радмила Томина, прим. др Павла Милошевића, др Брану Димитријевића...

Један од оснивача ове амбуланте др Предраг Говедаровић каже: „Наша намера била је да са сваким пацијентом при прегледу и поразговарамо, јер верујемо да топла људска реч болеснику може много да помогне. Поред тога, дајемо и дела светог Владике Николаја, архим. Јустина Поповића и других наших духовних просветитеља, те тако лечимо и њихову душу”.

Сада амбуланта „Свети Лука“, осим у Београду, има своје ординације и апотеке широм Србије, и то у: Горњем Милановцу, Зрењанину, Књажевцу, Краљеву, Косјерићу, Шапцу, Ариљу... Викендом лекари ових амбуланти обилазе манастире по Србији, трудећи се да помогну и становништву које живи у њиховој близини.

Ово нас упућује на констатацију да је култ светог Луке као заштитника медицине и фармације у српском народу и у данашње време актуелан захваљујући, поред осталог, и труду савремених лекара и фармацеута који настављају хришћанску традицију по угледу на свог претходника и колегу – светог Луку.

ЗАКЉУЧАК

Свети Лука, апостол, јеванђелист, лекар, филозоф и иконописац, као савременик Христов био је сведок зачетка хришћанства. Руководећи се хришћанским начелима, а истовремено не запостављајући своју професионалну делатност лекара и апотекара, постигао је да га се његове колеге лекари, фармацеути и ветеринари сећају две хиљаде година и да га истичу као свог учитеља и заштитника, што је допринело формирању његовог култа у српском народу.

Присутност и значај култа светог Луке се код Срба потврђује кроз постојање многих кулtnих форми (свете мошти, цркве њему посвећене налазе се свуда где су живели и где и данас живе Срби, иконе са његовим ликом украшавају многе истоимене апотеке и амбуланте итд.).

Сећање на светог Луку није никакав „ход унатраг“, већ један покушај да се из дубине наше историје, из душе нашег народа, у овом времену многих пољуљаних вредности, осветли још један леп пример који је некад постојао, који постоји и који нас спаја са садашњим тренутком, а који спада у увек актуелан спој традиционалних вредности православне хришћанске вере и научне медицине и фармације. Подразумева се да се ово односи на вазда присутног заступника пред Богом за лекаре, фармацеуте и ветеринаре, за све здраве и нарочито за болесне људе – светог Луку. Ово је потврда многовековног и неопустог трајања и значаја култа светог Луке као лекара и апотекара у континуираном историјском развоју српске научне медицине и фармације, и то у периоду од оснивања младе средњовековне српске државе, у којој научна медицина и фармација почињу да добијају свој коначан облик, па до данашњег дана.



СЛИКА 3. Црква светог Луке у Котору (12. век).
FIGURE 3. St. Luke's Church in Kotor (12th century).

ЛИТЕРАТУРА

1. Popović J. Žitija svetih – mesec oktobar. Beograd: Manastir Čelije; 1978. p.335-41.
2. Sveto pismo – Novi zavjet. Beograd: Sveti arhijerejski sinod Srpske pravoslavne crkve; 2002. p. 395.
3. Minej za oktobar. Vršac: Srpska pravoslavna crkva; 1983. p. 285-95.
4. Дъяченко Г. Полный церковно-славянский словарь. Издательский отдел московского патриархата; 1993. p. 318.
5. Katić R. Srpska medicina od IX do XIX veka. Beograd: Naučno delo; 1967. p. 42.
6. Svetigora, obraznik za vjeru, kulturu i vaspitanje. Cetinje: Mitropolija Crnogorsko-Primorska; 1998. 78-80:85.
7. Crkva 1996. Kalendar Srpske pravoslavne patrijaršije. Beograd: Sveti arhijerejski sinod Srpske pravoslavne crkve; 1996. p. 32-3.

ST. LUKE AND HIS CULT AS HOLY HEALER OF THE SERBS

Zorica MITROVIĆ¹, Ljiljana MARKOVIĆ², Maja NENADOVIĆ³¹Ministry of Health of Republic of Serbia, Belgrade; ²Institute of Pathophysiology, School of Medicine, Belgrade;³Institute of Pathoanatomy, School of Medicine, Belgrade

ABSTRACT

Most school doctors, who lived in the period of Early Christianity from 1st to 4th century A.D. and who were canonized saints, have been known, up to these days, among people and in scientific and medical circles as Holy Healers. It is understood that only exclusively educated medical experts, trained to heal professionally and prepare medicines are considered Holy Healers. Out of all Holy Healers, St. Kosma and Damian, St. Panteleimon, St. Luke, etc., are highly respected by our people. St. Luke (1st century A.D.) is specially honored by Serbian nation. His relics were taken to Smederevo in 1453 and then the town became „the place of many cures and new healing spot“. Out of these relics, only the foot of St. Luke was preserved in a very good condition and it remained in the possession of the Serbian Orthodox Church. In old documents written in old Greek

and clerical-slavic language, St. Luke is glorified as „reliable doctor both for soul and body...“ St. Luke is respected as a protector of medicine and pharmacy, doctors and pharmacists, and patients, as well as many families (family patron of the Serbs), even of the whole regions. Many chemist's shops and hospitals are named by this Saint, what is the confirmation that his cult and recognition of his personality and his work are still present in our milieu.

Key words: St. Luke, Holy Healers, cult, St. Luke's foot

Ljiljana MARKOVIĆ
Institut za patološku fiziologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 1/2, 11000 Beograd

* Рукопис је достављен Уредништву 20. 5. 2004. године.

ПРИКАЗ ПРИРУЧНИКА „TNM КЛАСИФИКАЦИЈА МАЛИГНИХ ТУМОРА”

Крајем јуна 2004. године склопљен је уговор између Друштва Србије за борбу против рака и Међународне уније за борбу против рака (UICC: *Union Internationale Contre le Cancer – International Union Against Cancer*) о преводу на српски језик дела под насловом „TNM класификација малигнух тумора”, 6. издање, 2002. година, у редакцији L. H. Sobin и Ch. N. Jittekind. Овим уговором UICC је Друштву Србије за борбу против рака одобрило право штампања, издавања и дистрибуције превода у облику књиге без икакве надокнаде на територији државе Србије и Црне Горе.

