



СРПСКИ АРХИВ

ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ЧАСОПИС СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ОСНОВАН 1872. ГОДИНЕ

ГОДИШТЕ 133.

НОВЕМБАР-ДЕЦЕМБАР 2005.

СВЕСКА 11-12

САДРЖАЈ

РАДОВИ

- Милан Б. Јовановић, Јелена В. Перовић, Сања Миленковић
РИГИДНА ТЕЛЕСКОПИЈА И КОНТАКТНА ЕНДОСКОПИЈА
У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ И ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ
РАЈНКЕОВИХ ЕДЕМА – КЛИНИЧКА И ХИСТОЛОШКА
ВРЕДНОСТ..... 469
- Милица Јовановић-Медојевић, Славољуб Живковић
ЛОКАЛИЗАЦИЈА ГЛАВНИХ И ПОМОЋНИХ ОТВОРА
НА МЕЗИЈАЛНОМ И ДИСТАЛНОМ КОРЕНУ ПРВИХ
ДОЊИХ МОЛАРА..... 476
- Биљана Вулетић, Слободан Обрадовић, Елизабета Ристановић,
Гордана Костић, Петар Радловић
МОЛЕКУЛАРНА ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РОТАВИРУСА
КОД ДЕЦЕ ПРЕДШКОЛСКОГ УЗРАСТА..... 482
- Данијела Замаклар-Трифунковић, Петар М. Сеферовић,
Мирјана Живковић, Вера Јелић, Горан Вукомановић,
Милан Петровић, Наташа Милић, Арсен Д. Ристић,
Дејан Симеуновић
УТИЦАЈ ТЕЖИНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА
НА ВАРИЈАБИЛНОСТ ФРЕКВЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА..... 484
- Љиљана Шошкић, Биљана Миличић, Бранко Милаковић,
Лазар Давидовић, Ивана Вранић, Тијана Симић, Наташа
Ковачевић-Костић, Милош Велиновић, Радомир Синђелић
УТИЦАЈ ХИПЕРТОНО-ХИПЕРОНКОТСКОГ РАСТВОРА
НА КАРДИОВАСКУЛАРНУ ФУНКЦИЈУ ТОКОМ
ОПЕРАЦИЈА НА АБДОМЕНСКОЈ АОРТИ У
ПЕРИОПЕРАЦИОНОМ ПЕРИОДУ..... 492
- Наташа Јовановић, Мирјана Лаушевић, Видосава Нешић,
Биљана Стојимировић
АДЕКВАТНОСТ ПЕРИТОНЕУМСКЕ ДИЈАЛИЗЕ..... 498
- Борис Р. Јојић, Љубица М. Лепосавић
АУТОГЕНИ ТРЕНИНГ У ЛЕЧЕЊУ ПОРЕМЕЋАЈА
ПРИЛАГОЂАВАЊА КОД ОДРАСЛИХ ОСОБА..... 505

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Владимир Радак, Наташа
Чоловић, Миодраг Јовановић, Мирјана Стојковић

НЕКРОЗА ДУОДЕНУМА У АКУТНОМ
НЕКРОТИЗИРАЈУЋЕМ ПАНКРЕАТИТИСУ ЛЕЧЕНА
ТОТАЛНОМ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЕКТОМИЈОМ:
ПРИКАЗ ДВА БОЛЕСНИКА..... 510

Тамара Алемпијевић, Срђан Ђурановић, Андрија Богдановић,
Нада Ковачевић
ТРОВАЊЕ ОЛОВОМ КАО РЕДАК УЗРОК БОЛА
У ТРБУХУ..... 514

Слободан Николић, Татјана Атанасијевић, Зорица Нешић,
Анђелка Спасић
САМОУБИСТВО ИНТРАВЕНСКИМ УБРИЗГАВАЊЕМ
РОКУРОНИЈУМ-БРОМИДА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА..... 518

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Драгана Цветковић, Добросав Цветковић
НАСЛЕДНЕ АНОМАЛИЈЕ КОЛОРНОГ ВИДА:
ОД ДАЛТОНА ДО МОЛЕКУЛАРНЕ ГЕНЕТИКЕ..... 521

Емилија Дубљанин-Распоповић, Марко Кадија,
Драгана Матановић
ОСНОВИ АГРЕСИВНЕ РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ ПОСЛЕ
ЛИГАМЕНТОПЛАСТИКЕ ПРЕДЊЕ УКРШТЕНЕ ВЕЗЕ 528

Сања Миленковић, Горан Белојевић, Радојка Коцијанчић
ЕТИОЛОШКИ ЧИНИОЦИ ЛЕВОРУКОСТИ..... 532

ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

Радоје Чоловић
ЈУБИЛЕЈ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ:
ОСНИВАЊЕ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА..... 535

ЕДУКАЦИОНИ ЧЛАНАК

Александра Бајић-Милосављевић, Соња Орозовић
МЕДИЦИНСКО ВЕШТАЧЕЊЕ..... 543

СЕЋАЊЕ

ПРИМ. ДР ПРЕДРАГ Ј. КЛИСИЋ (1921–1995)..... 554

ИЗВЕШТАЈ

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ АКАДЕМИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ЗА 2005. ГОДИНУ..... 555

SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE • JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

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

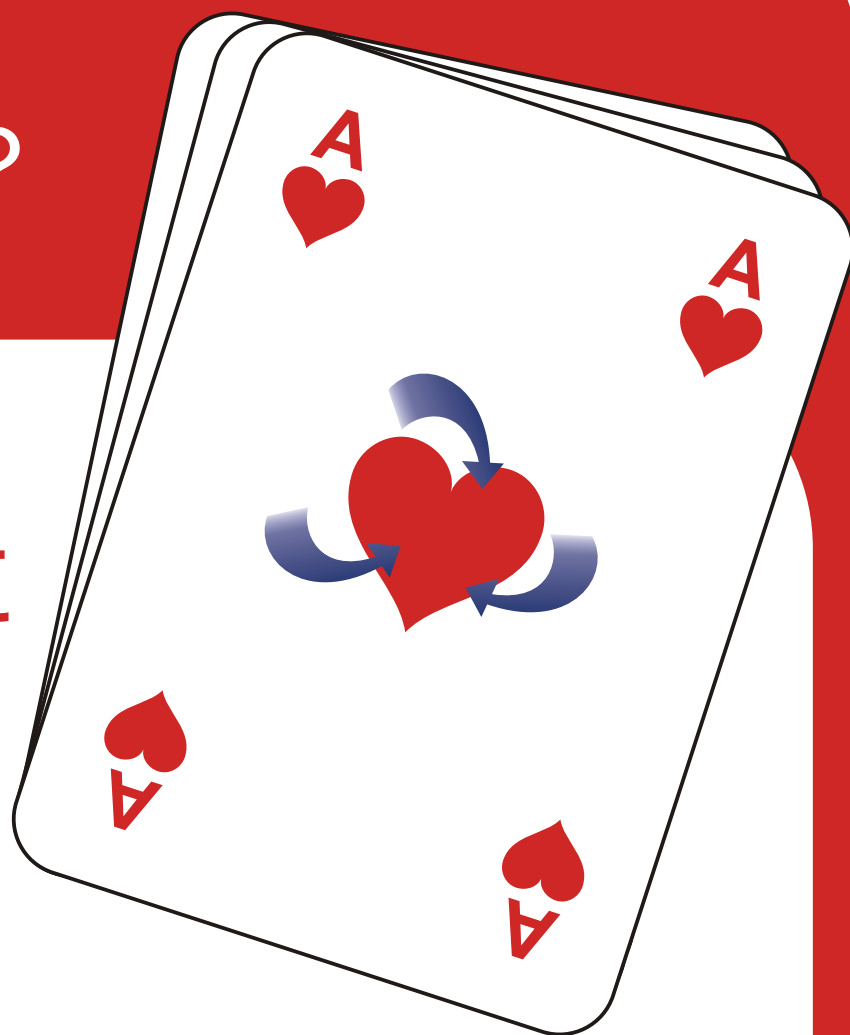
Ostali ste
bez aduta?

Vaš adut

Štiti srce,

štedi želudac !

Cardiopirin[®]



СРПСКИ АРХИВ
ЗА
ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО

ИЗДАЈЕ
СРПСКО ЛЕКАРСКО ДРУШТВО
У БЕОГРАДУ.

УРЕЂУЈЕ
САДАЊИ СЕКРЕТАР СРП. ЛЕК. ДРУШТВА,
Проф. Др. ВЛАДАН ЂОРЂЕВИЋ.

КЊИГА ПРВА.

У БЕОГРАДУ,
У ДРЖАВНОЈ ШТАМПАРИЈИ
1874.



Факсимил текста на српском и
латинском језику на првој страници
прве свеске часописа, објављене 1874. године
(две године после оснивања часописа).

ARCHIVUM SERBICUM
PRO UNIVERSA SCIENTIA ET ARTE
MEDICA RECIPIENDA

editum
A SOCIETATE MEDICORUM SERBICORUM
BELGRADENSI

curante
eiusdem societatis sodali secretario
Professore Dre VLADANO GJORGJEVIĆ.

LIBER PRIMUS.

BELGRADI,
in typographia principatus Serbici
1874.

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Главни и одговорни уредник
Мирјана Лапчевић



Помоћници главног и одговорног уредника
Славица Жижић-Борјановић
Небојша Лалић
Арсен Ристић

Чланови Уређивачког одбора

Бела Балнт	Зоран Мармут
Зоран Вукашиновић	Срђан Миловановић
Бранислав Голднер	Косовка Обрадовић-Ђуричић
Слободан Голубовић	Милорад Павловић
Синиша Градинац	Владимир Пауновић
Нада Димковић	Мирослава Первулов
Славољуб Живковић	Милица Простран
Тихомир Илић	Ђорђе Радак
Татјана Илле	Недељко Радловић
Љиљана Јаношевић	Миодраг Чолић
Мирјана Јаребински	Милица Чоловић
Крста Јовановић	Радоје Чоловић
Зоран Крстић	

Интернационални уређивачки одбор
International Editorial Board

Achilles Anagnostopoulos, Greece
Athanassios Athanassiou, Greece
Nagy Habib, UK
Rajko Igić, USA
Berhard Maisch, Germany
Veselin Mitrović, Germany
Andreas Nidecker, Switzerland
Igor Švab, Slovenia
Peter H. Wiernik, USA

Лектор за српски језик
Исидора Илић

Лектор за енглески језик
Дејан Константиновић



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

Председник
проф. др Војкан Станић

Председник Издавачког савета
проф. др Милош Павловић

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

Адреса електронске поште (E-mail)
srparhiv@eunet.yu; srparhiv@bvcom.net

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

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

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

Штампа
Панграф, Станка Пауновића 49, 11000 Београд

УПУТСТВО АУТОРИМА ЗА ПРИПРЕМАЊЕ РАДА

СРПСКИ АРХИВ ЗА ЦЕЛОКУПНО ЛЕКАРСТВО је часопис Српског лекарског друштва основан 1872. године, у којем се објављују радови чланова Српског лекарског друштва, претплатаника часописа и чланова других друштава медицинских и сродних струка. Часопис објављује: оригиналне радове, саопштења, приказе болесника, прегледе из литературе, радове из историје медицине, радове за праксу, водиче клиничке праксе, извештаје с конгреса и стручних састанака, стручне вести, приказе књига и дописе за рубрике Сећање, In memoriam и Pro memoria, као и коментаре и писма Уредништву у вези с објављеним радовима.

Приспели рукопис Уређивачки одбор шаље рецензентима ради стручне процене. Уколико рецензенти предложе измене или допуне, копија рецензије се доставља аутору с молбом да унесе тражене измене у текст рада или да аргументовано образложи своје неслагање с примедбама рецензента. Коначну одлуку о прихватању рада за штампу доноси главни и одговорни уредник.

За објављене радове се не исплаћује хонорар, а ауторска права се преносе на издавача. Рукописи и прилози се не враћају. За репродукцију или поновно објављивање неког сегмента рада публикованог у Српском архиву неопходна је сагласност издавача.

Часопис се штампа на српском језику, ћирилицом, са кратким садржајем преведеним на енглески језик. Радови страних аутора се штампају на енглеском језику са кратким садржајем на српском и енглеском језику.

ОПШТА УПУТСТВА

Текст рада куцати у програму за обраду текста Word, латиницом, са двоstrukим проредом, искључиво фонтом Times New Roman и величином слова 12 тачака (12 pt). Све маргине подесити на 25 mm, величину стране на А4, а текст куцати са левим поравнањем и увлачењем сваког пасуса за 10 mm, без дељења речи (хифенације). Избегавати употребу табулатора и узастопних празних карактера (спејсова) ради поравнања текста, већ за то користити алатке за контролу поравнања на лењиру и Toolbars. После сваког знака интерпункције ставити само један празан карактер. Ако се у тексту користе специјални знаци (симболи), користити фонт Symbol.

С обзиром на то да се рад куца латиницом, а чланак у часопису штампа ћирилицом, важно је да се у једном примерку рада који се предаје за штампу црвеном оловком подвуку речи (фразе, називи, скраћенице итд.) које ће остати у латиници (нпр. јединице мере, називи лекова, хемијске формуле, скраћенице које потичу од страних израза и слично).

Рукопис рада доставити одштампан једнострано на белој хартији формата А4 у три примерка. Странице нумерисати редом у оквиру доње маргине, 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.

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

- наслов рада без скраћеница;
- пуна имена и презимена аутора (без титула) индексирана бројевима;
- званичан назив установа у којима аутори раде и место, и то редоследом који одговара индексираним бројевима аутора;
- уколико је рад претходно саопштен на неком стручном састанку, навести званичан назив састанка, место и време одржавања;
- на дну странице навести име и презиме, контакт-адресу, број телефона, факса и e-mail адресу једног од аутора ради кореспонденције.

Ауторство. Све особе које су наведене као аутори рада треба да се квалификују за ауторство. Сваки аутор треба да је учествовао довољно у раду на рукопису како би могао да преузме одговорност за целокупан текст и резултате изнесене у раду. Ауторство се заснива само на:

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

Аутори треба да приложе опис доприноса у рукопису за сваког коаутора појединачно. Финансирање, сакупљање података или генерално надгледање истраживачке групе сами по себи не могу оправдати ауторство. Сви други који су допринели изради рада, а који нису аутори рукописа, требало би да буду наведени у захвалници с описом њиховог рада, наравно, уз писани пристанак.

Кратак садржај. Уз оригинални рад, саопштење, приказ болесника, преглед из литературе, рад из историје медицине и рад за праксу, на посебној страници треба приложити кратак садржај рада обима 200-300 речи. За оригинале радове кратког садржаја треба да има следећу структуру: увод, циљ рада, метод рада, резултати и закључак. Сваки од наведених сегмената писати као посебан пасус, који почиње болдованом речју „Увод”, „Циљ рада”, „Метод рада”, „Резултати” и „Закључак”. Навести најважније резултате (нумеричке вредности) статистичке анализе и ниво значајности.

Кључне речи. Испод кратког садржаја навести кључне речи (од три до шест). У избору кључних речи користити Medical Subject Headings – MeSH (<http://gateway.nlm.nih.gov>).

Превод на енглески језик. На посебној страници откуцати наслов рада на енглеском језику, пуна имена и презимена аутора, називе установа на енглеском језику и место.

На следећој страници приложити кратак садржај на енглеском језику (Abstract) са кључним речима (Key words), и то за радове у којима је обавезан кратак садржај на српском језику, који треба да има 200-300 речи. Апстракт на енглеском треба да има исту структуру као и кратак садржај на српском.

Превести називе табела, графикана, слика, схема, целокупни српски текст у њима и легенду.

Структура рада. Сви поднаслови се пишу великим словима и болдовано.

Оригинални рад треба да има следеће поднасловe: увод, циљ рада, метод рада, резултати, дискусија, закључак, литература.

Приказ болесника чине: увод, приказ болесника, дискусија, литература. Не треба користити имена болесника, иницијале или бројеве историја болести, нарочито у илустрацијама.

Преглед из литературе чине: увод, одговарајући поднаслови, закључак, литература. Прегледне радове из литературе могу објављивати само аутори који наведу најмање пет аутоцитата (референце у којима су или аутори или коаутори рада).

Текст рукописа. Користити кратке и јасне реченице. Превод појмова из стране литературе треба да буде у духу српског језика. Све стране речи или синтагме за које постоји одговарајуће име у нашем језику заменити тим називом.

За називе лекова користити искључиво генеричка имена. Уређаји (апарати) се означавају трговачким називима, а име и место произвођача треба навести у облику заградама. Уколико се у тексту користе ознаке које су спој слова и бројева, прецизно написати број који се јавља као експонент или као индекс (нпр. ⁹⁹Tc, IL-6, O₂, B₁₂, CD8).