Стручњаци Института за онкологију и радиологију Србије прихватили су задатак да на волонтерској основи преведу ово дело на српски језик до краја јуна ове године. Одштампано је 500 примерака књиге, која је дистрибуирана свим онколошким центрима, диспансерима и здравственим установама које се баве онкологијом у августу и септембру. Овај приручник је у великој мери допринео савременом приступу у откривању, лечењу и надгледању оболелих од малигнух тумора.

Класификација малигнух тумора према степену проширености

„Тумор је локално, атипично, аутономно, непрестано, несврсноходно бујање ткива” (Борст-Салтиков). Примарни тумор расте прогресивно током читавог свог живота, шири се локално инфилтративно-деструктивним растом (не постоје природне препреке овом ширењу), следи пут регионалних лимфних чворова и даје удаљене метастазе (гр. мета – преко, гр. стазис – положај; метастаза – расејавање, премештање). Ова три важна догађаја у развоју тумора се користе да би се путем физикалног прегледа, радиолошких, ендоскопских и других претрага дошло до дијагнозе и истовремено утврдио степен проширености тумора.

FIGO класификација рака грлића материце

Поткомитет за радиологију Комисије за рак Светске здравствене организације у оквиру Лиге народа (данас Уједињене нације) добила је 1928. године задатак да процени резултате лечења рака грлића материце радиотерапијским методама, при чему је постојала дилема о предности Вертхајмове (Wertheim) операције у односу на радиотерапију карцинома грлића материце. Задатак је поверен тиму експерата: др Хејману (J. Heuman, Стокхолм), др Лакасању (A. Lakassagne, Париз) и проф. Фолтцу (E. Voltz, Минхен). Извештај експерата је прихваћен и уз незнатне допуне објављен 1929. године. Кључни моменат у праћењу резултата лечења рака грлића материце зра-



чењем био је у подели ових неоплазми на стадијуме – 0, I, II, III и IV, и то према степену њихове локалне и метастатске проширености. Утврђено је да су успеси у погледу дефинитивног излечења тим већи што је степен локалне, регионалне и удаљене проширености карцинома грлића материце мањи, и обратно.

Међународна федерација за гинекологију и опстерицију (FIGO) прихватила је овај систем поделе карцинома материце на стадијуме и уз незнатну измену и допуну система клиничког стадирања проширила га и на остале малигне туморе гинеколошке регије – јајнике, тело материце, вагину, вулву.

Поред одређивања степена локалног и метастатског проширења тумора, класификација стадијума се користи за друге показатеље:

- помаже клиничару у планирању специфичне онколошке терапије,
- обезбеђује прогностичке процене,
- помаже у процени терапијских резултата,
- обезбеђује валидну размену информација у стручно-научним круговима,
- помаже истраживачком раду у области онкологије.

TNM систем

Професор Пјер Деноа (*Pierre Denoid'*, Париз) је проучавао проблем класификације малигних тумора (208 различитих ентитета) према степену проширености ових неоплазми (локалне и метастатске) од 1943. до 1952. године. Предложио је систем класификације свих малигних тумора према степену локалне, регионалне и удаљене проширености. Међународна унија за борбу против рака (*UICC*) основала је комисију за класификацију малигних тумора, чији је први председник био управо професор Деноа. Године 1953. предложен је *TNM* систем класификације малигних тумора који се базирао на следећим принципима:

- може се применити на све малигне туморе и све анатомске локализације,
- не зависи од начина лечења,
- подесан је за модификацију на основу хируршких и патохистолошких података.

У овом систему симболи *TNM* значе:

T – примарни тумор,

N – регионални лимфни чвор (нодус),

M – удаљена метастаза (удаљене мезастазе).

У принципу, арапски бројеви уз симбол *T* означавају највећи промер примарног тумора изражен у је-

диницама дужине (*mm, cm*), а уз симбол *N* палпабилност лимфних чворова, њихов највећи промер (*cm*), њихову фиксираност за подлогу, односно кожу, и дали су унилатерални, контралатерални или билатерални у односу на локализацију примарног тумора. Бројеви поред слова *M* означавају да ли има или нема удаљених метастаза. *TNM* систем класификације малигних тумора предвиђа груписање по стадијумима (*stage grouping*), слично *FIGO* класификацији карцинома грлића материце. На пример, код карцинома грлића материце груписање по стадијумима, према *UICC*, изгледа овако:

- стадијум *O*: *TiS, No, Mo*;
- стадијум *IA*: *T1a, No, Mo*;
- стадијум *IB*: *T1b, No, Mo* итд.

До сада је овај приручник доживео шест издања на енглеском језику. Део система који се односи на класификацију тумора гинеколошке регије је усклађен са *FIGO* класификацијом ове регије и паралелно се приказују у систему.

Приручник ће, верујемо, помоћи онколозима Србије и Црне Горе да подигну на виши ниво свакодневну клиничку праксу.

Проф. др Слободан ЧИКАРИЋ

* Рукопис је достављен Уредништву 29. 10. 2004. године.

АКАДЕМИК ВЛАДАН ЂОРЂЕВИЋ (21. 11. 1844–31. 8. 1930)

ПОВОДОМ 160 ГОДИНА ОД РОЂЕЊА

Дана 21. новембра 2004. навршиће се 160 година од рођења академика Владана Ђорђевића, лекара, првог српског хирурга, једног од оснивача Српског лекарског друштва, оснивача и првог уредника часописа „Српски архив за целокупно лекарство”, творца српског санитетског законодавства, санитетског мајора и шефа српског војног санитета, писца и преводиоца медицинских и хируршких радова и књига, првог почасног доктора медицинских наука београдског универзитета, члана више лекарских друштава у иностранству, личног пријатеља многих угледних лекара и хирурга у Европи, дипломате, политичара, публицисте и, уопште, једне свестране и истакнуте личности српског народа. Ово је прилика да се присетимо његових заслуга за српску медицину.



Владан Ђорђевић као хирург

Владан Ђорђевић је студирао медицину у Бечу од 1863. до 1869. године, када је стекао звање доктора медицине, хирургије и опстетриције. Исте године је на конкурс примљен за оператора питомца на клиници у Бечу, где је остао до 1871. године. Хирургију је учио код Теодора Билрота и Едварда Алберта, а у његовој класи били су и касније славни хирурзи Гусенбауер, Черни и други. У току студија хирургије написао је два рада на немачком језику од којих је један *Über Lymphorrhoe und Lymphangiome*, по Билротовој препоруци штампан у Лангенбековом архиву, а у преводу штампан је у „Гласнику српског ученог друштва”, које га је изабрало за свог редовног члана. По доласку у Београд радио је као лекар и хирург, приватно и у Војној болници на Палилули.

Иако немамо потпуну документацију о његовом лекарском и хируршком раду, сигурно је да је др Владан Ђорђевић до 1884. године извршио неколико стотина хируршких интервенција у локалној анестезији. Он је изводио хируршке интервенције које данас припадају разним хируршким специјалностима. Из области опште хирургије леčio је гнојна обољења, укључујући и перианалне апсцесе и фистуле, вршио абдоменске и тораксне пункције, опери-

сао кожне туморе, неуринOME, карцином дојке код мушкарца, уклештену феморалну килу, вршио дилатацију корозивне стриктуре једњака и сл. Из области урологије радио је цистотомије ради одстрањивања камења из мокраћне бешике, уретротомије, леčio хидроцеле пункцијом и убризгавањем Луголовог раствора, оперисао фимозе и парафимозе и одстрањивао туморе тестиса. Он је извршио ексцизију остеосаркома непца, ексцидирао тумор (вероватно епулис) максиле, вршио тонзилектомије, оперисао карциноме усне и епителиоме и васкуларне туморе на лицу и челу. Већ 1872. године одстрањивао је страна тела из ока, извршио већи број операција катаракте, ексцидирао тумор конјунктиве, леčio страбизам вршећи миотомiju *m. rectus oculi medialis*. Из области ортопедске хирургије леčio је тортиколис

тенотомијом, вршио секвестректомије, леčio прелома и ишчашења репозицијом и имобилизацијом, вршио ампулације прстију и потколенице и леčio гнојна обољења екстремитета. Као акушер је, поред бројних порођаја, радио и кефалотрипсије и екстракције плода.

Мало је познато да је др Владан Ђорђевић у Бечу код Рокитанског научио да прави хистолошке препарате и начинио личну колекцију хистолошких препарата разних ткива, које је демонстрирао на састанцима Српског лекарског друштва. Он је спремао и демонстрирао хистолошке препарате тумора које је сам одстрањивао.

За српску хирургију је заиста штета што ју је др Ђорђевић постепено напуштао и коначно напустио 1884. године. Имајући на уму његов таленат за хирургију, Билрот је рекао да је „за српску хирургију жива штета што је хируршки нож др Владана зарђао”. Отац модерне српске хирургије др Војислав Субботић написао је да је „др Владан доиста био стручан хирург” и да „благодарећи свом дару и школи, доиста био је позван да код нас усади хирургију и да је спреми и оснажи за даљи развитак”, али да „баш његов многоструки дар, у вези с његовом изванредном снагом, као и разне потребе наше тадашње младе државе, учинили су да је г. Владан напустио хирургију и да се латио других задатака”.

Владан Ђорђевић као војни хирург и руководиоца војног санитета

Знајући да Србији предстоје ослободилачки ратови и свестан велике улоге санитетског збрињавања српске војске у предстојећим ратовима, он је као добровољац учествовао у пруско-француском рату 1870-71. године, а са намером да изучи организацију пруског војног санитета, који се у то време сматрао најбољим у Европи. Ту је од пратиоца рањеника у транспорту напредовао до руководиоца две бараке са по 40 рањеника и стекао чин краљевског пруског поручника у резерви. Знајући како је неразвијено стање нашег војног санитета, превео је пруску „Ратну санитетску службу”, на основу које је Министарство војно Краљевине Србије направило „Упутство за службу санитета српске стајаће и народне војске у мирно и ратно доба”. Из искустава из тог рата проистекла су и његова „Војнолекарска писма”, у којима је обрадио организацију санитетских формација на ратиштима и начин хирушког лечења.

Др Владан Ђорђевић је био учесник српско-турских ратова 1876, 1877. и 1878. године, где је био начелник санитета Јужноморавске дивизије, затим начелник санитета Сједињене моравско-тимочке дивизије под командом генерала Черњајева, па начелник санитета српске војске (након смене др Филипа Тајсића). Био је учесник у српско-бугарском рату 1885. године. Др Владан Ђорђевић је био оштар критичар лоше организације и пропуста у раду српског војног санитета, али и Министарства војног, а због лоше снабдевености санитетским материјалом и недовољне бриге о одговарајућој попуни састава српског војног санитета стручним кадровима. Због тога, али и због личне нетрпељивости краљице Наталије, био је смењен и тако онемогућен да по својим идејама организује, попуни и унапреди српски војни санитет.

Владан Ђорђевић и Српско лекарско друштво

Др Владан Ђорђевић је био један од оснивача и први секретар Српског лекарског друштва 1872. године. Био је редовни учесник и референт на његовим састанцима. Он је био иницијатор оснивања и први уредник часописа „Српски архив за целокупно лекарство” (1872) а ради неговања „лекарске књижевности”, како се тада говорило. Он је пратио и повремено учествовао у раду Српског лекарског друштва и након што се 1884. године потпуно престао бавити хирургијом и медицином.

Владан Ђорђевић као аутор, преводилац и творац прве српске хирушке (медицинске) терминологије

Др Владан Ђорђевић је написао неколико радова из хирургије и више књига из медицине: „Народна медицина у Срба” (1872), „О каутеризацији рана и о каутеризацији разголићених вена на по се” (1872), „Санитетски послови у Србији” (1872), „Начела војне хигијене” (1873), „Прве године лекарске праксе”

(1873), „О неговању мале деце” (1873), „Болничарска служба” (1874). Превео је Билротову књигу „Општа патологија и терапија” (1875), Лангенбекову књигу „Ратна хируршка техника” (1877), Билротову „Општу хируршку патологију”, Хиртлову „Дескриптивну анатомију” (у три тома) итд. При свему томе требало је стварати српску медицинску, а посебно хируршку терминологију, која до тада није постојала.