Скраћенице. Користити само када је неопходно, и то за веома дугачке називе хемијских једињења, односно називе који су као скраћенице већ препознатљиви (стандардне скраћенице, као нпр. ДНК). За сваку скраћеницу пун термин треба навести при првом навођењу у тексту, сем ако није стандардна јединица мере. Не користити скраћенице у наслову. Избегавати коришћење скраћеница у кратком садржају, али ако су неопходне, сваку скраћеницу поново објаснити при првом навођењу у тексту.

Децимални бројеви. У тексту рада децималне бројеве писати са зарезом, а у табелама, на графиконима и другим прилозима, будући да се у њима наводи и превод на енглеском језику, децималне бројеве писати са тачком (нпр. у тексту ће бити 12,5±3,8, а у табели 12.5±3.8). Кад год је могуће број заокружити на једну децималу.

Јединице мере. Дужину, висину, тежину и запремину (волумен) изражавати у метричким јединицама (метар – m, килограм – kg, литар – l) или њиховим деловима. Температуру изражавати у степенима Целзијуса (°C), количину супстанце у молима (mol), а притисак крви у милиметрима живиног стуба (mm Hg). Све резултате хематолошких, клиничких и биохемијских мерења наводити у метричком систему према Интернационалном систему јединица (SI).

Обим рукописа. Целокупни рукопис рада – који чине насловна страна, кратак садржај, текст рада, списак литературе, сви прилози, односно потписи за њих и легенда (табеле, фотографије, графикони, схеме, цртежи), насловна страна и кратак садржај на енглеском језику – мора износити за оригинални рад, саопштење, преглед из литературе и водич клиничке праксе до 5.000 речи, за приказ болесника до 2.000 речи, за рад из историје медицине до 3.000 речи, за рад за праксу до 1.500 речи; радови за остале рубрике морају имати до 1.000 речи.

Провера броја речи у документу може се извршити у програму Word кроз подмени Tools–Word Count или File–Properties–Statistics.

Табеле. Табеле се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику. Табеле радити искључиво у програму Word, кроз мени Table–Insert–Table, уз дефинисање тачног броја колона и редова који ће чинити мрежу табеле. Десним кликом на мишу – помоћу опција Merge Cells и Split Cells – спајати, односно делити ћелије. У једну табелу, у оквиру исте ћелије, унети и текст на српском и текст на енглеском језику – никако не правити две табеле са два језика! Користити фонт Times New Roman, величина слова 12 pt, са једноструким проредом и без увлачења текста.

Коришћене скраћенице у табели треба објаснити у легенди испод табеле на српском и енглеском језику.

Сваку табелу одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка табеле за рад који се предаје).

Фотографије. Фотографије се означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику. За сваку фотографију доставити три примерка или три сета у одвојеним ковертама. Примају се искључиво оригиналне фотографије (црно-беле или у боји), на сјајном (глатком, а не мат) папиру, по могућству формата 9×13 cm или 10×15 cm.

На полеђини сваке фотографије ставити налепницу. На њој написати редни број фотографије и стрелицом означити горњи део слике. Водити рачуна да се фотографије не оштете на било који начин.

Фотографије снимљене дигиталним фотоапаратом доставити на CD и одштампане на папиру, водећи рачуна о квалитету (оштрини) и величини дигиталног записа. Пожељно је да резолуција буде најмање 150 dpi, формат фотографије 10×15 cm, а формат записа *.JPG.

Уколико аутори нису у могућности да доставе оригиналне фотографије, треба их скенирати као Grayscale са резолуцијом 300 dpi, у оригиналној величини и снимити на CD.

Фотографије се могу објавити у боји, али додатне трошкове штампе сноси аутор.

Графикони. Графикони треба да буду урађени и достављени у програму Excel, да би се виделе пратеће вредности распоређене по ћелијама. Исте графиконе линковати и у Word-ов документ, где се графикони означавају арапским бројевима по редоследу навођења у тексту, са називом на српском и енглеском језику. Сви подаци на графикону куцају се у фонту Times New Roman, на српском и енглеском језику.

Коришћене скраћенице на графикону треба објаснити у легенди испод графикона на српском и енглеском језику.

Сваки графикон одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Схеме (цртежи). Схеме радити у програму Corel Draw или Adobe Illustrator (програми за рад са векторима, кривама). Сви подаци на схеми куцају се у фонту Times New Roman, на српском и енглеском језику, величина слова 10 pt.

Коришћене скраћенице на схеми треба објаснити у легенди испод схеме на српском и енглеском језику.

Сваку схему одштампати на посебном листу папира и доставити по један примерак уз сваку копију рада (укупно три примерка за рад који се предаје).

Захвалница. Навести све оне који су допринели стварању рада а не испуњавају мерила за ауторство, као што су особе које обезбеђују техничку помоћ, помоћ у писању рада или руководе одељењем које обезбеђује општу подршку. Финансијска и материјална помоћ, у облику спонзорства, стипендија, поклона, опреме, лекова и друго, треба такође да буде наведена.

Литература. Референце нумерисати редним арапским бројевима према редоследу навођења у тексту. Број референци не би требало да буде већи од 30, осим у прегледу из литературе, у којем је дозвољено да их буде до 50, док за водиче клиничке праксе број референци није ограничен. Број цитираних оригиналних радова мора бити најмање 80% од укупног броја референци, односно број цитираних књига, поглавља у књигама и прегледних чланака мањи од 20%.

Избегавати коришћење апстрактног као референце, а апстрактне старије од две године не цитирати. Референце чланака који су прихваћени за штампу треба означити као „у штампи” (in press) и приложити доказ о прихватању рада.

Референце се цитирају према тзв. ванкуверским правилима (Ванкуверски стил), која су заснована на форматима која користе National Library of Medicine и Index Medicus. Наслове часописа скраћивати такође према начину који користи Index Medicus (не стављати тачке после скраћеница!). За радове који имају до шест аутора навести све ауторе. За радове који имају више од шест аутора навести прва три и et al. Странице се цитирају тако што се наведе почетна страница, а крајња без цифре или цифара које се понављају (нпр. од 152. до 157. странице наводи се: 152-7).

Приликом навођења литературе треба се придржавати поменутог стандарда, јер је то врло битан фактор за индексирање приликом класификације научних часописа. Правилним навођењем литературе Српски архив би добио на квалитету и боље би се котирао на листи светских научних часописа.

Примери:

1. Чланак у часопису:

Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. Executive summary. Eur Heart J 2004; 25(7):587-610.

2. Поглавље у књизи:

Maisch B, Ristic AD, Funck R, et al. Dilated cardiomyopathies and congestive heart failure. In: Singal PK, Dixon IMC, Kirshenbaum LA, Dhalla NS, editors. Cardiac Remodeling and Failure. Boston-Dordrecht-London: Kluwer Academic Publishers; 2003. p.35-65.

3. Књига:

Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B, editors, Maksimovic R, Ristic AD, assoc. editors. Pericardiology: Contemporary Answers to Continuing Challenges. Beograd: Nauka; 2000.

За начин навођења осталих варијетета чланака, књига, монографија, других врста објављеног и необјављеног материјала и електронског материјала погледати посебно издање Српског архива из 2002. године под називом „Једнообразни захтеви за рукописе који се подносе биомедицинским часописима”, Срп Арх Целок Лек 2002; 130(7-8):293-300.

Пропратно писмо. Уз рукопис обавезно приложити писмо које су потписали сви аутори, а које треба да садржи:

- изјаву да рад претходно није публикован и да није истовремено поднет за објављивање у неком другом часопису, и
- изјаву да су рукопис прочитали и одобрили сви аутори који испуњавају мерила ауторства.

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

Чланарина и претплата. Да би рад био објављен у часопису Српски архив за целокупно лекарство, сви аутори морају бити чланови Српског лекарског друштва и претплатници на часопис. Уз рукопис рада треба доставити копије уплатница за чланарину и претплату за годину у којој се рад предаје као доказ о уплатама.

Додатне информације о чланарини и претплати могу се добити на бројеве телефона 011/3246-829 и 011/3234-450.

Слање рукописа. Рукопис рада и сви прилози уз рад достављају се у три примерка, заједно са дискетом или диском (CD) на које је снимљен идентичан текст који је и на папиру. Рад се шаље препорученом поштом на адресу: Српско лекарско друштво, Уредништво часописа Српски архив, ул. Џорџа Вашингтона 19, 11000 Београд.

У току је израда интернет презентације часописа која ће омогућити електронско слање рукописа и свих прилога.

Напомена. Рад који не испуњава услове овог упутства не може бити упућен на рецензију и биће враћен ауторима да га допуне и исправе. Придржавањем упутства за писање рада за Српски архив знатно ће се скратити време целокупног процеса до објављивања рада у часопису, што ће позитивно утицати на квалитет и редовност излажења часописа.

САДРЖАЈ

РАДОВИ

Милан Б. Јовановић, Јелена В. Перовић, Сања Миленковић РИГИДНА ТЕЛЕСКОПИЈА И КОНТАКТНА ЕНДОСКОПИЈА У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ И ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ РАЈНКЕОВИХ ЕДЕМА – КЛИНИЧКА И ХИСТОЛОШКА ВРЕДНОСТ.....	469
Милица Јовановић-Медојевић, Славољуб Живковић ЛОКАЛИЗАЦИЈА ГЛАВНИХ И ПОМОЋНИХ ОТВОРА НА МЕЗИЈАЛНОМ И ДИСТАЛНОМ КОРЕНУ ПРВИХ ДОЊИХ МОЛАРА.....	476
Биљана Вулетић, Слободан Обрадовић, Елизабета Ристановић, Гордана Костић, Петар Радловић МОЛЕКУЛАРНА ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РОТАВИРУСА КОД ДЕЦЕ ПРЕДШКОЛСКОГ УЗРАСТА.....	482
Данијела Замаклар-Трифунковић, Петар М. Сеферовић, Мирјана Живковић, Вера Јелић, Горан Вукомановић, Милан Петровић, Наташа Милић, Арсен Д. Ристић, Дејан Симеуновић УТИЦАЈ ТЕЖИНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА НА ВАРИЈАБИЛНОСТ ФРЕКВЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА.....	484
Љиљана Шошкић, Биљана Миличић, Бранко Милаковић, Лазар Давидовић, Ивана Вранић, Тијана Симић, Наташа Ковачевић-Костић, Милош Велиновић, Радомир Синђелић УТИЦАЈ ХИПЕРТОНО-ХИПЕРОНКОТСКОГ РАСТВОРА НА КАРДИОВАСКУЛАРНУ ФУНКЦИЈУ ТОКОМ ОПЕРАЦИЈА НА АБДОМЕНСКОЈ АОРТИ У ПЕРИОПЕРАЦИОНОМ ПЕРИОДУ.....	492
Наташа Јовановић, Мирјана Лаушевић, Видосава Нешић, Биљана Стојимировић АДЕКВАТНОСТ ПЕРИТОНЕУМСКЕ ДИЈАЛИЗЕ.....	498
Борис Р. Јојић, Љубица М. Лепосавић АУТОГЕНИ ТРЕНИНГ У ЛЕЧЕЊУ ПОРЕМЕЋАЈА ПРИЛАГОЂАВАЊА КОД ОДРАСЛИХ ОСОБА.....	505

ПРИКАЗИ БОЛЕСНИКА

Радоје Чоловић, Никица Грубор, Владимир Радак, Наташа Чоловић, Миодраг Јовановић, Мирјана Стојковић НЕКРОЗА ДУОДЕНУМА У АКУТНОМ НЕКРОТИЗИРАЈУЋЕМ ПАНКРЕАТИТИСУ ЛЕЧЕНА ТОТАЛНОМ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЕКТОМИЈОМ – ПРИКАЗ ДВА БОЛЕСНИКА.....	510
Тамара Алемпијевић, Срђан Ђурановић, Андрија Богдановић, Нада Ковачевић ТРОВАЊЕ ОЛОВОМ КАО РЕДАК УЗРОК БОЛА У ТРБУХУ.....	514
Слободан Николић, Татјана Атанасијевић, Зорица Нешић, Анђелка Спасић САМОУБИСТВО ИНТРАВЕНСКИМ УБРИЗГАВАЊЕМ РОКУРОНИЈУМ-БРОМИДА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА.....	518

ПРЕГЛЕДИ ИЗ ЛИТЕРАТУРЕ

Драгана Цветковић, Добросав Цветковић НАСЛЕДНЕ АНОМАЛИЈЕ КОЛОРНОГ ВИДА – ОД ДАЛТОНА ДО МОЛЕКУЛАРНЕ ГЕНЕТИКЕ.....	521
Емилија Дубљанин-Распоповић, Марко Кадија, Драгана Матановић ОСНОВИ АГРЕСИВНЕ РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ ПОСЛЕ ЛИГАМЕНТОПЛАСТИКЕ ПРЕДЊЕ УКРШТЕНЕ ВЕЗЕ.....	528
Сања Миленковић, Горан Белојевић, Радојка Коцијанчић ЕТИОЛОШКИ ЧИНИОЦИ ЛЕВОРУКОСТИ.....	532

ИЗ ИСТОРИЈЕ МЕДИЦИНЕ

Радоје Чоловић ЈУБИЛЕЈ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ – ОСНИВАЊЕ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА.....	535
--	-----

ЕДУКАЦИОНИ ЧЛАНАК

Александра Бајић-Милосављевић, Соња Орозовић МЕДИЦИНСКО ВЕШТАЧЕЊЕ.....	543
---	-----

СЕЋАЊЕ

ПРИМ. ДР ПРЕДРАГ Ј. КЛИСИЋ (1921–1995).....	554
---	-----

ИЗВЕШТАЈ

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ АКАДЕМИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ЗА 2005. ГОДИНУ.....	555
--	-----

CONTENTS

ARTICLES

- Milan B. Jovanović, Jelena V. Perović, Sanja Milenković
RIGID TELESCOPY AND CONTACT ENDOSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND SURGERY OF
REINKE'S OEDEMA – CLINICAL AND HISTOLOGICAL ASSESSMENT 475
- Milica Jovanović-Medojević, Slavoljub Živković
LOCALISATION OF MAIN AND ANCILLARY FORAMINA WITHIN THE MESIAL AND DISTAL ROOTS
OF THE FIRST LOWER MOLARS. 481
- Biljana Vuletić, Slobodan Obradović, Elizabeta Ristanović, Gordana Kostić, Petar Radlović
MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF ROTAVIRUSES IN PRESCHOOL CHILDREN 483
- Danijela Zamaklar-Trifunović, Petar M. Seferović, Mirjana Živković, Vera Jelić, Goran Vukomanović, Milan Petrović,
Nataša Milić, Arsen D. Ristić, Dejan Simeunović
INFLUENCE OF HEART FAILURE SEVERITY ON HEART RATE VARIABILITY 491
- Ljiljana Šoškić, Biljana Miličić, Branko Milaković, Lazar Davidović, Ivana Vranić, Tijana Simić,
Nataša Kovačević-Kostić, Miloš Velinović, Radomir Sindelić
EFFECT OF INFUSION OF HYPERTONIC-HYPERONCOTIC SOLUTION ON CARDIOVASCULAR FUNCTION
IN SURGERY OF THE ABDOMINAL AORTA DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD 497
- Nataša Jovanović, Mirjana Laušević, Vidosava Nešić, Biljana Stojimirović
EFFECTIVENESS OF PERITONAEAL DIALYSIS 504
- Boris R. Jojić, Ljubica M. Leposavić
AUTOGENIC TRAINING AS A THERAPY FOR ADJUSTMENT DISORDER IN ADULTS 509

CASE REPORTS

- Radoje Čolović, Nikica Grubor, Vladimir Radak, Nataša Čolović, Miodrag Jovanović, Mirjana Stojković
NECROSIS OF THE DUODENUM RESULTING FROM ACUTE NECROTISING PANCREATITIS AND TREATED
WITH COMPLETE DUODENOPANCREATECTOMY 513
- Tamara Alempijević, Srđan Đuranović, Andrija Bogdanović, Nada Kovačević
ACUTE LEAD INTOXICATION – A RARE CAUSE OF ABDOMINAL PAIN 517
- Slobodan Nikolić, Tatjana Atanasijević, Zorica Nešić, Anđelka Spasić
SUICIDE BY INTRAVENOUS INJECTION OF ROCURONIUM-BROMIDE – CASE REPORT 520

REVIEW ARTICLES

- Dragana Cvetković, Dobrosav Cvetković
INHERITED COLOUR VISION DEFICIENCIES – FROM DALTON TO MOLECULAR GENETICS. 527
- Emilija Dubljanin-Raspopović, Marko Kadija, Dragana Matanović
BASIC PRINCIPLES OF AGGRESSIVE REHABILITATION AFTER ANTERIOR CRUCIATE
LIGAMENT RECONSTRUCTION. 531
- Sanja Milenković, Goran Belojević, Radojka Kocijančić
AETIOLOGICAL FACTORS IN LEFT-HANDEDNESS 534

EDUCATIONAL ARTICLE

- Aleksandra Bajić-Milosavljević, Sonja Orozović
PROVIDING EXPERT MEDICAL TESTIMONY 553

РИГИДНА ТЕЛЕСКОПИЈА И КОНТАКТНА ЕНДОСКОПИЈА У ДИЈАГНОСТИКОВАЊУ И ХИРУРШКОМ ЛЕЧЕЊУ РАЈНКЕОВИХ ЕДЕМА – КЛИНИЧКА И ХИСТОЛОШКА ВРЕДНОСТ

Милан Б. ЈОВАНОВИЋ¹, Јелена В. ПЕРОВИЋ¹, Сања МИЛЕНКОВИЋ²

¹Служба за оториноларингологију са максилофацијалном и цервикалном патологијом, Клиничко-болнички центар „Земун“, Београд; ²Служба за клиничку патологију, Клиничко-болнички центар „Земун“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Рајнкеови (*Reinke*) едеми су отоци који се обично налазе дуж мембранозног дела горње површине гласница, а настају услед постепеног накупљања течности у суперфицијалном слоју ламине проприје.

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди вредност примене ригидне телескопије и контактне ендоскопије за дијагностиковање и хируршко лечење Рајнкеових едема.

Метод рада Промене су изучене на исечцима ткива узетим од 40 болесника код којих су дијагностиковани различити стадијуми Рајнкеових едема и код којих је урађена микроларингоскопија. Први пут у нашој ларинголошкој пракси размотрили смо параметре који се сматрају значајним за детаљну евалуацију код овог патолошког стања гласница.

Резултати У налазима контактне ендоскопије у раним стадијумима болести, ћелије и једра нормалног плочастог слојевог епитела задржавају истоветна морфолошка обележја. Промене у епителу помажу да се докажу стадијуми Рајнкеових едема удружени с тежим хроничним запаљењем или кератозом. Код едема који дуже трају уочене су различите промене на крвним судовима гласница, које под ендоскопом имају необични изглед „омче“ или „гранања“, затим су уочени издужени и варијозни крвни судови, као и накупљање еритроцита унутар нетипичних капиlara.

Закључак Обе ендоскопске технике су неинвазивне и врло корисне за прецизно дијагностиковање Рајнкеових едема. Дијагноза се поставља за врло кратак период у реалном времену. Предност ригидног телескопа је у могућности систематског посматрања многих клиничких детаља у великој области обе гласнице, посебно код отежаног увида у ларинкс. Посебан допринос контактне ендоскопије је у детаљном скенирању и мапирању свих ћелијских промена и васкуларизације целокупне слузнице *in vivo* и *in situ*. Овим методом може се урадити динамичко праћење уз непосредне патолошке консултације у операционој сали. Видео-асистирана телескопија не омогућава потпуно квалитетну хируршку ресекцију Рајнкеових едема због незадовољавајуће фиксације и неадекватне стабилности инструмента у току технике рада једном руком.

Кључне речи: Рајнкеови едеми; ригидна телескопија; контактна ендоскопија

УВОД

Рајнкеови (*Reinke*) едеми су добро познате бенигне промене које настају у субепителном простору гласница. Клинички изгледају као отоци који се пружају дуж мембранозног дела, обично на њиховој горњој површини. Настају због постепеног сувишног накупљања течности у суперфицијалном слоју ламине проприје који је познат под именом Рајнкеов простор [1]. Многи нови методи успешно су коришћени за постављање дијагнозе и лечење Рајнкеових едема [2-6]. Увођењем операционог микроскопа при клиничком испитивању добијен је бољи увид у унутрашњу структуру ларинкса и омогућено проучавање области за које се сматра да се врло тешко могу видети [7]. Прву микроларингоскопију у општој анестезији код нас је извео Борко Јовановић 1968. године, о чему су убрзо потом објављени и први радови [8]. Упркос свим предностима, још постоје проблеми у постављању микроскопске дијагнозе, патолошком тумачењу [9], као и у ограниченом лечењу болесника с овим обољењем. Неке области ларинкса могу да представљају велики изазов за приступ конвенционалним и традиционалним методима [10-11]. Ригидна телескопија и контактна ендоскопија, које се изводе у току стандардне микроларингоскопије, пружају добро осветљење и велико увеличање слузнице ларинкса [12-13]. Контактна ендоскопија додатно омогућава директан увид током операције у површне

слојеве епитела, који су претходно обојени метиленским плавим. Контактна ендоскопија корисна је за анализу основних хистолошких и цитолошких особина нормалне слузнице ларинкса [14-17].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се први пут у нашој клиничкој пракси одреде обим и проширеност обољења на слузници гласница код болесника с различитим стадијумима Рајнкеових едема применом метода ригидне телескопије и контактне ендоскопије. Такође, желели смо да прецизно дефинишемо да ли се поменути ендоскопски методи могу успешно применити код Рајнкеових едема. Жеља нам је била и да утврдимо које су то основне особине ћелија и промене на крвним судовима у површним слојевима епитела гласница у овим патолошким стањима. На крају, циљ је био да оценимо могућност примене ригидног телескопа у извођењу хируршке ресекције Рајнкеових едема.

МЕТОД РАДА

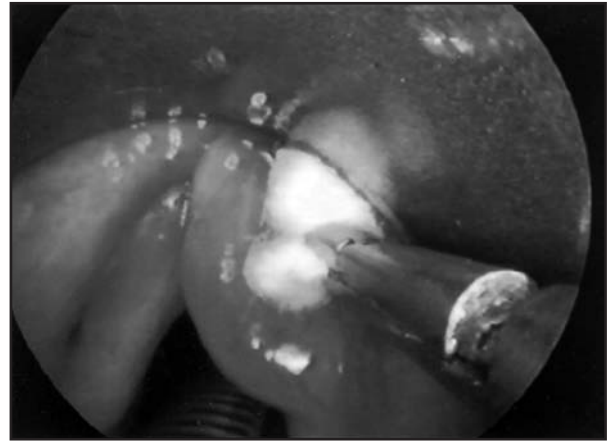
Промене су изучене на исечцима узетим од 40 болесника код којих су дијагностиковани различити стадијуми Рајнкеових едема. Код свих болесника урађена су директна ендоскопска испитивања на хи-

руршком микроскопу или налази микроларингоскопије. Ригидни контактни телескоп (*Karl Storz 8715*), опремљен оптичким системом за скенирање ларинкса из два угла (0° , 30°), био је смештен с леве стране унутар суспензионог ларингоскопа за евалуацију области нормалне и едематозне слузнице гласница. Имајући у виду економски аспект набавке целокупног сета телескопа, углавном је коришћен најпрактичнији угаони телескоп нултог степена. Он омогућава сјајан панорамски увид и велико увећање. На овај начин извођена је видео-асистирана ригидна телескопија ларинкса. Контактни ендоскоп посебно је направљен како би се користио за директан контакт са ткивом слузнице.

Примењивањем метода контактне ендоскопије *in vivo* и *in situ* фокусирали смо слику на мање ($60\times$) и веће ($150\times$) ендоскопско увећање. Затим смо слузницу испирали физиолошким раствором, секрет нежно аспирирали, површину просушили (Слика 1), а једнопроцентно метиленско плаво ($0,5\text{ ml}$) коришћено је за бојење (Слика 2). Овим поступком површни слојеви епитела и њихови детаљи постали су видљиви. Снажан извор ксенонског светла омогућио је јасне слике и бележење видео-приказа на монитору употребом видео-камере која је била причвршћена на контактни ендоскоп. Приказали смо „замрзнуте“ кадрове на екрану забележене у току дијагностичког и хируршког поступка.

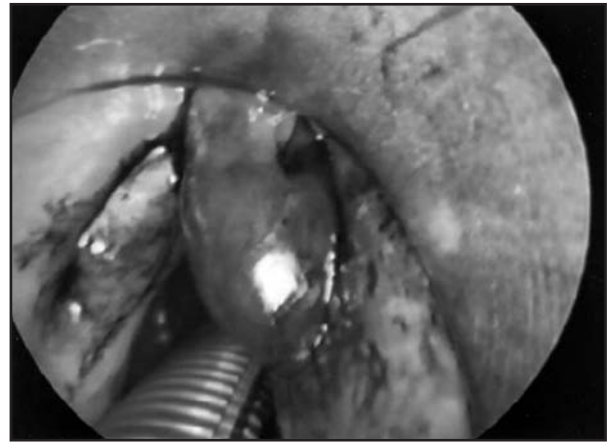
РЕЗУЛТАТИ

Ригидним телескопом прво смо јасно уочили ране клиничке стадијуме Рајнкеових едема као вретенаста избочења која се пружају од предње комисуре до врха вокалног наставка. Претежно су на горњој површини, али није необично да се уочи и одређени степен асиметрије. Едем се увећава, мења боју у жућкасто-сиву, течност се згушњава, поприма миксоидну или вискозну грађу, а епител може да задебља. Ипак, на контактної ендоскопији, у овим раним стадијумима болести, ћелије и једра нормалног плочастог слојевитог епитела задржавају једнака морфолошка обележја: боју, облик и величину. Однос простора који заузимају једро и цитоплазма такође је правилан (Слика 3). У потпуности недостаје нагомилавање ћелија или једара. Типичним налазом сматрамо када су једра епителних ћелија обојена тамноплавом, а цитоплазма светлоплавом бојом. Лаганим померањем контактнoг ендоскопа латерално дуж глотиса према слузници венстрикулног набора уочава се област где плочаст слојевити епител смењује цилијарни, али та прелазна линија није тако оштра (Слика 4). Епителне ћелије задржавају нормалан изглед и распоред и код болесника с хроничним запаљењем ларинкса и Рајнкеовим едемима. Једра су сада већа него код нормалног епитела и заузимају више простора у цитоплазми (Слика 5). У овом стадијуму Рајнкеових едема нисмо налазили нетипичне ћелије. Бојењем једнопроцентним метиленским плавим могли смо да уочимо лонгитудиналне и паралелно оријентисане епителне наборе у површним слојевима гласница (Слика 6). Виши степени Рајнкеових еде-



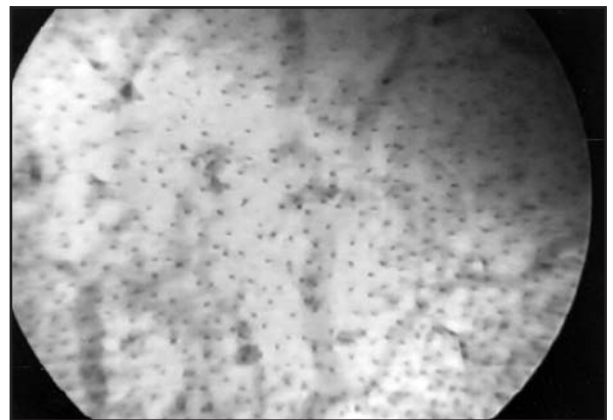
СЛИКА 1. Едематозна слузница гласнице брише се спонгостаном® раствором у физиолошки раствор (ригидна телескопија, оригинално увећање, $\times 150$).

FIGURE 1. Vocal fold oedematous mucosa is wiped with a Spongostan® pad soaked in pH salt solution (rigid telescropy, original magnification, $\times 150$).



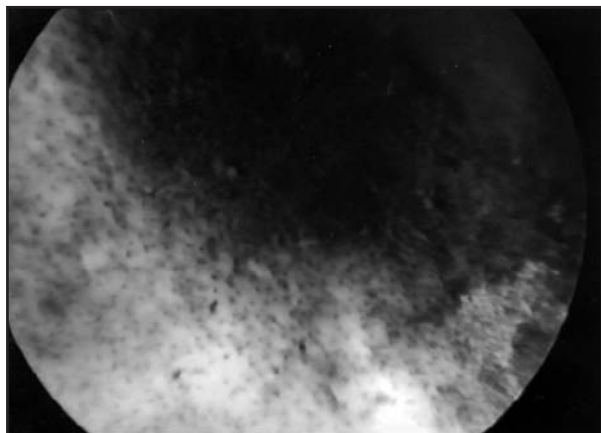
СЛИКА 2. Едематозна слузница Рајнкеових едема обојена једнопроцентним метиленским плавим (ригидна телескопија, оригинално увећање, $\times 150$).

FIGURE 2. Vocal fold Reinke's oedematous mucosa stained with 1% methylene blue (rigid telescropy, original magnification, $\times 150$).



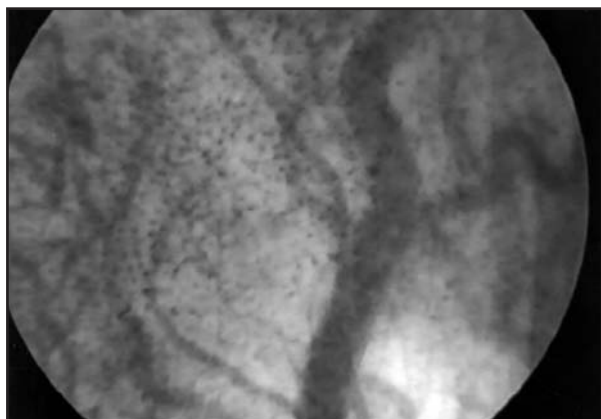
СЛИКА 3. Нормални епител гласнице; једра епителних ћелија су обојена тамноплавом а цитоплазма светлоплавом бојом; једра су нормалних обележја бојења, облика и величине (контактна ендоскопија, оригинално увећање, $\times 150$).

FIGURE 3. Normal vocal cord squamous epithelium; the nuclei of epithelial cells are darkly stained, while the cytoplasm appears light blue; nuclei with regular characteristics of staining, shape, and dimension can be observed (contact endoscopy, original magnification, $\times 150$).



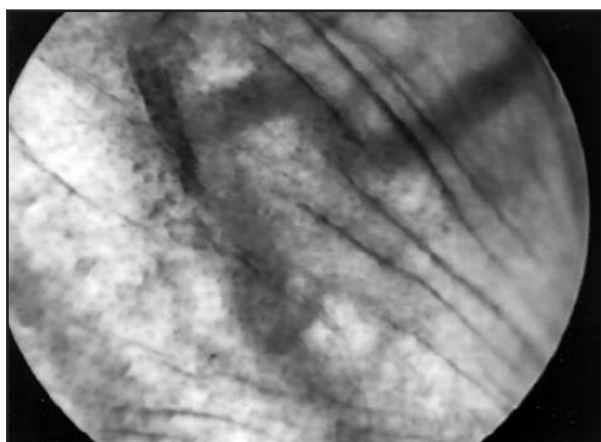
СЛИКА 4. Линија која раздваја плочаст слојевит епител од цилијарног није оштра (контактна ендоскопија, оригинално увећање, $\times 60$).

FIGURE 4. Line separating tiled, layered epithelium from ciliary epithelium is not so sharp (contact endoscopy, original magnification, $\times 60$).



СЛИКА 5. Код удружености Рајнкеових едема и хроничног ларингитиса једра су већа него код нормалног епитела и заузимају већи простор у цитоплазми; не постоје нетипичне ћелије (контактна ендоскопија, оригинално увећање, $\times 60$).

FIGURE 5. In cases of Reinke's oedema associated with chronic laryngitis, nuclei were larger than in normal epithelium and occupied more space within the cytoplasm; there are no atypical cells (contact endoscopy, original magnification, $\times 60$).



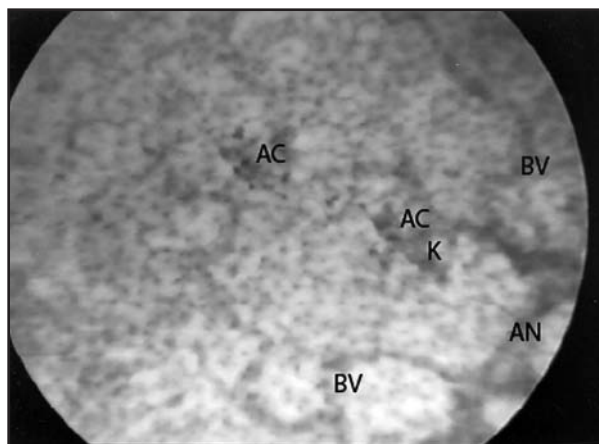
СЛИКА 6. Лонгитудинални паралелни епителни површни набори – патогномонични знаци код Рајнкеових едема (контактна ендоскопија, оригинално увећање, $\times 60$).

FIGURE 6. Longitudinal parallel epithelial surface wrinkles – a pathognomonic sign in cases of Reinke's oedema (contact endoscopy, original magnification, $\times 60$).

ма праћени су знацима кератинизације који се лако доказују контактном ендоскопијом као промене на површини епитела (Слика 7). У овој студији је показано да су субепителни крвни судови проширени и веома танких зидова (Слика 8). Такође, код најтежег степена едема уочили смо различите васкуларне промене и стања на крвним судовима који могу да имају облик „омче” или „грана”, затим издужене крвне судове, васкуларне вариксе и накупљање еритроцита унутар нетипичних капиЛАРА (Слика 9).