Владан Ђорђевић и српско санитетско законодавство

До др Владана Ђорђевића Србија практично није ни имала санитетско законодавство. На месту начелника Санитетског одељења Министарства унутрашњих дела др Владан Ђорђевић је током три године припремио (уз консултацију Српског лекарског друштва!) и у Скупштини одбранио предлоге закона о установљењу народног санитетског фонда (1879. године) и о чувању народног здравља (30. марта 1881. године). То су у то време били најнапреднији закони у Европи, за које је, као оригиналне и веома напредне, добио ласкава признања угледних појединаца и водећих медицинских часописа Аустрије, Мађарске, Немачке, Чешке, Пољске, Швајцарске, Холандије, Италије, Шведске и Француске. Нажалост, примена ових закона није остала у рукама њиховог творца – др Владана Ђорђевића. Он је на месту управника грађанског санитета остао само две године, да би указом био премештен за председника општине београдске, затим министра просвете, односно привреде, посланика итд.

Др Ђорђевић се континуирано залагао за изузимање санитетских послова из домена Министарства унутрашњих дела и за установљење министарства народног здравља.

Владан Ђорђевић и страни лекари

У 19. веку у Србији су многи лекари били само магистри хирургије, али не и лекари целокупног лекарства. Др Владан Ђорђевић се трудио да ових других буде што више. У закон је увео одредбу да у Србији могу вршити праксу само они лекари који су „редовно свршили лекарске науке на каквом признатом државном универзитету на коме су добили дипломе целокупног лекарства (*universae medicinae*) или доктора медицине и хирургије, но која им (диплома) даје право на лекарску праксу у оној држави у којој су диплому добили”, док су магистри хирургије могли добити само „таква лекарска места на којима ће практиковати под надзором и одговорношћу каквога дипломираног лекара”, дакле „само као лекарски помоћници”. Законском одредбом да у Србији лекарску праксу могу обављати само тзв. српски подајници, он је учинио да многи страни лекари приме српско држављанство и тако се потпуно интегришу у наш народ, а од неких од њих настале су читаве лекарске породице, генерације лекара до данашњих дана.

На предлог др Владана Ђорђевића 1889. године је за начелника хирушког одељења Опште држав-

не болнице у Београду постављен др Војислав Суботић, Србин из Војводине, аустроугарски држављанин, који је до тада био начелник хирушког одељења и управник болнице у Земуну, који ће у пуној мери у Србији засновати модерну хирургију и који се сматра оцем српске хирургије.

Владан Ђорђевић и народна медицина

Др Владан Ђорђевић је био дубоко свестан стања медицине у Србији, која је вековима била чисто народна медицина. Он је ценио и поштовао домишљатост и вештину народних лекара и о њима често и афирмативно говорио. Али с доласком научне медицине у Србији се све више сужавао простор за народну медицину. Народну медицину је толеришао док потребе не би биле покривене довољним бројем делатника научне медицине. Рад „народних лекара” је надгледан, контролисан и њима су држани курсеви шта и како нешто да ураде, али и шта нипошто не смеју да ураде. Празноверје и надрилекарство су прогањани.

Владан Ђорђевић као историчар српске медицине

Др Владан Ђорђевић је био изврстан познавалац историје српске медицине од доба Немањиних до свога времена, што је изнео у књизи „Народна медицина у Срба” и у надахнутом предавању одржаном на Првом конгресу српских лекара и природњака 1904. године под називом „*Laboremus*. Сто година лекарске службе у Србији”, у којима се налазе драгоцене подаци о нашој средњовековној, касније народној медицини, и, коначно, једом веку научне медицине у Србији, у коме се научна медицина тесно прожимала са народном.

Владан Ђорђевић као оснивач Српског друштва црвеног крста и Српског друштва борилачких вештина

Др Владан Ђорђевић је био иницијатор, оснивач и почасни председник Српског друштва црвеног крста, а схватајући значај спорта за здравље српске младежи, био је иницијатор и оснивач Српског друштва борилачких вештина.

Др Владан Ђорђевић је био члан многих домаћих и страних лекарских и других друштава. Био је редовни члан Српског ученог друштва од 1869. године, прави члан Српске краљевске академије наука, Лекарске задруге у Бечу, редовни члан Збора лијечника

Хрватске и Славоније, дописни члан друштва за јавну хигијену у Паризу, дописни члан Хигијенског друштва у Мадриду, дописни члан Белгијског друштва јавне хигијене у Бриселу, дописни члан друштва за Дипломатску историју у Паризу, почасни члан Грчког књижевног друштва у Сипи и „Парнас” и „Силогос” у Цариграду, почасни члан Руског археолошког друштва итд.