ДИСКУСИЈА

С идејом о примени контактне ендоскопије почело се ради побољшања увида у ларинкс, јер су се код



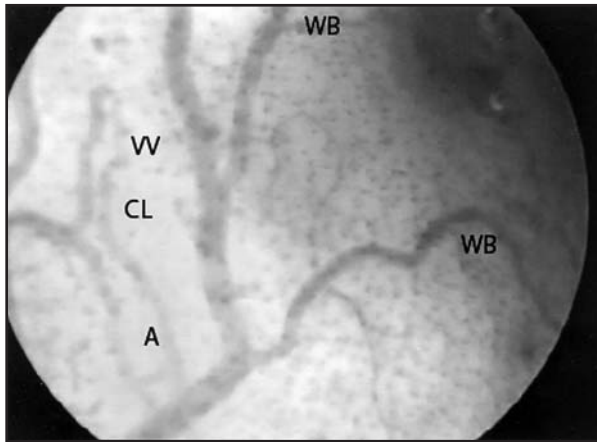
СЛИКА 7. Почетни стадијум кератинизације (K) с изолованим ћелијама без једара; око њих сакупљене сквамозне нетипичне ћелије (AC) с хетерогеном популацијом ћелија и једара, а у позадини крвни судови (BV) различитог пречника, неправилне величине и неправилног облика и распореда; између њих мрежа различитих типова анастомоза (AN) (контактна ендоскопија, оригинално увећање, $\times 60$).

FIGURE 7. Initial stage of keratinisation (K) displaying isolated cells without nuclei; nearby scattered squamous atypical cells (AC) with heterogeneous cell and nuclei populations, and in the background blood vessels (BV) of dissimilar diameter, irregular shape, size, and distribution; between them a network of various types of anastomosis (AN) (contact endoscopy, original magnification, $\times 60$).



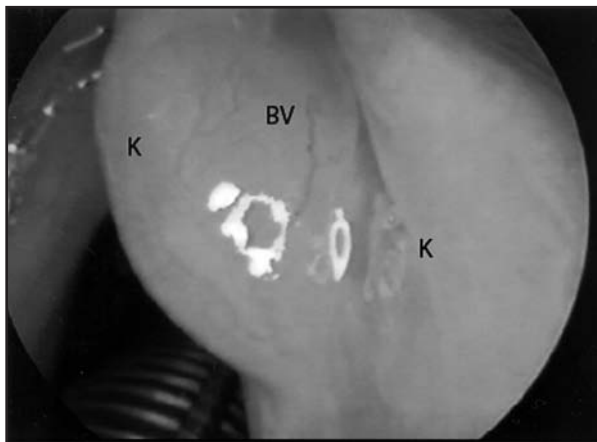
СЛИКА 8. Субепителни широки крвни судови веома танких зидова (контактна ендоскопија са дискретним бојењем метиленским плавим, оригинално увећање, $\times 150$).

FIGURE 8. Subepithelial wide blood vessels with very slim walls (contact endoscopy with discrete methylene blue colouring, original magnification $\times 150$).



СЛИКА 9. „Омчасти“ (CL) и „разгранати“ (WB) облици издужених крвних судова, васкуларни варикси (WV) и накупљање еритроцита унутар нетипичних крвних судова, у бесћелијској строми присутне везе и анастомозе (A) (контактна ендоскопија без бојења метиленским плавим, оригинално увећање, $\times 150$).

FIGURE 9. Clear loop (CL) and wooden branch (WB) shaped elongated blood vessels, vascular varices (WV) and aggregation of erythrocytes inside atypical vessels, within acellular stroma also the presence of anastomosis (A) connections (contact endoscopy without methylene blue colouring, original magnification $\times 150$).



СЛИКА 10. Крвни судови (BV) који су доминантни на горњој површини гласнице, док је кератинизација (K) на месту директног контакта едематозног ткива или близу медијалне ивице (ригидна телескопија, оригинално увећање, $\times 150$).

FIGURE 10. Blood vessels (BV) dominantly spreading on the superior aspect of the vocal fold oedema while keratinisation (K) is directly in contact with area of oedematous tissue or close to medial oedema margin (rigid telescropy, original magnification, $\times 150$).

досадашњих ендоскопских испитивања посматрале само клинички видљиве промене на површини слузнице [18]. С идејом се напредовало јер су били потребни боље осветљење, дубина поља и преглед болесника без трауме. После стандардног ендоскопског приказа на операционом микроскопу у општој анестезији коришћен је ригидни контактни телескоп. Сада су критичне области Рајнкеових едема који се ширио у субглотис лако клинички уочљиве до најситнијих детаља. Пре операције је јасно распознавање границе лезије од суштинског значаја у доношењу одлуке о обиму хируршког поступка. Иако се површни слој ламине проприје не пружа до медијалне површине гласница, па су Рајнкеови едеми ограничени положајем вокалног лигамента, систематска при-

мена ригидног телескопа омогућила је бољи увид и прецизну евалуацију ресекције медијалне границе едема под ширим углом посматрања [19]. Потврдили смо да се крвни судови углавном налазе на горњој површини едема (Слика 10). Супротно томе, дифузна задебљања и клиничке знаке кератинизације треба тражити на типичном месту директног контакта едематозног ткива. Нема сумње да широким распоном угловног гледања телескопом и оптичким увећањем добијамо бољу видљивост, дубину поља и унапређујемо макроскопско дијагностиковање Рајнкеових едема, као и јасно разликовање свих степена (I-IV) ове болести како је то предложио Савић [20].

Техника рада контактним ендоскопом пружа посебну предност у бележењу детаљних промена живог епитела. Контакт између промењеног ткива постиже се адекватним бојењем. Изабрали смо метиленско плаво као агенс за бојење јер је веома лако доступан а његова клиничка употреба је раширена. Наше испитивање урађено је с једнопроцентним метиленским плавим, али без примене виталног бојења. Према резултатима сличних студија, друге боје се нису показале корисним [21-22]. Међутим, тачан степен пенетрације метиленског плавог као апсорптивног агенса у епител гласнице остаје да се одреди. Очигледан пример снажне обојености представљају паралелни епителни набори који су патогномични за „контактно“ дијагностиковање Рајнкеових едема. С обзиром на то да Рајнкеов простор лежи испод вибрационог епитела мишићно-мембранозног дела гласнице који се може ограничити каудално доњом аркуатном линијом [23], долази до покретања епителног слоја у зависности од вокалног лигамента [24]. Зато површни набори на слузници које смо уочили могу да буду реакција која настаје услед анатомских промена у површном епителу гласница. Милутиновић и сарадници [25] су још раније хистолошким испитивањима потврдили да паралелан распоред свих елемената гласнице значајно доприноси у процесима вибрације. Тилман (Tillmann) и сарадници [26] су за испитивање хроничних едема гласница користили светлосни електронски микроскоп и имунохистохемијски бојили препарате. Њихови налази су слични нашим испитивањима и показују да осим благе кератозе нема других патолошких промена у епителу гласница. Базална мембрана је задебљана, а субепително, у површном слоју ламине проприје, постоје разгранати фисурни простори (пукотине), који су углавном празни. Зидови ових простора су обложени са два-три реда пљоснатих ћелија мезенхимног порекла које личе на фибробласте. Тилман и сарадници [26] сматрају да Рајнкеови едеми настају попут необурзе, а да у њиховој генези најважнију улогу имају механички фактори. „Контактни“ набори које смо описали јављају се у правилним низовима, међусобно су готово паралелни, а пружају се лучно од вокалног наставка према предњим трећинама гласница и могли би да одговарају фисурним пукотинама.

Стандардна хистологија Рајнкеових едема одликује се различитим типовима и степенима епителних лезија [27]. Како је епител гласница стално изложен спољним факторима, епителне ћелије имају ограничено време трајања, па се ћелије непрекидно обна-

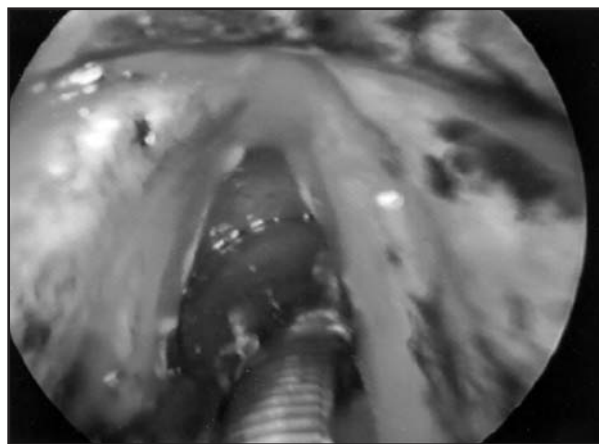
вљају и мењају. Динамичко кретање ћелија према површини одређује да се већина патолошких промена епитела манифестује у његовим површним слојевима [28]. Када су спољашњи етиолошки агенси интензивнији, као што су хронично запаљење или дуготрајно пушење [29-30], епител реагује хиперплазијом или стварањем површног слоја кератина. Упозоравајући знаци хроничног запаљења удруженог с едемом се на налазу контактне ендоскопије могу видети као ћелије неједнаких боја и неједнаке величине. Међутим, када је процес орожавања ограничен на једном месту гласнице, ендоскопски се виде „плоче” или „плакови” (хиперкератоза).

Приступ површним слојевима епитела је у потпуности био извођен градијацијом од нормалног стања до патолошког, чиме смо лако забележили различите фазе или степене Рајнкеових едема. У раду није неопходно да се одстрани било који део претходно здравог ткива које се налази у блиском контакту с едемом. Препознавање промене боје, различите величине и облика једра је неопходно за визуелну дијагностичку импресију у тим случајевима. Штавише, са контактном ендоскопијом разлика између појединих стадијума едема може да се утврди само када постоје и удружени микроскопски знаци хроничног запаљења или кератинизације. Посебно наглашавамо да се почетни стадијуми кератинизације које смо дијагностиковали контактним ендоскопом понекад не могу видети и открити микроларингоскопијом, па ни ригидном телескопијом. С друге стране, кератоза, која се обично јавља као мала, бела, неравна, уздигнута, јасно ограничена лезија гласнице, може да покрива и диспластичне ћелије. Тек када ове ћелије досегну површне слојеве епитела, можемо их уочити. Уочили смо да прелаз једног епитела гласнице у други није увек равна или оштра линија. Проучавање и познавање овог прелаза од великог је значаја јер су то најчешћа места интензивних процеса канцерогенезе и настанка премалигних промена које каткад могу бити маскиране најтежим степеном едема. Код коегзистирајуће дисплазије могућност само површног приступа контактним ендоскопом стварала нам је одређена ограничења у откривању првог степена или благе дисплазије, с обзиром на то да су промене ограничене углавном на базални слој ћелија. Ипак, на благи степен дисплазије указале су поједине промене на ћелијама. Прелазне зоне говоре у прилог постепеној трансформацији и прогресивном развоју патолошких промена. Што је више ћелијских промена и неправилности, тежи је и степен дисплазије, што је у корелацији с прелиминарним хистопатолошким налазима [31]. У овим случајевима могли смо да нађемо изразите ћелијске деформације, варијације у облику и величини једра, али и индиректне знаке попут нетипичних капила. Због тога сваки кератотични епител за који се сумња да је нетипичан или микроинвазивни карцином који је клинички маскиран едемом мора бити одстрањен у целини.

Посебан допринос контактне ендоскопије је у могућности испитивања субепителних крвних судова гласница. Различити облици и начини протока могу се забележити или описати права дистрибуција капила гласница. Метод испитивања микроциркулаци-

је гласница није нов, али досадашње технологије заснивале су се на техници флуоресцентне ангиографије, којом се уочавао линеарни распоред крвних судова гласница [32]. Закључили смо да се крвни судови боље виде без виталне колоризације. Када је реч о Рајнкеовим едемима, на гласницама смо уочавали лонгитудиналне крвне судове различитог пречника, међусобно повезане мрежом различито усмерених веза и анастомоза у релативно ацелуларној строми. Циркулишући еритроцити могу се видети коришћењем највећег увећања (150 $\times$) контактнoг ендоскопа. Оштећења у патолошки промењеним крвним судовима и њихова пермеабилност могу утицати на одржавање едема или водити даљем увећању запремине и садржаја Рајнкеовог простора [33]. Вероватно је да фонациони притисак постепено доводи до повећане пермеабилности малих васкуларних канала.

Хируршки инструменти у класичној микроларингоскопији имају исти угао гледања као и телескоп. Ригидни телескоп омогућава слику која није ограничена дисталним крајем отвора инструмента [34], а увећање и осветљење може се обезбедити променом дистанце од места лезије до врха инструмента [35]. Микроларинксна хирургија са телескопима захтева употребу истог типа суспензионе ларингоскопије како би се ендоскоп на месту грудног коша одржао стабилним. Извесни проблеми у раду могу да настану уколико се тубус поставља заједно са видео-системом на једној страни ларингоскопа. Извођење ресекције едема може да буде под контролом ригидног телескопа, чиме се, бар теоретски, побољшава клиничка видљивост претходним бојењем а затим и прецизност хируршког одстрањења. Код отежане експозиције ларинкса с видео-асистираном ригидном телескопијом није нам неопходан спољашњи контрапритисак на предњу страну врата у току хируршког поступка. Едем смо одстрањивали стандардним микрохируршким маказама и поступак пратили на екрану (Слика 11). Главни проблем с овом техником ресекције јесте то што слика није тако оштра или могу настати визуелна изобличења. Дакле, примена ригид-



СЛИКА 11. Гласнице после одстрањења едема стандардним микрохируршким маказама уз посматрање на екрану у видео-асистираној телескопији (ригидна телескопија, оригинално увећање, $\times 150$).

FIGURE 11. Vocal folds after removal of oedema with standard micro-laryngeal dissector scissors by observing the monitor in video-assisted rigid telescope (rigid telescope, original magnification, $\times 150$).

ног телескопа још није адекватна за рутинско извођење ресекције Рајнкеових едема. Главни недостатак који онемогућава прецизно хируршко лечење коришћењем ригидног телескопа јесте то што је то метод прегледа који се обавља једном руком. Губитак ткива препарата или евентуална траума могу да настану као последица нестабилности инструмента при ендоларинксној хируршкој манипулацији [36]. Ригидни телескоп треба да остане резервисан за примену код отежане ларинксне експозиције.

ЗАКЉУЧАК

Ригидна телескопија и контактна ендоскопија у току микроларингоскопије јесу савремени ендоскопски методи прегледа којима се дефинишу сви хистолошки и морфолошки елементи ћелија површних слојева епитела слузнице гласница. Обе технике су неинвазивне и веома корисне за прецизно дијагностиковање Рајнкеових едема у релативно кратком периоду реалног времена. Ове способности сврставају их у допунска дијагностичка средства у ларингологији. Промене на епителу помажу да се разликују различити стадијуми болести. Контактни ендоскоп дозвољава оцртавање *in vivo* и *in situ* и детаљно мапирање свих ћелијских и васкуларних промена дуж целе слузнице, када није неопходно да се претходно одстрањује здраво ткиво ларинкса. Телескопија има предност у систематском испитивању многих детаља у великој области ларинкса, али и недостатак јер је неадекватна за хируршку ресекцију Рајнкеових едема због нестабилности инструмента при раду једном руком.

ЛИТЕРАТУРА

- Kleinsasser O. Ein Laryngomikroskop zur Frühdiagnose und Differentialdiagnose von Krebsen in Kehlkopf, Rachen und Mundhöhle. *Z Laryngol Rhinol* 1961; 40:227.
- Thibeault SL, Gray SD, Li W, et al. Genotypic and phenotypic expression of vocal fold polyps and Reinke's edema: a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:302-9.
- Pastuszek P, Krecicki T, Zalesska-Krecicka M, et al. Histological and electron microscopic investigation of Reinke's edema. *Pol J Pathol* 2003; 54:61-4.
- Mahlstedt K, Blaschke T, Kramer KD, et al. Paraelectric spectroscopy for noninvasive diagnosis of laryngeal tissue. *Biomed Tech (Berl)* 2002; 47:70.
- Walshe P, Hamilton S, McConn Walsh R, et al. The potential of virtual laryngoscopy in the assessment of vocal cord lesions. *Clin Otolaryngol* 2002; 27:98-100.
- Naito A, Hosako-Naito Y, Niimi S. Transillumination laryngoscopy: a new way of evaluating vocal fold and hypopharyngeal lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:770-4.
- Weed DT, Courey MS, Ossoff RH. Microlaryngoscopy in the difficult surgical exposure: a new microlaryngoscope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:247-52.
- Savić D, Jovanović B, Stanisavljević B. Mikrolaringoskopija u ranoj dijagnozi malignih tumora larinksa. *Libri Oncologici Jugos* 1971; 1:419.
- Poels P, de Jong F, Schutte HK. Consistency of the preoperative and intraoperative diagnosis of benign vocal fold lesions. *J Voice* 2003; 17:425-33.
- Vaughan CW. Vocal fold exposure in phonosurgery. *J Voice* 1993; 7:189-94.
- Hochman II. Analysis of the forces and position required for direct laryngoscopic exposure of the anterior vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:715-24.
- Andrea M, Dias O, Santos A. Contact endoscopy of the vocal cord: normal and pathological patterns. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 115:314-6.
- Andrea M, Dias O. Atlas of rigid and contact endoscopy in microlaryngeal surgery. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1995.
- Arens C, Malzahn K, Dias O, et al. Endoscopic imaging techniques in the diagnosis of laryngeal carcinoma and its precursor lesions. *Laryngorhinootologie* 1998; 78:685-91.
- Carriero E, Galli J, Fadda G, et al. Preliminary experiences with contact endoscopy of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257:68-71.
- Wardrop P, Sim S, McLaren K. Contact endoscopy of the larynx: a quantitative study. *Journal of Laryngology & Otology* 2000; 114:437-40.
- Jovanović MB. Uporedna analiza izmenjene sluznice larinksa utvrđena laringomikroskopijom, kontaktnom mikroendoskopijom i histopatologijom [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet; 2001.
- Yanagisawa E, Horowitz JB, Yanagisawa K, et al. Comparison of new telescopic video microlaryngoscopic and standard microlaryngoscopic techniques. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101:51-60.
- Sataloff RT, Hawkshaw MJ. Medial margin evaluation in large, overlapping vocal fold lesions. *Ear Nose Throat J* 1999; 78:890.
- Savić D. Uporedna klinička, laringomikroskopska i patohistološka ispitivanja hroničnih zapaljenjskih i nekih tumorskih oboljenja pravih i lažnih glasnica i klasifikacija ovih oboljenja [doktorska disertacija]. Beograd: Naučna knjiga; 1975.
- Car-Locke D, Al-Kawas F, Branch S, et al. Technology assessment status evaluation endoscopic tissue staining and tattooing. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996; 43:6.
- Soh KB, Westmore GA, Banerjee AR. Acetowhite staining in the detection of laryngeal disease. *Clin Otolaryngol* 1996; 21:252-5.
- Zeitels SM, Hillman RE, Bunting GW, et al. Reinke's edema: Phonatory mechanisms and management strategies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:533-44.
- Hirano M, Bless DM. Videostroboscopic examination of the larynx. San Diego, CA: Singular Publishing Group; 1993. p.119-90.
- Milutinović Z, Polić D, Milenković S, et al. Spatial arrangement of the structural elements of vocal fold layers: an adjustment to the vibration process. *J Voice* 1998; 12(1):17-20.
- Tilmann B, Rudert H, Schunke M, et al. Morphological studies on the pathogenesis of Reinke's edema. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252(8):469-74.
- Marcotullio M, Magliulo G, Pietrunti S, et al. Exudative laryngeal diseases of Reinke's space: A clinicohistopathological framing. *The Journal of Otolaryngology* 2002; 31:376-80.
- Vancaille T. Manual of microcolposcopy. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1988.
- Marcotullio M, Magliulo G, Pezone T. Reinke's edema and risk factors: clinical and histopathologic aspects. *Am J Otolaryngol* 2002; 23:81-4.
- Koufman JA. Gastroesophageal reflux and voice disorders. In: Rubin JS, Sataloff RS, Korovin GS, Gould WJ, editors. *Diagnosis and treatment of voice disorders*. New York, NY: Igaku-Shoin; 1995. p.161-75.
- Arens C, Glanz H, Dreyer T, Malzahn K. Compact endoscopy of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112:113-9.
- Pau HW. Vascular architecture of the vocal cord surfaces. A fluorescence angiography study. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1985; 64:405-8.
- Sato K, Hirano M, Nakashima T. Electron microscopic and immunohistochemical investigation of Reinke's edema. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:1068-72.
- Yeh AR, Huang HM, Chen YL. Telescopic video microlaryngeal surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:165-8.
- Adil Eryilmaz A, Akmansu H, Topcu E, et al. The role of 70-degree telescopic examination during direct laryngoscopic evaluation of laryngeal cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261:267-9.
- Kawaida M, Fukuda H, Kohno N. Video-assisted rigid endoscopic laryngosurgery: Application to cases with difficult laryngeal exposure. *J Voice* 2001; 15:305-12.

RIGID TELESCOPY AND CONTACT ENDOSCOPY IN THE DIAGNOSIS AND SURGERY OF REINKE'S OEDEMA – CLINICAL AND HISTOLOGICAL ASSESSMENT

Milan B. JOVANOVIĆ¹, Jelena V. PEROVIĆ¹, Sanja MILENKOVIĆ²¹Department of Otorhinolaryngological, Maxillofacial, and Cervical Pathology, "Zemun" Clinical Hospital Centre, Belgrade;²Department of Clinical Pathology, "Zemun" Clinical Hospital Centre, Belgrade

ABSTRACT

We focussed our attention on the use of both rigid telescopy and contact endoscopy in order to assess their effectiveness in the diagnosis and surgery of Reinke's oedema. Changes were observed in a sample of 40 patients, suffering from different stages of Reinke's oedema, who had undergone microlaryngoscopies. For the first time during our laryngological praxis, we discussed a number of parameters that appeared to be significant in the monitoring and detailed evaluation of this vocal fold disease. With contact endoscopy, during the early stages of the disease, the cells and nuclei of normal squamous layered epithelium continued to display uniform morphological features. The appearance of epithelial changes helps to distinguish between different stages of Reinke's oedema, which can be associated with severe inflammation or keratinisation. With latter-stage oedemas, the following was observed: various changes in the blood vessels of the glottis, which when viewed through the endoscope have an unusual "loop-like" or "branching" appearance, as well as elongated and varicose blood vessels, and the build-up of erythrocytes inside atypical capillaries. Both endoscope techniques are non-invasive and very appropriate for precisely diagnosing Reinke's oedema within a relatively short period of time. Rigid telescopy has

the advantage of enabling the systematic observation of many details in the large area of both vocal fold mucosae, particularly when access to the larynx is difficult. This enables dynamic monitoring and immediate pathology consultations inside the operating theatre. The special contribution of contact endoscopy is that, both *in vivo* and *in situ*, it allows a detailed scanning and mapping to be performed of all cell changes and of vascularisation throughout the entire mucosa surface. Video-assisted telescopy does not permit a completely first-rate surgical resection of Reinke's oedema, because of unsatisfactory control or insufficient stability of the instrument during the operation using the one-handed method.

Key words: Reinke's oedema; rigid telescopy; contact endoscopy

Milan B. JOVANOVIĆ

Služba za otorinolaringologiju sa maksilofacijalnom

hirurgijom i cervikalnom patologijom

Kliničko-bolnički centar „Zemun“

Vukova 9, 11080 Zemun

Tel: 011 2612 616 / lokal 711

E-mail: majov@eunet.yu

ЛОКАЛИЗАЦИЈА ГЛАВНИХ И ПОМОЋНИХ ОТВОРА НА МЕЗИЈАЛНОМ И ДИСТАЛНОМ КОРЕНУ ПРВИХ ДОЊИХ МОЛАРА

Милица ЈОВАНОВИЋ-МЕДОЈЕВИЋ, Славољуб ЖИВКОВИЋ

Клиника за болести зуба, Стоматолошки факултет, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Познавање морфологије коренског каналског система зуба, а нарочито његове апексне трећине, представља основни предуслов за успешно лечење оболеле пулпе и апексног ендодонцијума.

Циљ рада Циљ рада је био да се одреди тачна локализација главних и помоћних отвора на мезијалном и дисталном корену првих доњих сталних молара.

Метод рада Испитано је 100 екстрахованих првих доњих молара особа оба пола, подељених у три старосне категорије. Анализа апексне трећине узорака је урађена помоћу бинокуларне лупе и дигиталног рендгенографског апарата (*Trophy*).

Резултати Добијени резултати су показали да је најчешћа локализација главних отвора на мезијалном и дисталном корену била на дисталној страни. Помоћни отвори на мезијалном и дисталном корену су најчешће били локализовани на лингвалној страни корена. Статистичка анализа је показала подударност резултата добијених применом бинокуларне лупе и дигиталне рендгенографије код 100% испитаних зуба ако је главни отвор локализован на самом врху мезијалног корена ($\chi^2=17,23$; $p<0,001$), односно код 92,9% зуба када је главни отвор на самом врху дисталног корена првог доњег молара ($\chi^2=12,07$; $p<0,001$).

Закључак Најчешћа локализација главних отвора и код мезијалног и код дисталног корена је на дисталној површини корена у свим старосним категоријама. Највећи број помоћних отвора уочен је у најмлађој старосној категорији, а најчешће су били локализовани на лингвалној страни мезијалног и дисталног корена.

Кључне речи: први доњи молар; главни отвор; помоћни отвор; локализација

УВОД

Сложеност каналског система зуба, познавање броја и облика канала, односно познавање тачне локализације главних и помоћних отвора канала корена могу значајно допринети правилном планирању, тј. адекватном обављању ендодонтског лечења [1, 2].

Први допринос изучавању морфологије канала корена дао је Карабелли (*Carabelli*) давне 1844. године, а анатомија и топографија апекса и перирадикулне структуре су још од двадесетих година прошлог века биле предмет микроскопских изучавања [2, 3]. Компликована каналска морфологија значајно отежава правилан исход ендодонтске интервенције, али је сигурно да је један од важнијих проблема у току лечења канала управо граница препарације и оптурације канала корена [4]. Већина истраживача сматра да се инструментација и оптурација канала морају ограничити на унутрашњост канала, односно да се током ендодонтске интервенције морају заштитити периапексне структуре [5, 6]. Да би се одредила апексна граница, неопходно је познавати локализацију главних, али и помоћних отвора. Међутим, различит облик и локализација физиолошке констрикције, као и константне анатомске промене које се дешавају на апексу током живота значајно отежавају правилно одређивање границе инструментације и оптурације канала корена зуба рендгенографским техникама [7]. Директан утицај на квалитет и тачност рендгенографске одонтометријске технике могу имати и неки други фактори, као што су стање филма, положај тубуса, време експозиције и сам процес развијања. Осим тога, одређени клинички фак-

тори, као што су сензитивна реакција пацијента, макроглатија, плитак под уста и плитак палатум, такође могу утицати на квалитет рендгенографске технике и радиографску интерпретацију добијене слике [8, 9]. Ипак, најзначајнији недостатак денталне рендгенографије је управо чињеница да је то дводимензионални приказ тродимензионалне структуре. Зато суперпозиција нормалних анатомских структура или приказ патолошких промена на апексу корена зуба често могу утицати на правилну интерпретацију промена на добијеном филму. То може довести до погрешног одонтометријског поступка, до механичке иритације периапексног ткива инструментима и препуњавања канала при оптурацији [3, 8, 9]. Истраживања су показала да је главни форамен лако уочити ако се налази на мезијалној или дисталној страни корена. Али када се форамен налази на букалној или лингвалној површини корена, он је често маскиран (суперпониран) зубним структурама и тешко се уочава [10]. Бројна истраживања такође показују да се апексни отвор ретко налази на самом врху корена зуба [5, 6]. Главни отвор се понекад налази на бочној страни врха корена, а често се могу наћи два отвора или више њих, који су одвојена дентином и цементом или само цементом [11-13]. Наиме, због апозиције цемента, током живота и у зависности од функционалног оптерећења зуба долази до сталног моделирања апексног дела зуба, што може довести и до различите локализације апексних отвора [14]. За локализацију главних и помоћних отвора на корену истраживачи су користили различите методологије, као што су морфолошке студије, рендгенографска испитивања, SEM истраживања и др.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је био да се одреди тачна локализација главних и помоћних отвора мезијалних и дисталних корена првих доњих сталних молара анализом помоћу бинокуларне лупе, односно убризгавањем капиларног контраста у каналски систем зуба.

МЕТОД РАДА

Испитано је 100 екстрахованих првих доњих молара особа оба пола, различитих индикација за екстракцију. Зуби су након екстракције чувани у четворопроцентном раствору формалина. После детаљног дебридмана спољашње круничне и коренске површине зуба од чврстих и меких ткива узорци су држани у физиолошком раствору до почетка експеримента.

Сви зуби су, према старости, подељени у три категорије: *I* група – зуби особа узраста од 18 до 25 година (30 зуба), *II* група – зуби особа старих од 26 до 50 година (40 зуба) и *III* група – зуби особа старијих од 51 године (30 зуба). Код свих зуба извршена је препарација одговарајућег приступног кавитета фисурним дијамантским турбинским сврдлима. После трепанације улази у коренске канале су левкасто проширени машинским инструментом (*Pezzo #2*). Почетна експлорација, тј. провера проходности коронарне и средње трећине, изведена је ручним ендодонтским инструментима *ISO 0,8* или *10*.

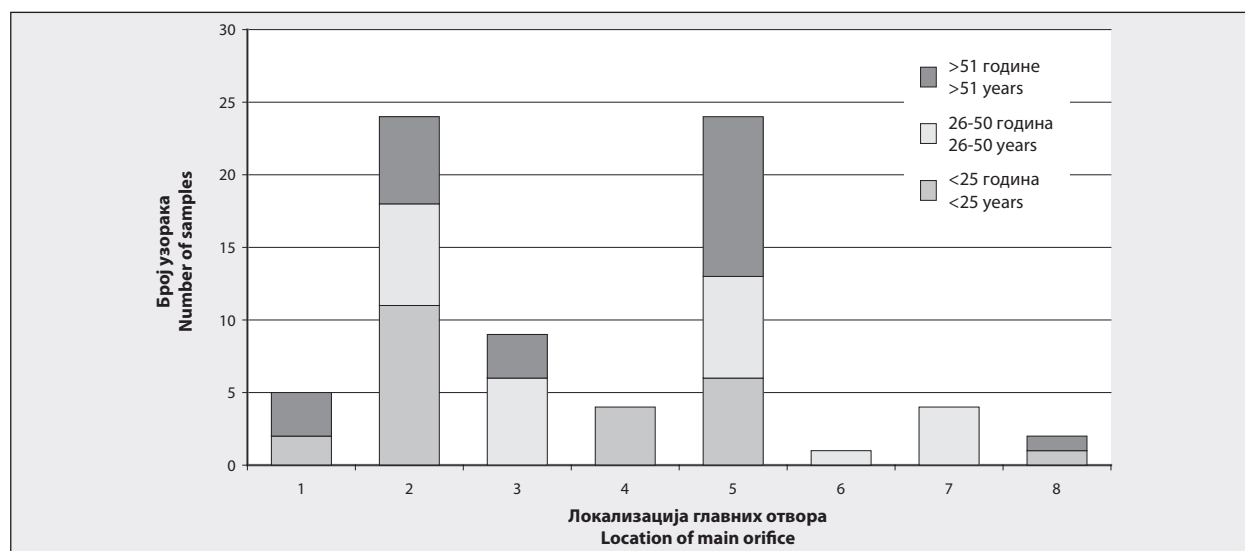
Први део експеримента је чинило проучавање апексне трећине зуба помоћу бинокуларне лупе. Анализирали су сви експериментални узорци. Ради лакшег уочавања и локализације главних отвора на врху корена, апексни део корена је потапан у растопљени плави восак и затим брисан папирним убрсом. Узорци су потом помоћу воска фиксирани за предметно стакло и посматрани помоћу бинокулар-

не лупе са увећањем од 20 пута. На објектив је претходно постављена мерна скала са микрометарским размерником. Основни критеријум за разликовање главних од помоћних отвора била је њихова величина (главни отвори су били лумена већег од 100 микрометара). Забележена је локализација главних и помоћних отвора на мезијалном и дисталном корену у односу на врх, односно површина корена на којој се најчешће налазе главни и помоћни отвори.

Половина узорака (15 узорака из прве групе, 20 из друге и 15 из треће групе) подвргнута је другом експерименту. Помоћу шприца и интрадермалне игле примењен је капиларни контраст (телебрикс) у канални систем испитиваних зуба. Да би контраст доспео до свих делова каналског система, коришћен је вибратор који олакшава продор овог контраста. Узорци су потом снимани дигиталним рендгенографским апаратом (*Trophy*) из два правца (вестибуло-оралног и мезиобукало-дисталингуалног) и бележена је локализација главних и помоћних отвора на врховима мезијалних и дисталних корена првих доњих молара.

РЕЗУЛТАТИ

Најчешћа локализација главних отвора на апексу мезијалних корена зуба у првој групи била је на дисталној страни корена (11 отвора), на самом врху (шест отвора) односно на мезијалној страни корена (шест отвора). У другој групи главни отвор се најчешће налазио на врху корена (7) или дистално (7). У трећој групи главни отвор је најчешће уочен на врху (11), дистално (6) или мезијално (3). Нису утврђене статистички значајне разлике у локализацији главних отвора мезијалних корена међу старосним групама (Графикон 1).



ГРАФИКОН 1. Локализација главних отвора на мезијалном корену првог доњег молара.
GRAPH 1. Location of the main orifice on the mesial root of first lower molar.