О другим многоструким заслугама академика Владана Ђорђевића овде не можемо говорити. Иако цео свој живот, таленат, способности и огромну енергију није посветио само хирургији и медицини, него и многим другим областима и потребама наше обновљене државе и нашег народа, академик Владан Ђорђевић је по много чему значајна личност наше медицине које се са захвалношћу сећају српски лекари, а нарочито хирурзи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Srpska kraljevska akademija. Godišnjak VIII, 1894; 132-3.
2. Srpska kraljevska akademija. Godišnjak XIII, 1899; 275-80.
3. Đorđević V. Laboremus: Sto godina lekarske službe u Srbiji. Beograd: Zbornik prvog kongresa srpskih lekara i prirodnjaka; 1904. p. 44-69.
4. Srpska kraljevska akademija. Godišnjak XXI, 1907; 423-6.
5. Kujundžić. Srpski hirurzi. Zdravlje 1911; 9:260-4.
6. Srpska kraljevska akademija. Godišnjak XXXII, 1923; 171-92.
7. Počasni doktorat dr Vladana Đorđevića (Govor promotera g. Đorđa Joannovića i odgovor dr Vladana Đorđevića). Srp Arh Celok Lek 1926; 2:127-35.
8. Srpska kraljevska akademija. Godišnjak XXXV, 1926; 211-3.
9. Srpska kraljevska akademija. Godišnjak XXXIX, 1930; 120.
10. Jovanović-Stojimirović M. Siluete starog Beograda. Knjiga 2; 1971. p. 22-3.
11. Stanojević V. Dr Vladan Đorđević. Spomenica (1872-1972). Beograd; 1972. p. 159-63.
12. Gavrilović V. Vladan Đorđević. 100 najznamenitijih Srba. Beograd-Novi Sad; 1993. p. 285-90.
13. Dragić M. Crveni krst na beloj zastavi. 150 godina od rođenja osnivača Srpskog lekarskog društva i Crvenog krsta Srbije dr Vladana Đorđevića. Srp Arh Celok Lek 1994; 122:21.
14. „Srbin za sva vremena”. Osnivač Srpskog lekarskog društva, tri stranice kucanog teksta. Muzej SLD, fascikla 92, omot 3, 12 stranica kucanog teksta.
15. Dragić M. Dr Vladan Đorđević. Pohvale i napadi na njegov rad. Muzej SLD, fascikla 92, omot 3, 12 stranica kucanog teksta.
16. Pavlović B. Doktor Vladan Đorđević. Dve strane kucanog teksta.
17. Čolović R. Akademik dr Vladan Đorđević. Hronika hirurgije u Srbiji. Beograd: Prosveta; 2002. p. 53-6.
18. Čolović R. Istorija srpske hirurgije do početka Prvog svetskog rata. U: Čolović R. Hronika hirurgije u Srbiji. Beograd: Prosveta; 2002. p. 50-113.
19. Ignjatović M. Istorija vojne hirurgije u Srbiji (do Drugog svetskog rata). U: Čolović R. Hronika hirurgije u Srbiji. Beograd: Prosveta; 2002. p. 143-90.
20. Đorđević V. Ministarstvo narodnog zdravlja. Prilog za istoriju sanitetske reforme u Srbiji 1879-1910. Beograd; 1910.

Радоје Б. ЧОЛОВИЋ

АКАДЕМИК ЈОВАН Д. РИСТИЋ (1912–2001)

Др Јован Ристић је рођен у Београду, од мајке Зоре и оца Димитрија. Име је добио по деди Јовану, који је био баруција из околине Чачка. Рано је остао без оца, а мајка Зора је поживела 96 година. Најстарији по рођењу, има у животу сестру Дару, која живи у Белгији, и брата Миодрага – Белог, који је дугогодишњи директор Института у Винчи. Супруга Нада је у пензији, а радила је као виши научни сарадник у Институту за фармакологију у Београду.

Од раног детињства је испољавао склоност ка лекарском позиву, а судећи према интелекту и мануелној спретности, могао је бити и одличан хирург.

Основну школу је завршио на источном Врачару, матурирао у Трећој мушкој гимназији, а студије медицине завршио 1937. године у Београду. Током студија посебно се бавио проблемима из области физиологије јетре под руководством професора Буријана. Године 1938. дошао је на Клинику за неуропсихијатрију као волонтер, а већ идуће године одлази у Париз на специјализацију код професора Жилијена (*Guillain*). Специјалистички испит је положио 1941. године. При Катедри за неуропсихијатрију бива изабран за доцента 1946. године. У исто звање поново је изабран 1948. године. Године 1951. у Лондону завршава шестомесечни курс из електроенцефалографије, те први уводи метод у клиничку праксу и обучава наследнике у нашој земљи. У звање ванредног професора изабран је 1954. године, а године 1962. у звање редовног професора Медицинског факултета у Београду.

Делатност др Јована Ристића веома је обимна и значајна у многим подручјима педагошког, научног и стручног ангажовања и стваралаштва.

Научни допринос професора Ристића се најпре огледа у радовима посвећеним анализи инфективних обољења централног нервног система са типичном симптоматологијом и прогресијентним током. Годинама је Јован Ристић решавао ову тешку проблематику у најближој сарадњи с академиком и доједном српске медицине и инфектологије Кочом Тодоровићем. Одлика ове инфективне патологије састојала се у томе што је инфекција захватала читав нервак и односила висок проценат оболелих у смрт. Професор Ристић је инсистирао на потреби редовне сарадње са специјализованим патолозима и патохистолозима, предложивши таксономију која је омогућавала брзо сналажење и клиничара, и лекара оп-



ште медицине, и патолога. Богато искуство и радови из ове области с правом му дају епитет најбољег познаваоца и пионира у домаћој ургентне неурологије. На плану едукације лекара професор Ристић је био на челу организације бројних семинара у Српском лекарском друштву и једини члан европског и француског неуролошког друштва.

После смрти професора Вујића 1953. године, професор Јован Ристић постаје носилац развоја и предводник београдске неуролошке и психијатријске школе. Много је тога ова легендарна личност чинила и остваривала за напредак српске медицине, а нарочито неурологије и психијатрије.

Данас су неурологија и психијатрија две засебне дисциплине у области неуронаука, али се у оно доба професор Ристић једнако огледао и у једној и у другој. У јавности су мање познати доприноси у опусу психијатријске активности. Учинићемо кратак осврт на његов рад у тој области.

Професор Ристић је као млад специјалиста неуропсихијатар први у нашој земљи изводио индоклон и кардијазиол шокове. Први је код нас годинама спроводио пиретотерапију вакцином против тифуса и маларије у време када је половина болесника припадала категорији болесника са прогресивном парализом и луетичном инфекцијом централног нервног система. Маестрално је у амбулантним условима изводио субокципиталне пункције ликвора и у лабораторији лично обављао прегледе ликвора. Било је то доба херојског рада у психијатрији када се лечење шизофрених особа спроводило искључиво применом инсулина и тзв. блок-терапије (комбинација инсулина и електрошока). Осим саме технике рада, озбиљан ризик по живот болесника представљале су тзв. накнадне коме, које су се јављале у вечерњим и ноћним часовима. Све такве компликације нису се могле кориговати без личног ангажовања професора Ристића.