1 – букални; 2 – дистални; 3 – мезијални; 4 – лингвални; 5 – врх; 6 – дисталингуални; 7 – дистобукални; 8 – мезиобукални
1 – buccal; 2 – distal; 3 – mesial; 4 – lingual; 5 – peak; 6 – distolingual; 7 – distobuccal; 8 – mesiobuccal

Помоћни отвори на мезијалном корену уочени су само у првој и другој групи узорака. У првој групи помоћни отвори су били непосредно око главног отвора и локализовани лингвално (8) или на букалној страни корена (5). У другој групи локализација помоћних отвора била је на мезијалној (1) или дисталној страни корена (1) (Графикон 2).

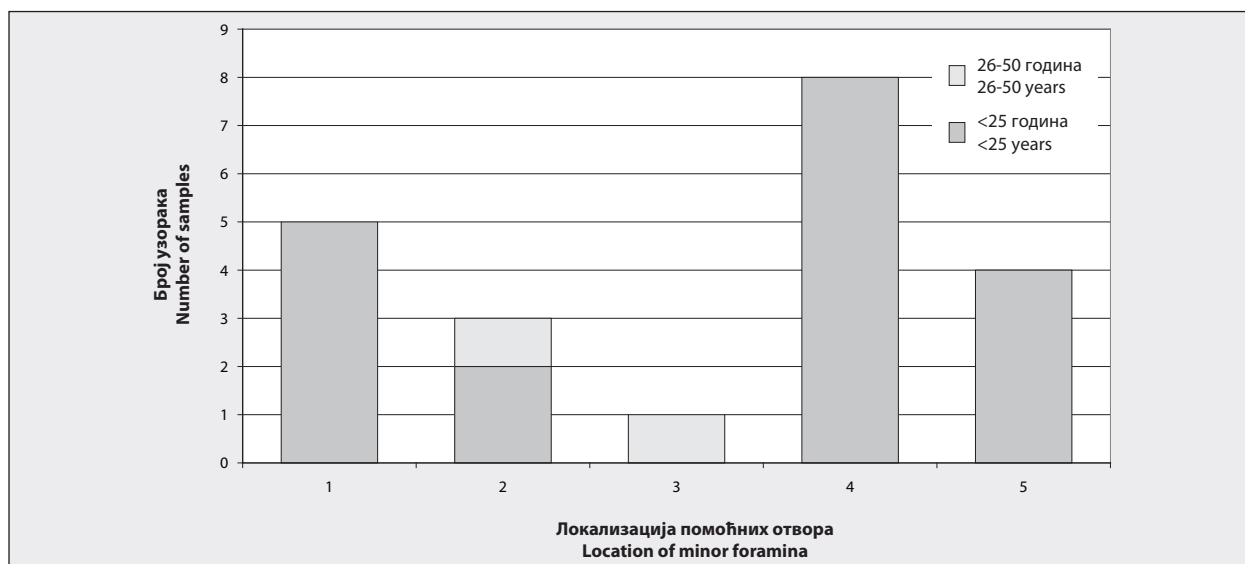
Применом дигиталне рендгенографије главни отвор на мезијалном корену у првој старосној групи био је на дисталној страни (9), односно на самом врху (6). У другој старосној групи главни отвор је био на самом врху мезијалног корена (11), на дисталној (6), односно на мезијалној страни корена (3). У трећој старосној категорији главни канал на мезијалном корену је уочен на самом врху (4), на дисталној (7) и мезијалној површини (4). Анализа резултата на мезијалном корену првог доњег молара указала је на подударност резултата код свих узорака (100%) у погледу локализације главних отвора код оба коришћења метода ($\chi^2=17,23$; $p<0,001$) (Табела 1).

Код дисталних корена (испитивање бинокуларном лупом) главни отвор у првој старосној категорији се најчешће налазио на самом врху (14), потом

на дисталној страни корена (7) или лингвално (6). У другој групи отвор главног канала је такође био најчешће на врху (16), затим на дисталној страни корена (11), док је у трећој групи најчешћа локализација овог отвора била дистално (9), на самом врху (7) или на букалној страни корена зуба (5) (Графикон 3). Статистичка анализа није показала значајну разлику у локализацији главних отвора међу старосним категоријама на дисталном корену.

Помоћни отвори на дисталном корену у првој групи били су непосредно око главног отвора и на самом врху (6), али и на све четири стране корена (букално шест отвора, лингвално осам, а мезијално и дистално по два отвора). У другој старосној групи помоћни отвори су се најчешће налазили на лингвалној страни корена (6), затим на букалној (5), док су по два отвора уочена на врху, дисталној и мезијалној страни корена. У трећој старосној групи забележен је само један помоћни отвор, и то на букалној површини дисталног корена (Графикон 4).

Резултати добијени помоћу дигиталне рендгенографије су показали да је најчешћа локализација главних отвора у првој групи била на врху корена

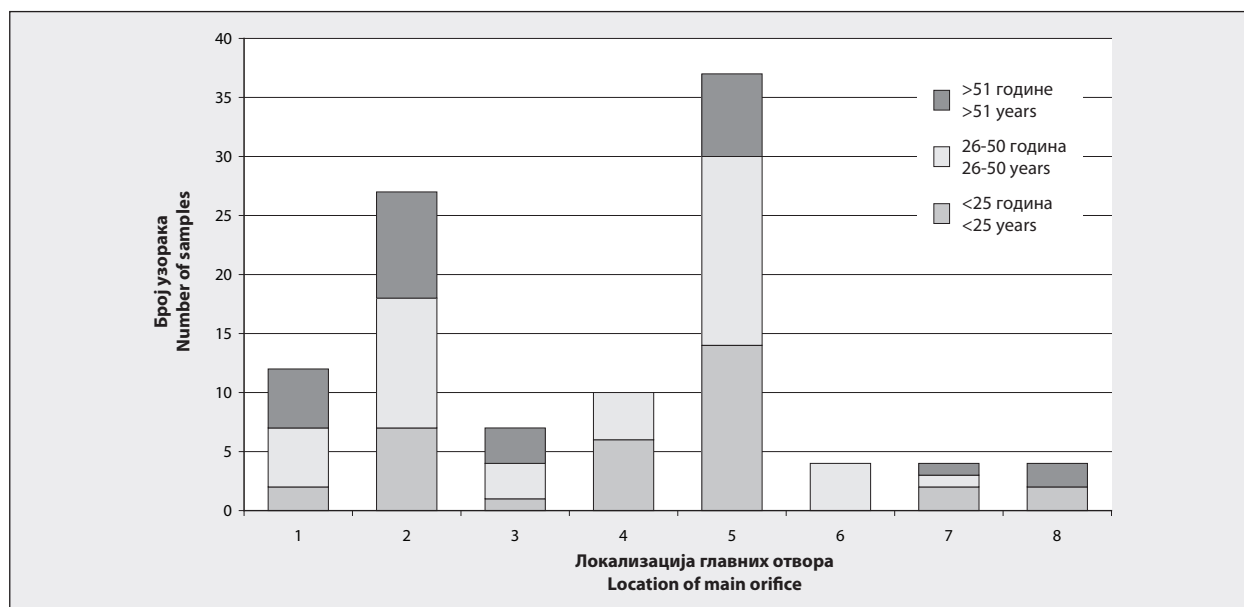


ГРАФИКОН 2. Локализација помоћних отвора на дисталном корену првих доњих молара.
GRAPH 2. Location of minor foramina on distal root of the first lower molar.

1 – букални; 2 – дистални; 3 – мезијални; 4 – лингвални; 5 – врх
1 – buccal; 2 – distal; 3 – mesial; 4 – lingual; 5 – peak

ТАБЕЛА 1. Упоредна анализа локализације главног отвора на мезијалном корену.
TABLE 1. Comparative analysis of location of main orifice on mesial root.

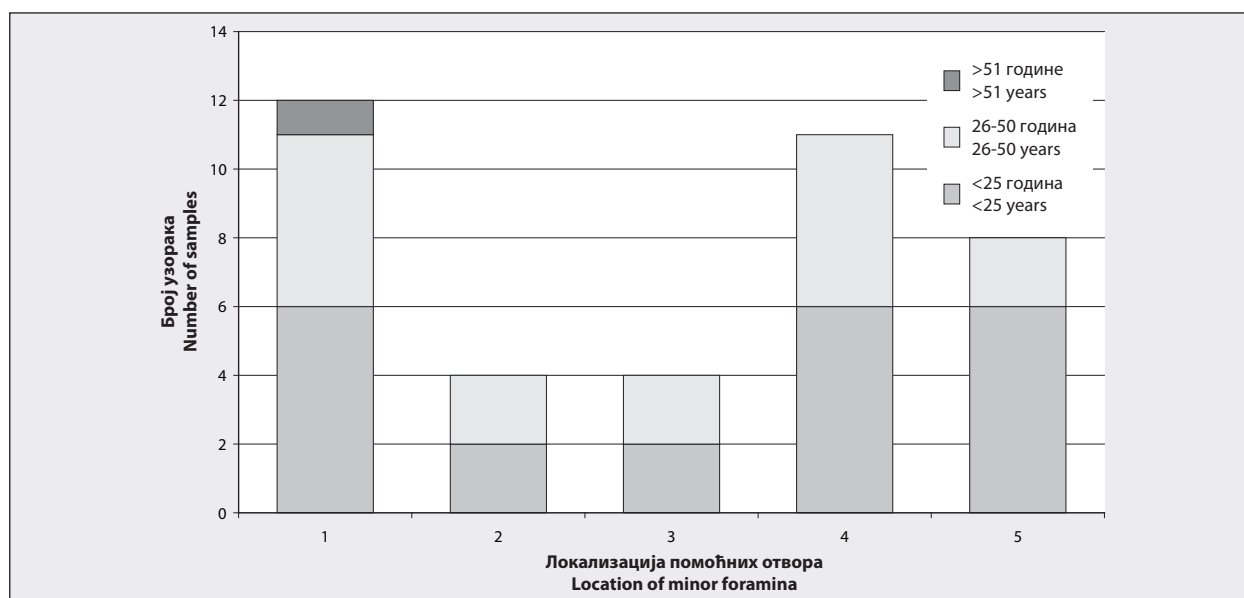
Дигитална рендгенографија Digital X-ray	Бинокуларна лупа Binocular magnifier				Укупно Total	
	Подударност Corresponding		Неподударност Non-corresponding			
	Број Number	%	Број Number	%	Број Number	%
Подударност Corresponding	8	100.0	9	21.4	17	17.0
Неподударност Non-corresponding	0	0.0	33	78.6	33	33.0
Укупно Total	8	100	42	100	50	100



ГРАФИКОН 3. Локализација главних отвора на дисталном корену првог доњег молара.

GRAPH 3. Location of the main foramen on distal root of the first lower molar.

1 – букални; 2 – дистални; 3 – мезијални; 4 – лингвални; 5 – врх; 6 – дистолингвални; 7 – дистобукални; 8 – мезиобукални
 1 – buccal; 2 – distal; 3 – mesial; 4 – lingual; 5 – peak; 6 – distolingual; 7 – distobuccal; 8 – mesiobuccal



ГРАФИКОН 4. Локализација помоћних отвора на дисталном корену првог доњег молара.

GRAPH 4. Location of minor foramina on distal root of the first lower molar.

1 – букални; 2 – дистални; 3 – мезијални; 4 – лингвални; 5 – врх
 1 – buccal; 2 – distal; 3 – mesial; 4 – lingual; 5 – peak

(7), потом дистално (4), односно мезијално (4). На врху дисталног корена у другој старосној групи било је 11 отвора, на дисталној страни шест, а на мезијалној три. Најчешћа локализација главног отвора у трећој групи била је на дисталној страни (8), на врху корена (5), односно на мезијалној страни (2). Упоредна анализа резултата дигиталне рендгенографије и метода са бинокуларном лупом на дисталном корену показала је висок степен подударности ($\chi^2=12,07$; $p<0,001$) (Табела 2).

ДИСКУСИЈА

Познавање морфолошких особина каналног система мезијалних и дисталних корена првих доњих сталних молара, односно познавање тачне локализације отвора главних и помоћних канала представљају основни предуслов за успешну ендодонтску интервенцију и тиме очување њихове функције за дужи временски период.

Као материјал у овим истраживањима коришћени су први доњи стални молари. Основни разлог за

ТАБЕЛА 2. Упоредна анализа локализације главног отвора на дисталном корену.
TABLE 2. Comparative analysis of location of main orifice on distal root.

Дигитална рендгенографија Digital X-ray	Бинокуларна лупа Binocular magnifier				Укупно Total	
	Подударност Corresponding		Неподударност Non-corresponding			
	Број Number	%	Број Number	%	Број Number	%
Подударност Corresponding	13	92.9	12	33.3	25	50.0
Неподударност Non-corresponding	1	7.1	24	66.7	25	50.0
Укупно Total	14	100	36	100	50	100

то је што су ово најважнији зуби у устима јер представљају кључ за одржавање нормалног оклузалног односа, односно кључ за очување адекватне функције жвакања. У овим истраживањима апексна трећина корена је проучавана помоћу бинокуларне лупе и применом дигиталне рендгенографије зуба испуњених капиларним контрастом. Микроскопска истраживања (бинокуларном лупом, оптичком или SEM микроскопијом) представљају најстарије и најчешће коришћене методе за анализу морфолошких обележја врха корена зуба. Избор метода са бинокуларном лупом је био углавном из практичних разлога. Наиме, узорке (зубе) није неопходно посебно припремати, метод је једноставан за извођење, а грешке при извођењу су минималне [8]. Квалитет ове технике је провераван методом дигиталне рендгенографије. На тај начин је утврђена веродостојност рендгенографије као најчешћег метода одређивања крајње границе каналне препарације, односно прецизност при одређивању локализације главног отвора. Иако рендгенографски снимак најчешће представља основно оруђе у клиничкој ендодонтској пракси, његов најзначајнији недостатак је управо чињеница да се добија дводимензионални приказ тродимензионалне структуре. То може довести до неадекватне радне дужине, иритације периапексног ткива, постоперационог бола, запаљења и неуспешне репарације [3, 5, 6, 14].

Анализирајући резултате истраживања добијене помоћу бинокуларне лупе, уочено је да је у првој старосној групи најчешћа локализација главног отвора на мезијалном корену била на његовој дисталној површини (45,8%). Овај налаз је у сагласности с резултатима морфолошких студија на мезијалном корену првог доњег молара Бурха (*Burch*) и Хулена (*Hulen*) [12, 13]. Они су утврдили да, уколико постоји један главни отвор, он се најчешће налази на дисталној страни корена (45,5%). И резултати друге контролне групе потврђују најчешћу локализацију на дисталној површини (28,0%). Једино је у трећој групи најчешћа локализација главног отвора уочена на самом врху мезијалног корена (45,8%). Висок проценат локализације главног отвора био је и на дисталној површини (25,9%). Морфис (*Morfis*) је у својим истраживањима помоћу електронског микроскопа уочио да је главни отвор локализован на самом врху у 9,52% случајева [12, 13]. Најчешћа локализација главних отвора на дисталним коренима првог доњег сталног молара добијена помоћу бинокуларне лупе у првој старосној

категорији била је на врху корена (58,3%), а потом дистално (29,2%). Ови резултати су у сагласности са SEM истраживањима Морфиса, где је ова локализација главног отвора откривена у чак 61,5% случајева [12, 13]. У другој старосној групи најчешћа локализација главног отвора била је на самом врху дисталног корена (36,4%), а у трећој старосној категорији главни отвор је најчешће локализован на дисталној површини (33,3%), односно на самом врху (26,0%). Сличне резултате у својим морфолошким студијама добили су Бурх и Хулен [12, 13]. Они су показали да је најчешћа локализација главног отвора на дисталној површини дисталног корена (47,8%), а потом на букалној површини (24,0%). На основу резултата клиничке рендгенографије дисталних корена, Тамс (*Tamse*) и сарадници су уочили да су главни отвори најчешће локализовани на дисталној површини (25,0%), потом на самом врху (10,0%) [12]. Пинеда (*Pineda*) и Кутлер (*Kuttler*) [10] су у својој рендгенографској студији екстрахованих првих доњих сталних молара запазили да је 13,0% испитаних дисталних корена имало главни отвор на самом врху корена, 7,5% је било локализовано мезијално, а чак 57,5% дисталних корена је имало опстирпирани врх (није уочен ниједан отвор).

У својој постекстракционој рендгенографској анализи на дисталним коренима првих доњих сталних молара Тамс [12] је уочио да је најчешћа локализација главних отвора на дисталној површини (65,0%), потом на врху и мезијално (по 10,0%), док је опструкција уочена у 15,0% случајева. Исти аутор, примењујући и трећу методологију (морфолошка студија), открива најчешћу локализацију главног отвора на дисталним кореновима на дисталној површини (60,0%), на самом врху (15,0%), потом на букалној страни (10,0%) и, на крају, на мезијалној и лингвалној површини (по 7,5%). Није забележен ниједан случај опструкције врха корена у овим истраживањима. Неопходност познавања тачне локализације главних и помоћних отвора у ендодонтском лечењу у вези је с фазом одређивања границе каналне инструментације и оптурације. Познавањем ових морфолошких обележја могу се избећи грешке при рендгенографској интерпретацији локализације главних отвора због могућности поставке отвора на све четири коренске површине [9, 15-17]. Истраживања су потврдила да најчешће грешке при интерпретацији апексне границе настају уколико је форамен локализован на букалној или лингвалној површини [3].