Као врстан клиничар, професор Ристић је деценијама био незаобилазан члан свих конзилијума на југословенском нивоу. Небројена су његова ангажовања као еминентног предавача на другим факултетима и јавним трибинама. Све што је написао од трајне је важности за науку, струку и историју српске медицине, неурологије и психијатрије. У „Српском архиву” је дао анализу о резултатима двадесетогодишње примене инсулина код нас и у свету. Прецизно

је описао целокупну класичну психијатријску семиологију у медицинском лексикону. Смисао за есенцијално и концизно приказивање неуролошких и психијатријских ентитета на импресиван начин остаје забележен у неколико издања „Лекарског приручника” Српског лекарског друштва. Рад „Компаративан приказ психијатрије од Ескирола до наших дана” све читаоце задивљује ерудицијом и снагом интелекта коју је показао професор Ристић. Неистражен и неанализиран је и даље инспиративан и оригиналан рад професора Ристића „О шизофренији”, који је објављен у Енграмима 1990. године.

У сваком свом раду професор Ристић је умео да искаже став и мишљење са далекосежним порукама. „Психијатрија”, каже професор Ристић, „та стара вештина, а млада наука, у рукама младих поколења доживеће свој тријумф: могућност спречавања психичких болести, њиховог лечења и опорављања од њих, како би људи живели, радили и одлазили с овог света не због болести, већ због дубоке старости!”. Имао је увек бисера и мудрих предвиђања, што је особина високоумних и учених људи. У фундаменталном и опсежном трактату „О дихотомiji органско–психогено” исказује свој кристално јасан став речима: „Конфронтације између двеју врста психијатара класичних органичара морају бити лишене емоција и утолико дубље усмерене ка суштини процеса у човеку – процеса који нису ни органски, ни психички, него и једно и друго, и то истовремено извирући и уверујући једни у друге”. Из ових разлога многи ставови Јована Ристића узимају се као мото у радовима младих неуропсихијатара. Био је одличан клиничар, али и визионар. Његово дело „Медицина и друштво”, које представља филозофско–поетски трактат о овим међуодносима, написано је надахнуто и из њега се много тога може научити. Ту је овај великан српске медицине успео да пренесе све своје енциклопедијско знање – дидактички и са мером, као што је це-

лог свог радног века умео да својим ученицима преноси знање живом речи. Први уџбеник Катедре за психијатрију Медицинског факултета рецензирао је баш академик Јован Ристић са себи својственом креативном педантношћу, исто онако као што је предано и са брижљивом истанчаном оштроумношћу третирао сваки магистеријум и сваку докторску дисертацију.

Суочен са сваким нашим радом, указивао нам је да морамо имати у виду светске стандарде. „Све оно што саопштавате пред било којим аудиторијумом мора бити тако приказано као да се саопштава у Паризу, Лондону или Бечу...”, где је др Јован Ристић често боравио.

Професор др Јован Ристић изабран је за дописног члана Српске академије наука и уметности 1965, а за редовног члана 1976. године. Био је члан Председништва Савеза лекарских друштава некадашње СФРЈ, председник Подружнице лекара Београда, директор Клинике за неуропсихијатрију и једини члан лекарског конзилијума Јосипа Броза Тита који није био члан партије.

Његовим одласком опраштамо се од строгог оца и учитеља. Професор Ристић био је само наизглед строг патрон. Његова ауторитативна строгост састојала се у томе што је од свих нас тражио да учимо и овладамо знањем. Нама је импоновала његова обавештеност, а читава плејада младих неуропсихијатара ентузијаста сматрала га је „живом енциклопедијом”.

За живота академик Јован Ристић важио је за чврсту, моралну личност велике интелектуалне ерудиције и као један од најблиставих умова који су делали током 20. века у српској медицини. Остаће упамћен као доајен српске неуропсихијатрије.

Проф. др Димитрије П. МИЛОВАНОВИЋ,
неуропсихијатар

* Рукопис је достављен Уредништву 14. 9. 2004. године.

ПРОФ. ДР ЗОРАН РОЛОВИЋ (1929–2004)

Двадесет деветог јула 2004. године изненада је преминуо чувени хематолог, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду, директор Института за хематологију Клиничког центра Србије у пензији и члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва – професор др Зоран Роловић.

Рођен је 22. фебруара 1929. године у Београду, где је завршио основну школу и Другу мушку гимназију. По завршетку Медицинског факултета у Београду (са просечном оценом 9,40) др Зоран Роловић је 1955. године започео лекарску каријеру у Заводу за трансфузију крви. На позив свог учитеља проф. Радивоја Беровића 1959. године прелази у Интерну клинику Б и опредељује се за хематологију. Као лекар био је изузетно привржен болеснику. Покушавао је и успео да проникне у све тајне дијагнозе, до гена и молекула, и од молекула назад ка болеснику и његовом излечењу. Користио је, при том, најсавременија медицинска искуства која је неуморно упијао из светске литературе и личних контаката са највећим светским именима. Поседовао је велико лабораторијско знање, искуство и умеће, што му је помагало да међу првима открије неке врло ретке поремећаје и болести. Вредно је публикувао резултате и тиме оставио траг српске клиничке хематологије у светској медицинској литератури. Његову приврженост болеснику, дијагностичко умеће и терапијску спретност колеге су поштовале, а болесници су га волели и ценили.

Проф. др Зоран Роловић је основао лабораторију за хемостазу и лабораторију за цитогенетику у Интерној клиници Б, а са проф. др Рајком Рувидићем Одељење за хематологију “Др Радивоје Беровић”. Као начелник, а затим као директор Института за хематологију значајно је развио стручну и научну активност Института, унапредио амбулантно-поликлиничку службу и рад у стационарним одељењима. Основао је у то време најсавременију престижну лабораторију за високоспецијализовану хематолошку дијагностику. Изабрао је и обучио велики број лекара, биолога, лабораната и медицинских сестара, на које је био поносан јер су успешно представљали Институт за хематологију.

За асистента на предмету интерна медицина изабран је 1961. године на Медицинском факултету у Београду, где је напредовао до звања редовног професора 1984. године. Као асистент био је изузетно посвећен раду са студентима и са великим ентузијазмом



преносио је своја знања стечена у земљи и иностранству. То је подстакло велики број његових студената да се одреде за интерну медицину, а посебно за хематологију. Као наставник осећао је огромну одговорност за наставу, било да су у питању студентска или постдипломска предавања, која је држао на три континента, покушавајући да што је могуће више заинтересује слушаоце и најсложеније проблеме прикаже на јасан начин. Посебну пажњу и ентузијазам поклањао је менторском раду на изради студентских радова, магистарских и докторских теза. Изузетна креативност и снажан подстицај који је пружао кандидатима уродило је бројним, запаженим радовима, маги-

стеријумима и докторатима, који су касније публиковани у иностраним часописима.

Од 1984. године као продекан за постдипломску наставу на Медицинском факултету у Београду значајно је допринео њеном унапређењу и осавремењивању.

Поседовао је изванредну способност за научноистраживачки рад. Као стипендиста Националног института за здравље Америке, на универзитетима Тафтс и Браун у Бостону од 1964. до 1966. године урадио је значајне експерименталне радове о узроцима настанка тромбоцитопеније, функцији тромбоцита и мегакариоцитопоези у имуним тромбоцитопенијама. Био је поносан на своје учитеље, светски познате научнике Вилијема Демешека и Марија Балдинија, са којима је објавио радове у најпрестижнијим светским часописима, као што су *Blood*, *British Journal of Haematology* и *Transfusion*, као и у две светске монографије (*Platelet kinetics* и *Platelets*).

По повратку у земљу наставио је с експерименталним радом, што је крунисао 1970. године докторском дисертацијом „Механизми хуморалне стимулације тромбоцитопоезе”. Дао је највећи допринос у изучавању мегакариоцитопоезе, тромбоцитопоезе и поремећаја хемостазе. Као Фулбрајтов стипендиста наставио је своја истраживања 1982. године у Центру за контролу болести у Атланти. Међу првима је успоставио технику култивисања мегакариоцитних колонија на агару *in vitro*, коју је применио у својим оригиналним експерименталним радовима на моделу *b/b* пацова. Ти резултати представљају светски допринос у изучавању мегакариоцитопоезе и публиковани су у часописима *Blood* и *Experimental Haematology Journal*.

Посебно интересовање је показао за сагледавање цитогенетских проблема у леукемијама. Значајне резултате из те области објавио је у наведеним престижним часописима.

У свом клиничком и истраживачком раду је показао изузетан таленат за разумевање сложених поремећаја хемостазе и тромбозе, њихово рано дијагностиковање и успешно лечење. Своје велико знање и искуство преточио је у књигу „Хеморагијски синдроми и тромбозе”, уџбенике, монографије и радове. Публиковао је око 200 радова, од којих се више од сто налази на Медлајну (*Medline*), а број цитираних радова у *National Library of Medicine* је већи од 400. Био је главни истраживач у неколико међународних и југословенских студија, као и руководиоца научноистраживачких пројеката.

Проф. др Зоран Роловић је био представник некадашње Југославије у Међународном удружењу хематолога, члан Уредништва *Experimental Haematology Journal*, редовни члан Академије медицинских наука Српског лекарског друштва, председник Секције за хематологију Српског лекарског друштва, почасни председник Удружења за хемостазу и тромбозу Југославије, члан Уредништва часописа „Српски архив за целокупно лекарство” и „Билтена за хематологију”.

Као Београђанин, из грађанске породице, детињство и најтеже године рата провео је у Ђушиној улици, поносан на своје порекло и претке, носиоце двојне Карађорђевог звезде са мачевима и две ратне Легије части, о којима је причао с поштовањем, чувао њихове слике и одличја. Волео је свој град и земљу, будно је пратио шта се дешава и као урођени демократа са пером и живом речи борио се за њено достојанство. Брижљиво је чувао своју породицу, био је поносан на своју супругу проф. др Мирјану Роловић и на њен рад у педијатријској нефрологији. Несебично је волео и дивлио се успесима своје ћерке Сање, која је снажно утирала свој стручно-научни пут у Америци, где је и докторирала.

Свој истраживачки ентузијазам успео је да пренесе на бројне ученике и сараднике који су наставили да изучавају сличне проблеме у клиничкој и експерименталној хематологији. Несебично је помагао својим знањем и искуством, али још више је тражио резултате. Интензивно је подстицао научноистраживачки рад и креативност. Учио је своје сараднике да читају *Blood* од сутра и да публикују радове данас а не сутра. Није био склон да хвали сараднике. Био је врло строг критичар када је у питању струка. Од оних који су пружали више тражио је још више, што није увек било адекватно прихваћено. Међутим, временом је сазрела свест да имају строгог, али изузетног учитеља, великог пријатеља, који је знао родитељски да брине. У једном од својих бројних писама написао је: „Ето, мало по мало, моји ђаци постају професори и доценти и, што је најважније, изврсни лекари. То је за мене највећа радост”.

Професор Зоран Роловић, неуморан научник и ентузијаста блиставог ума, познати доктор и професор широм земље и света, остварио је врхунске резултате у експерименталној и клиничкој медицини. Својим високим стручним доприносом утемељио је и развио српску хематологију и уздигао је на светски ниво. Његови радови представљају пример оригиналних и креативних истраживања у хематологији. Иза себе је оставио читаву плејаду ученика који су, утемељени на његовом знању и искуству, наставили да стреме најбољем у хематологији. Отворио је врата многим да наставе свој рад и истраживања у земљи и свету.

Колектив Института за хематологију, његови ђаци и пријатељи с поносом ће чувати успомену на професора др Зорана Роловића.

Нека му је вечна слава и хвала за све што је урадио.

Проф. др Иво ЕЛЕЗОВИЋ

КОНГРЕС РЕУМАТОЛОГА СРБИЈЕ И ЦРНЕ ГОРЕ С МЕЂУНАРОДНИМ УЧЕШЋЕМ

(НИШКА БАЊА, 30. 9–2. 10. 2004)

Ради размене најновијих научних достигнућа која помажу напредак реуматологије и поштујући традицију дугу пет деценија, ове године се одржао четрнаести по реду Конгрес реуматолога Србије и Црне Горе у Институту Нишка Бања, који је један од најзначајнијих реуматолошких центара у нашој земљи.