ЗАКЉУЧАК

Најчешћа локализација главних отвора мезијалног корена у првој и другој групи је на дисталној површини корена, док је у најстаријој групи на самом врху корена. Најчешћа локализација главних отвора дисталног корена је на самом врху, односно на дисталној површини корена. Највећи број помоћних отвора код првог мандибулног молара уочен је у најмлађој старосној категорији и на мезијалном и на дисталном корену. На мезијалном корену помоћни отвори су најчешће били локализовани на лингвалној страни, а на дисталном на букалној и лингвалној страни или, пак, на самом врху корена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohen S, Burns RC. Pathways of the pulp. St. Louise: Mosby; 2002.
2. Filipović V, Gvozdenović-Sedlecki S, Karadžov O, et al. Endodoncija. Beograd: Dečije novine; 1989.
3. Fava LR, Siqueira JF. Considerations in working length determination. Endodontic Practice 2000; 22-32.
4. Martinez-Lozano MA, Forner-Navarro L, Sanchez-Cortes JL, Lierna-Puy C. Methodological considerations in the determination of working length. International Endodontic Journal 2001; 34:371-6.
5. Ricucci D. Apical limit of root canal instrumentation and obturation – part 1. Literature review. International Endodontic Journal 1998; 31:385-93.
6. Ricucci D, Langeland K. Apical limit of root canal instrumentation and obturation – part 2. A histological study. International Endodontic Journal 1998; 31:394-409.
7. Ten Cate AR. Oral Histology – Development, Structure, and Function. St. Louis: Mosby; 2002.
8. Rakočević Z. Osnovi radiologije dentomaksijalne regije, principi i tehnike. Beograd: Balkanski stomatološki forum; 1998.
9. Cox VS, Brown CE, Bricker SI, Newton CW. Radiographic interpretation of endodontic file length. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 72:340-4.
10. Pineda F, Kuttler Y. Mesiodistal and buccolingual roentgenographic investigation of 7,275 root canals. Oral Surg Journal 1972; 33:101-10.
11. Blaskovic-Subat V, Maricic B, Sutalo J. Asymmetry of the root canal foramen. International Journal of Endodontics 1992; 25:156-64.
12. Dummer PM, McGinn JH, Rees DJ. The position and topography of the apical and canal constriction and apical foramen. International Endodontic Journal 1984; 17:192-8.
13. Gutierrez JH, Aquayo PA. Apical foraminal openings in human teeth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 69:767-7.
14. Živković S, Mijušković D. Endodontska terapija hroničnih apeksnih parodontita. Beograd: Danubius-Dental; 2003.
15. Yu DC, Tam A, Ming HC. The significance of location and filling the canal isthmus in multiple root canal system. A scanning electron microscopy study of the mesiobuccal root of maxillary first permanent molars. Elsevier Science Ltd 1998; 29(4):261-5.
16. Dammaschk T, Witt M, Ott K, Schafer E. Scanning electron microscopic investigation of incidence, location, and size of accessory foramina in primary and permanent molars. Quintessence Int 2004; 35:699-705.
17. Tamse A, Littner MM, Kaffe J, Mascona D, Gavish A. Morphological and radiographic study of the apical foramen in distal roots of mandibular molar. Part I: The location of the apical foramen on various root aspects. International Endodontic Journal 1988; 21:205-10.

LOCALISATION OF MAIN AND ANCILLARY FORAMINA WITHIN THE MESIAL AND DISTAL ROOTS OF THE FIRST LOWER MOLARS

Milica JOVANOVIĆ-MEDOJEVIĆ, Slavoljub ŽIVKOVIĆ

Clinic of Conservative Dentistry and Endodontics, School of Dentistry, Belgrade

INTRODUCTION Understanding the morphology of the root canal system, and especially its apical third, represents the basic precondition for the successful treatment of diseased pulp and the apical endodontium.

AIM The aim of this study was to precisely locate the main and ancillary foramina in the mesial and distal first lower molars.

METHOD One hundred extracted first lower molars, originating from persons of both sexes and three different age groups, were used in the study.

RESULTS The analysis of the sampled molars' apical third was carried out using a binocular magnifier and a digital X-ray scanner (Trophy). The results showed that the main mesial and distal root foramina were located mostly on the distal surface. The ancillary mesial and distal root foramina were located at the lingual end, in most cases. Statistical analysis demonstrated the congruence of results achieved using the binocular magnifier and digital x-ray in 100% of cases if the main foramen is located on the very top of the mesial root ($\chi^2=17.23$; $p<0.001$), and in

92.9% of cases if the main foramen is localised on the very top of the distal root of the first lower molar ($\chi^2=12.07$; $p<0.001$).

CONCLUSION The most common localisation of the main foramina for all age categories and in both mesial and distal roots is on the distal surface of the root. The greatest number of ancillary foramina was observed in the youngest age category, while they were localised most often on the lingual side of the mesial and distal root.

Key words: first lower molar; main orifice; auxiliary orifice; location

Milica JOVANOVIĆ-MEDOJEVIĆ
Klinika za bolesti zuba
Stomatološki fakultet
Rankeova 4, 11000 Beograd
Tel: 011 244 3366
E-mail: almed@drenik.net

МОЛЕКУЛАРНА ЕПИДЕМИОЛОГИЈА РОТАВИРУСА КОД ДЕЦЕ ПРЕДШКОЛСКОГ УЗРАСТА

Биљана ВУЛЕНИЋ¹, Слободан ОБРАДОВИЋ¹, Елизабета РИСТАНОВИЋ²,
Гордана КОСТИЋ¹, Петар РАДЛОВИЋ³

¹Педијатријска клиника, Клиничко-болнички центар „Крагујевац”, Крагујевац; ²Војномедицинска академија, Београд; ³Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Многе епидемиолошке студије у развијеним и земљама у развоју показале су да је ротавирус важан етиолошки агенс тешких дијарејних обољења код деце предшколског узраста. Последњих година су развијене бројне биохемијске технике за генетску и фенотипску анализу овог вируса. Помоћу технике електрофорезе у полиакриламид-гелу могуће је утврдити генетске разлике међу различитим типовима ротавируса који се изолују из столица оболеле деце, те на основу тога одредити прецизан сој вируса који циркулише у једној популацији. У периоду од 1998. до 2000. године испитана су 124 узорка столице код деце узраста до пет година с подручја Крагујевца и шире околине. Код све деце дијагностикована је акутна инфективна дијареја. *ELISA* тестом је код 13 узорака (10,3%) изолован ротавирус. Екстракција вирусне РНК је вршена директно из узорка столице, а затим је обављана електрофореза и сваки препарат је посматран под ултраљубичастом лампом и фотографисан. Анализа вирусне РНК електрофорезом у полиакриламид-гелу показала је у свим узорцима истоветну покретљивост сегмената вирусног генома. Резултати анализе вирусне РНК електрофорезом у полиакриламид-гелу код свих наших испитаника показали су присуство једног типа ротавируса. Овај налаз би могао бити последица дугогодишње изолације и ограничене флукуација становништва, али он ни у ком случају не значи да се у наредном периоду не могу изоловати и други типови ротавируса.

Кључне речи: ротавирус; електрофореза РНК; деца

УВОД

Многе епидемиолошке и клиничке студије широм света показале су да је ротавирус главни етиолошки агенс тешких дијарејних обољења код одојчади и деце узраста до две године [1]. У последњих неколико година су развијене бројне биохемијске технике за генетску и фенотипску анализу вируса. То су: техника моноклонских антитела, пептидно мапирање, тзв. *finger printing*, РНК-РНК хибридизација, електрофореза РНК у полиакриламид-гелу и друге [2].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се помоћу технике електрофорезе у полиакриламид-гелу утврде биолошке и генетске разлике међу ротавирусима који су изоловани из столица оболеле деце, да се изврши њихова типизација и утврди број сојева који циркулише у нашој популацији.

МЕТОД

Истраживање је вршено од децембра 1998. до маја 2000. године. Испитивана су деца оболела од акутног дијарејног поремећаја чији су клинички налази одговарали дијагностичким критеријумима акутне инфективне дијареје. Сва деца су лечена на Педијатријској клиници Клиничко-болничког центра у Крагујевцу. У току истраживања испитано је 124 деце. Од испитаника су узимани узорци столице и анамнестички подаци о почетку и току болести. Да би се утврдиле че-

стице вируса, столице су прегледане *ELISA* тестом а претходно стандардним методима бактериолошке дијагностике, при чему нису изоловане патогене цревне бактерије. За откривање разлике између појединих сојева ротавируса које се не могу открити другим методама примењује се електрофореза у полиакриламид-гелу (*PAGE*). То је биохемијска техника која се заснива на различитој покретљивости сегмената серумске РНК у *PAGE*, у зависности од њихове молекулске масе. Поступак је следећи: сваки појединачни узорак столице претходно чуван на -20°C растваран је у 1,5 ml пуфера за екстракцију док се не добије средње густа суспензија. Она се потом центрифугира 30 минута на 2500 rpm. У току даљег рада се користи само супернатант. Он се меша с једнаким волуменом zasiћеног фенола и центрифугира пет минута на 12000 g у минути. Супернатант се меша са 2,5 V апсолутног етанола и чува током ноћи на -20°C да би се РНК испреципитирала. Пре наношења на гел преципитат РНК је седиментиран центрифугирањем на 12000 g у минути а етанол је уклоњен. Преципитирана РНК је ресуспендована у 15-20 μl TE пуфера. Узорак је тако припремљен за електрофорезу. Она се обавља на 60 V до уласка у гел, а потом на 100 V. По завршетку електрофорезе посматра се под ултраљубичастом лампом и фотографише [3].

РЕЗУЛТАТИ

Наша истраживања, заснована на примени *PAGE*, показала су једнаку покретљивост свих сегмената вирусне РНК, односно присуство истог типа ротавируса као узročника болести код свих наших испитаника (Слика 1).



СЛИКА 1. Електрофоретска покретљивост сегмената РНК у полиакриламид-гелу.

FIGURE 1. Electrophoretic mobility of RNA segments in polyacrylamide gel

ДИСКУСИЈА

У оквиру генотипске и фенотипске анализе ротавируса методом електрофорезе у полиакриламид-гелу могли смо утврдити биолошке и генетске разлике међу ротавирусима који циркулишу у нашој популацији, што би, с практичне тачке гледишта, било значајно за превенцију ове инфекције путем имунопрофилаксе [4]. Међутим, изоловали смо исти тип ротавируса који се међусобно нису разликовали по покретљивости сегмената вирусног генома. Овакав налаз би могла објаснити наша дугогодишња изолација и изостанак нормалне флукуације становништва, како у оквирима локалног простора, тако и на међународном нивоу. Затварање у све уже животне просторе и смањење кретања народа је довело до формирања устаљених и истих типова вируса који су изазивачи инфекција на нашим просторима. У испитивањима у свету су утврђене велике разлике у броју типова ротавируса који се могу открити применом технике

PAGE, а има их од два до 32 типа [5-9]. Ови резултати не значе да геном ротавируса који циркулише на нашим просторима неће бити подложен променама у будућности те створити нове типове вируса. То је нарочито значајно за даљи рад на изучавању вирусне етиологије дијареје и за даљи рад на проналажењу што ефикаснијих мера заштите од ових инфекција.

ЗАКЉУЧАК

Епидемиолошка студија обављена на ширем подручју Крагујевца у периоду од децембра 1998. до маја 2000. године показала је присуство само једног типа ротавируса као изазивача акутног гастроентеритиса код деце узраста до пет година.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kids Health Organization. Rotavirus. Dostupno na: <http://www.healthnew.org>.
2. Krstić Lj. Klasifikacija i nomenklatura virusa. U: Krstić Lj. Medicinska virusologija. Beograd: Čigoja; 2001. p.65-79.
3. Cniped M, Howmey PM, et al. Fields virology. 2nd ed. Lipincott: Williams&Wilkins; 1990. p.1353-99.
4. Krstić LJ, Mehmedbašić I. Molekularna epidemiologija rotavirusa u Jugoslaviji. Zbornik radova. V Jugoslovenski kongres infektologa, Portorož 1987; p. 287-290, K-05.
5. Colomina J, Gil MT, Codoner P, et al. Viral proteins VP2, VP6 and NSP2 are strongly precipitated by serum and fecal antibodies in children with Rotavirus symptomatic infection. J Med Virol 1998; 56-65.
6. Holmes JL, Krikwood CD, Gerna G, et al. Characterisation of usual G 8 Rotavirus strains isolated from Egyptian children. Arch Virol 1999; 7:1381-96.
7. Palombo EA, Bugg HC, Bishop RF. Characterisation of rearranged NSP5 gene of a human Rotavirus. Acta Virol 1998; 42(1):55-59.
8. Sack B. Current treatment of infectious diseases. Infect Med 1996; 13(4):301-13.
9. Heatburn, GERDA&Digestive. Diarrhea. Dostupno na: <http://www.health.yahoo.com/Health/Centers/Digestive/37>.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF ROTAVIRUSES IN PRESCHOOL CHILDREN

Biljana VULETIĆ¹, Slobodan OBRADOVIĆ¹, Elizabeta RISTANOVIĆ², Gordana KOSTIĆ¹, Petar RADLOVIĆ³

¹Paediatric Clinic, Medical Health Centre "Kragujevac", Kragujevac; ²Military Medical Academy, Belgrade;

³Institute for Gynaecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Numerous epidemiological studies, conducted in both developed and developing countries, have shown that the rotavirus is an important aetiological agent in severe diarrhoeal diseases among preschool children. In recent years, different biochemical techniques for the genetic and phenotypic analysis of rotaviruses have been developed. The aim of this study was to define the biological and genetic differences among rotaviruses isolated from the faeces of affected children, by using the Polyacrylamide Gel Electrophoresis technique, as well as to type the viruses and establish the number of strains circulating within our population. In total, 124 faeces samples from children up to 5 years of age were analysed. With the use of the ELISA test, rotaviruses were isolated in 10.3% of cases. The extraction of viral RNA was carried out directly from the faeces samples, which was followed by electrophoresis, and finally observation using a UV lamp, and documentation with a

photo camera. The analysis of viral RNA, using Polyacrylamide Gel Electrophoresis (PAGE), revealed equal mobility in all segments of the genome. The results of our analysis demonstrated that the same strains of rotaviruses do circulate within our population. Such a result can be explained as a consequence of our years-long isolation as well as of the decreased mobility of our population. However, the results do not signify that the rotavirus genome in this region will not be susceptible to variations and that, consequently, new strains will not be created.

Key words: rotavirus; RNA electrophoresis; children

Biljana VULETIĆ
Episkopa Save 9/1, 34000 Kragujevac
Tel: 034 340 212
E-mail: sibil@ptt.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 23. 7. 2004. године.

УТИЦАЈ ТЕЖИНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА НА ВАРИЈАБИЛНОСТ ФРЕКВЕНЦИЈЕ РАДА СРЦА

Данијела ЗАМАКЛАР-ТРИФУНОВИЋ¹, Петар М. СЕФЕРОВИЋ¹, Мирјана ЖИВКОВИЋ¹,
Вера ЈЕЛИЋ¹, Горан ВУКОМАНОВИЋ², Милан ПЕТРОВИЋ¹, Наташа МИЛИЋ³,
Арсен Д. РИСТИЋ¹, Дејан СИМЕУНОВИЋ¹

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

²Универзитетска дечја клиника, Београд;

³Институт за медицинску статистику, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Код инсуфицијенције рада срца аутономна регулација кардиоваскуларног система је измењена, активност симпатикуса појачана, а парасимпатикуса смањена. Дуготрајна превага симпатичког тонууса значајна је за настанак тешких аритмија, напрасне срчане смрти и прогресивног попуштања срца. Варијабилност фреквенције рада срца (ВСФ) је неинвазиван метод процене симпатовагусног баланса у контроли функције кардиоваскуларног система.

Циљ рада Циљ рада је био да се анализира утицај тежине инсуфицијенције рада срца на варијабилност фреквенције рада срца.

Метод рада Испитана су 63 болесника с инсуфицијенцијом рада срца (78% мушкараца, просечне старости од $56,9 \pm 10,9$ година) и 14 здравих особа (57,1% мушкараца, просечне старости од $53,1 \pm 8,2$ године). Варијабилност фреквенције рада срца је испитивана анализом спектра кратког ЕКГ записа (*Cardiovit AT-60, Schiller, CH*). Испитиване су следеће компоненте спектра: *VLF* (*very low frequency* – врло ниска фреквенција), *LF* (*low frequency* – ниска фреквенција), *HF* (*high frequency* – висока фреквенција), као и *Tot Power* (*Total Power* – укупна снага спектра).