Годишњи конгрес реуматолога Србије и Црне Горе с интернационалним учешћем одржан је од 30. септембра до 2. октобра 2004. године. На Конгресу је учествовало више од 300 лекара који се баве разним областима медицине – интерном медицином, физикалном медицином, ортопедијом, педијатријом, имунологијом, општом медицином – а који на било који начин помажу развој реуматологије, као и десет гостију, еминентних реуматолога из иностранства.

Циљ овог највећег и најзначајнијег годишњег састанка лекара који се баве реуматским болестима био је изношење и размена научних достигнућа, стручних новости, знања и искустава у циљу увећања нашег знања из области реуматологије и унапређења здравља наших болесника.

Рад Конгреса одвијао се у виду пленарних предавања, где су о новинама у реуматологији говорили еминентни стручњаци из наше земље, као и стручњаци из иностранства. Садржај Конгреса био је обогаћен и „часовима клиничке праксе“, на којима су се решавали практични проблеми из свакодневног клиничког рада реуматолога. Признати стручњаци, у својству модератора, усмеравали су раз-

мену знања и искуства кроз две теме: „Дијагностика и лечење остеоартрозе периферних зглобова“ и „Место магнетне резонанције у дијагностиковању обољења периферних зглобова“. На овим часовима групе најпризнатијих стручњака за одређене области реуматологије детаљно су изнеле најсавременија практична клиничка знања и ставове, уз размену знања и искустава с учесницима ових часова. Часови клиничке праксе били су део сталног медицинског образовања, које ће у будућности и званично бити обавеза свих лекара. Учесницима ових часова додељени су сертификати, као потврда њиховог присуства и залагања.

Оригинални радови са позитивном рецензијом Научног одбора били су изложени на постерима, а најбољи радови били су усмено представљени на Конгресу. Сва пленарна предавања и предавања из часова клиничке праксе штампана су *in extenso* у часопису *Balneoclimatologia* 2004, док су оригинални радови штампани у истом часопису као саопштења. Стручни део био је подржан и друштвеним програмом, који је подразумевао обилазак манастира, историјских знаменитости овог дела Србије, као и уметнички програм Конгреса, заједничке вечере и дружење у амбијенту богатом природним факторима за лечење, које нуди Нишка Бања.

Проф. др Александра СТАНКОВИЋ,
председник Научног одбора Конгреса

* Рукопис је достављен Уредништву 29. 10. 2004. године.

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 132

SEPTEMBER - OCTOBER 2004

NUMBER 9-10

CONTENTS

ARTICLES

- Mirjana Dujčić, Katarina Misailović, Milena Kovačević,
Dragana Babić
CORRECTION FOR NEAR VISION IN
PSEUDOPHAKIC PATIENTS 293
- Slobodan Dodić
PREVALENCE OF CRANIOMANDIBULAR DYSFUNCTION
SIGNS AND SYMPTOMS IN STUDENTS OF THE SCHOOL
OF STOMATOLOGY IN BELGRADE 301
- Rade Kosanović, Zoran Ivanković, Sandra Stojanović
THE OUTCOME AND PROGNOSIS FOLLOWING
THE SURGICAL INTERVENTION IN PATIENTS
COMPLICATIONS OF COCHLEAR IMPLANT SURGERY 305
- Ilija B. Kuzmanović, Lazar B. Davidović, Dušan M. Kostić, Živan
L. Maksimović, Ilija S. Činara, Slobodan D. Cvetković, Dragan M.
Marković, Miroslav M. Marković, Nevena Krstić, Igor B. Končar
LONG-TERM RESULTS AFTER REPAIR OF
RUPTURED AND NON-RUPTURED ABDOMINAL
AORTIC ANEURYSM 312
- Dragana Karaklajić, Amira Peco-Antić
VOIDING DYSFUNCTION IN CHILDREN
AGED FIVE TO 15 YEARS 317
- Saša Milenković, Milorad Mitković, Mile Radenković,
Miodrag Stanojković, Ivan Micić, Saša Karalejić
OPEN WEDGE OSTEOTOMY AND CALLUS DISTRACTION
BY MEANS OF THE EXTERNAL FIXATOR IN DISTAL
FEMUR AND PROXIMAL TIBIA IN KNEE ARTHROSIS
WITH VALGUS AND VARUS DEFORMITY 322
- CASE REPORTS**
- Lazar B. Davidović, Radomir B. Sindjelić, Mirjana Lj. Stanojević,
Ilija B. Kuzmanović, Momčilo U. Čolić, Mirjana D. Perišić,
Siniša U. Pejkić
SUCCESSFUL REVASCLARIZATION OF THE KIDNEY 326

- Radoje Čolović, Darinka Bošković, Nikica Grubor, Nataša Čolović
FLOATING SPLEEN WITH CHRONIC TORSION OF
THE PEDICLE CAUSING SPLENOMEGALY AND SECONDARY
HYSPERSPLENISM 330
- Vera Milenković, Radmila Sparić, Milan Dokić, Spasoje Petković,
Jasmina Atanacković
OVARIAN CANCER AFTER IN VITRO FERTILIZATION 333

REVIEW ARTICLES

- Branko Jakovljević, Katarina Paunović, Goran Belojević,
Vesna Stojanov
MECHANISMS OF PROTECTIVE EFFECTS OF
MODERATE ALCOHOL CONSUMPTION ON
THE CARDIOVASCULAR SYSTEM 339
- Aleksandra Sokić-Milutinović, Vera Todorović,
Tomica Milosavljević
PATHOGENESIS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION –
BACTERIUM AND HOST RELATIONSHIP 344
- Aleksandar Lešić, Marko Bumbaširević, Branislava Savić,
Goran Čobeljić, Dragica Pešut
CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
THE OSTEOARTICULAR TUBERCULOSIS 351
- Amira Peco-Antić
MANAGEMENT OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME
IN CHILDHOOD 359

HISTORICAL PERSPECTIVE

- Rajko Igić
CAN OUTSTANDING RESEARCH BE DONE UNDER
LESS THAN IDEAL CONDITIONS? 363
- Zorica Mitrović, Ljiljana Marković, Maja Nenadović
ST. LUKE AND HIS CULT AS HOLY HEALER
OF THE SERBS 368