Резултати Варијабилност фреквенције рада срца је била статистички значајно нижа код болесника с инсуфицијенцијом рада срца у односу на испитанике контролне групе у свим испитиваним опсезима спектра (*VLF*: $159,89 \pm 147,02$ према $285,50 \pm 202,77 \text{ ms}^2$; $p=0,023$; *LF*: $161,48 \pm 204,01$ према $474,57 \pm 362,93 \text{ ms}^2$; $p<0,001$; *HF*: $88,58 \pm 102,47$ према $362,71 \pm 318,28 \text{ ms}^2$; $p<0,001$), као и укупна снага спектра (*Tot Power*: $723,39 \pm 644,52$ према $1807,29 \pm 1204,74 \text{ ms}^2$; $p<0,001$). Код болесника с инсуфицијенцијом рада срца постоји значајна негативна корелација варијабилности фреквенције рада срца и *NYHA* функционалне класе (*VLF*: $r=-0,391$; $p=0,002$; *LF*: $r=-0,401$; $p=0,001$; *Tot Power* $r=-0,372$; $p=0,003$). Код болесника с инсуфицијенцијом рада срца ејекциона фракција леве коморе показала је значајну позитивну корелацију са *VLF* ($r=0,541$; $p=0,002$), *LF* ($r=0,531$; $p=0,003$), *HF* ($r=0,418$; $p=0,020$) и *Tot Power* ($r=0,457$; $p=0,013$).

Закључак Смањење варијабилности фреквенције рада срца јавља се већ у почетном стадијуму попуштања рада срца (*NYHA I*). Са напредовањем болести укупна снага спектра и варијабилност унутар све три компоненте спектра се прогресивно смањују. *LF* и *Tot Power* издвајају се као најосетљивији параметри у разликовању степена попуштања рада срца. Одрђивање варијабилности фреквенције рада срца код болесника с инсуфицијенцијом рада срца може бити значајно за избор времена започињања и одабир врсте лечења, као и за праћење резултата лечења.

Кључне речи: инсуфицијенција рада срца; варијабилност фреквенције рада срца; анализа спектра

УВОД

Инсуфицијенција рада срца је значајан кардиолошки, социјални и економски проблем због високе инциденције, великог mortalитета и дилема о примени нових лекова у лечењу болесника с овим обољењем [1]. Према концепту неурохуморалне активације, попуштање рада срца се одликује активацијом бројних хормона и измењеном нервном регулацијом функције кардиоваскуларног система. Неурохуморална активација се јавља већ у раним стадијумима попуштања рада срца и значајна је за клиничко испољавање, напредовање и прогнозу тока инсуфицијенције рада срца [2]. Дуготрајна превага симпатичког тонууса важна је за настапак тешких аритмија, напрасну срчану смрт и прогресивно попуштање рада срца као пумпе [3]. Испитивање варијабилности фреквенције рада срца (ВСФ) је неинвазивни метод процене симпатовагусне равнотеже у контроли функције кардиоваску-

ларног система [4]. ВСФ се може проценити анализом кратког и дугог ЕКГ записа, статистичким методом или анализом спектра. ВСФ код болесника с инсуфицијенцијом рада срца досад је најчешће одређивана статистичком анализом дугог ЕКГ записа (24-часовни Холтер ЕКГ). Резултати ових студија показују да је код инсуфицијенције рада срца ВСФ смањена, да зависи од тежине болести и да је независан показатељ ризика за настанак смрти болесника [5]. Није познато да ли се слични подаци могу добити анализом спектра кратког ЕКГ записа (од пет до 15 минута).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај тежине хроничне инсуфицијенције рада срца на варијабилност фреквенције рада срца процењене анализом спектра кратког ЕКГ записа у основним условима.

МЕТОД РАДА

Болесници

Ради одабира болесника за ово испитивање прегледано је 112 болесника који су лечени на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду у периоду од 2000. до 2003. године. Критеријуме за укључивање у испитивање испунила су 63 болесника (78% мушкараца, просечне старости од $56,9 \pm 10,9$ година). Ти критеријуми су били: дијагностикована асимптоматска или симптоматска дисфункција леве коморе која је потврђена ехокардиографским прегледом, синусни ритам, изостанак акутног коронарног догађаја у последњих шест месеци и клинички стабилно стање у последњих месец дана. Критеријуми за неукључивање болесника у испитивање били су: апсолутна аритмија, уграђен вештачки водич ритма рада срца (*pacemaker*), значајна некардиоваскуларна болест (болест бубрега, хронична опструкциона болест плућа и сл.), честе суправентрикулне и вентрикулне екстрасистоле током снимања ЕКГ налаза који је коришћен за анализу варијабилности фреквенције рада срца. Испитивањем је обухваћено и четрнаест здравих особа ($57,1\%$ мушкараца, просечне старости од $53,1 \pm 8,2$ година). Ови испитаници нису имали значајну кардиоваскуларну нити другу болест. Њихови ЕКГ налази у стању мировања, 24-часовни Холтер ЕКГ мониторинзи и ехокардиографски налази били су нормални и примерени старосној доби. Испитаницима је директно објашњено предвиђено истраживање и уз њихов пристанак испитивање је даље спроведено.

Метод одређивања варијабилности фреквенције рада срца

У овом раду ВСФ је процењена анализом спектра кратког ЕКГ записа (од пет до 15 минута) помоћу одговарајућег апарата (*Cardiovit AT-60*, верзија 4.29, *Schiller, CH*). ВСФ је одређивана у стању мировања у преподневним часовима, у изолованој, тихој просторији. Осам сати пре снимања ВСФ испитаник није пио кафу, није јео, нити пушио. Ако је испитаник био на терапији алфа-антагонистом или бета-блокатором, после постепеног смањивања дозе лечење овим лековима је обустављено на 48 часова пре снимања. Лечење антихолинергичима, диуретичима, симпатикомиметичима и парасимпатикомиметичима такође је обустављено на 48 часова пре снимања. Математички алгоритам коришћен за анализу спектра ВСФ заснован је на Фуријеовој трансформацији, а као прозор спектра одабран је Ханингов прозор. При анализи спектра кратког ЕКГ записа испитане су три компоненте спектра: *VLF* (*very low frequency* – веома ниска фреквенција), *LF* (*low frequency* – ниска фреквенција) и *HF* (*high frequency* – висока фреквенција). Такође су анализирани *LF norm*, *HF norm*), однос *LF* и *HF* (*LF/HF*) и *Tot Power* (*Total Power* – укупна снага спектра) (Табела 1).

ТАБЕЛА 1. Параметри анализе спектра варијабилности фреквенције рада срца испитивани у овом раду.

TABLE 1. Heart rate variability parameters analysed in this study.

Параметар Parameter	Опис Description	Опсег Range
<i>VLF</i> (ms^2)	Варијанса у <i>VLF</i> опсегу Variance in <i>VLF</i> range	0.016-0.04
<i>LF</i> (ms^2)	Варијанса у <i>LF</i> опсегу Variance in <i>LF</i> range	0.04-0.15
<i>LF norm</i> (nu)	<i>LF</i> у нормализованим јединицама = $LF / (\text{укупна варијанса} - VLF) \times 100$ <i>LF</i> in normalised units = $LF / (\text{total variance} - VLF) \times 100$	0.04-0.15
<i>HF</i> (ms^2)	Варијанса у <i>HF</i> опсегу Variance in <i>HF</i> range	0.15-0.40
<i>HF norm</i> (nu)	<i>HF</i> у нормализованим јединицама = $HF / (\text{укупна варијанса} - VLF) \times 100$ <i>HF</i> in normalised units = $HF / (\text{total variance} - VLF) \times 100$	0.15-0.40
<i>LF/HF</i>	$LF [ms^2] / HF [ms^2]$	

VLF – врло ниска фреквенција; *LF* – ниска фреквенција; *LF norm* – ниска фреквенција у нормализованим јединицама; *HF* – висока фреквенција; *HF norm* – висока фреквенција у нормализованим јединицама; *LF/HF* – однос ниске и високе фреквенције
VLF – very low frequency; *LF* – low frequency; *LF norm* – low normalised frequency; *HF* – high frequency; *HF norm* – high normalised frequency; *LF/HF* – low/high frequency ratio

Статистичка обрада података

Резултати су изражени као средња вредност и стандардна девијација. Од метода аналитичке статистике у раду су коришћени методи идентификације емпиријских расподела и методи за процену значајности разлике: Студентов *t*-тест и једнофакторска нумеричка анализа варијансе (ANOVA). За процену значајности повезаности коришћен је Пирсонов (*Pearson*) коефицијент линеарне корелације. Методи параметријске статистичке анализе примењивани су у испитивању ВСФ тек после логаритамске трансформације података.

РЕЗУЛТАТИ

Клиничка обележја испитаника

Испитаници контролне групе и болесници с инсуфицијенцијом рада срца били су сличне полне структуре, приближно истих година и индекса телесне масе (*BMI*) (Табела 2). Клинички подаци о болесницима приказани су у табели 3.

ТАБЕЛА 2. Демографске особине испитаника.

TABLE 2. Demographic characteristics of study group.

Одлике Characteristics	Здрави испитаници Healthy controls	Болесници Patients
Број Number	14	63
Пол (мушки/женски) Gender (male/female)	8/6	49/14
Старост (године) Age (years)	53.1 ± 8.2	56.9 ± 10.9
Индекс телесне масе (ИТМ; kg/m^2) Body mass index (BMI; kg/m^2)	27.2 ± 3.2	26.9 ± 4.2

ТАБЕЛА 3. Клиничке особине испитиваних болесника.
TABLE 3. Clinical characteristics of study group.

Клиничке особине Clinical characteristics		Болесници (n=63) Patients (n=63)
Дилатациона кардиомиопатија Dilated cardiomyopathy		30 (47%)
Исхемијска кардиомиопатија Ischaemic cardiomyopathy		33 (53%)
Прележан инфаркт миокарда Previous myocardial infarction		21 (33.3%)
Артеријска хипертензија Arterial hypertension		38 (60.3%)
АКБГ CABG		6 (9.5%)
DM2		10 (15.9%)
Трајање попуштања рада срца (месеци) Heart failure duration (months)		51.4±45.4
NYHA I/II/III/IV		11/29/14/9
Ехокардиографска студија Echocardiograph	ЕФЛК (%) LVEF (%)	31.5±12.3
	EDD (mm)	6.7±0.9
	ESD (mm)	5.4±1.1
Терапија Therapy	Дигоксин Digoxin	67 (42%)
	Диуретик Diuretic	50 (79%)
	ACE инхибитор ACE inhibitor	52 (82%)
	Бета-блокатор Beta-blocker	40 (63%)

АКБГ – аортокоронарни бајпас графт (аортокоронарно премошћење); DM2 – дијабетес мелитус тип 2; NYHA – класификација према New York Heart Association; ЕФЛК – ејекциона фракција леве коморе; EDD – димензија леве коморе на крају дијастоле; ESD – димензија леве коморе на крају систоле
CABG – coronary artery bypass surgery; DM2 – diabetes mellitus type 2; NYHA – New York Heart Association; LVEF – left ventricle ejection fraction; EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension

Од 63 испитиваних болесника код 30 (47%) је дијагностикована дилатациона кардиомиопатија, а код остала 33 болесника (53%) исхемијска кардиомиопатија. Од испитиваних болесника 21 болесник (33,3%) је прележао инфаркт миокарда, аортокоронарно премошћење урађено је код шест болесника (9,5%), артеријска хипертензија је утврђена код 38 болесника (60,3%), а дијабетес мелитус тип 2 код 10 болесника (15,9%). Просечно време попуштања рада срца било је око четири године (51,4±45,4 месеци). У тренутку када је рађено испитивање болесници су били стабилног клиничког стања: 11 болесника припадало је класи NYHA I, 29 класи NYHA II, 14 класи NYHA III, а девет класи NYHA IV. Просечна

ејекциона фракција леве коморе код испитаника била је 31,5%. Болесници су били лечени стандардним лековима против попуштања рада срца: 42 болесника (67%) су примала дигиталис, 50 болесника (79%) диуретик, 52 (82%) ACE инхибитор, а 40 (63%) блока-тор бета-адренергичких рецептора.

Варијабилност фреквенције рада срца код здравих испитаника и болесника с инсуфицијенцијом рада срца

Укупна снага спектра и вредности сваке испитане компоненте спектра су биле статистички значајно мање код болесника с инсуфицијенцијом рада срца у односу на здраве испитанике: VLF ($p=0,023$), LF, HF и Tot Power ($p<0,001$). Однос LF/HF је био већи, а вредности LF norm и HF norm су биле мање у групи оболелих испитаника у односу на здраве, али ове разлике нису биле статистички значајне (Табела 4).

Однос варијабилности фреквенције рада срца и NYHA функционалне класе код болесника с инсуфицијенцијом рада срца

Између ВСФ и NYHA функционалне класе код болесника с попуштањем рада срца утврђена је значајна повезаност: с повећањем NYHA класе ВСФ се смањује. Статистички значајна корелација супротног смера утврђена је између NYHA класе и параметара VLF, LF и Tot Power ($p<0,01$). Корелација између NYHA класе и LF norm била је испод нивоа статистичке значајности (Табела 5).

ТАБЕЛА 5. Корелација NYHA функционалне класе и варијабилности фреквенције рада срца код испитиваних болесника.
TABLE 5. Correlation between NYHA functional class and heart rate variability in study group.

Параметар Parameter	r	p
VLF	-0.391	0.002
LF	-0.401	<0.001
HF	-0.240	0.060
LF/HF	-0.090	0.484
Tot Power	-0.372	0.003
LF norm	-0.241	0.059
HF norm	0.085	0.511

ТАБЕЛА 4. Поређење варијабилности фреквенције рада срца здравих испитаника и болесника.
TABLE 4. Comparison of heart rate variability between healthy controls and patients.

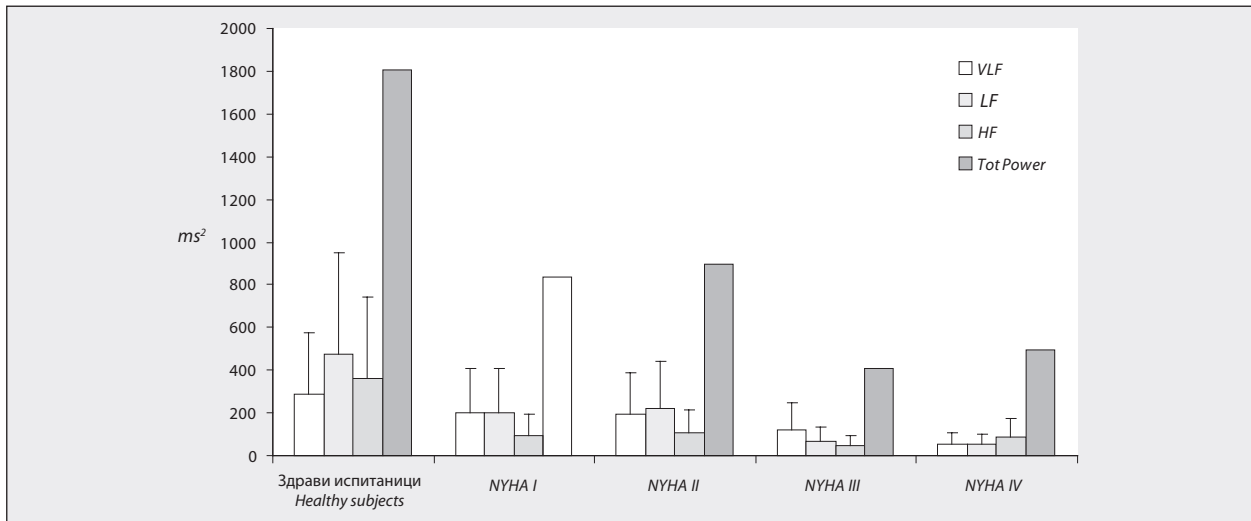
Параметар Parameter	Здрави испитаници Healthy controls	Болесници Patients	p
Фреквенција рада срца (откуцај/минут) Heart rate (beat/minute)	62.35±7.55	72.54±13.44	0.008
VLF (ms ²)	285.50±202.77	159.89±147.02	0.023
LF (ms ²)	474.57±362.93	161.48±204.01	<0.001
HF (ms ²)	362.71±318.28	88.58±102.47	<0.001
LF/HF	2.23±1.99	2.78±2.92	0.661
Tot Power (ms ²)	1807.29±1204.74	723.39±644.52	<0.001
LF norm (nu)	33.53±14.12	27.28±16.63	0.128
HF norm (nu)	24.021±15.88	16.07±10.58	0.079

Tot Power – укупна снага спектра
Tot Power – total power

Промена варијабилности фреквенције рада срца с прогресијом инсуфицијенције рада срца

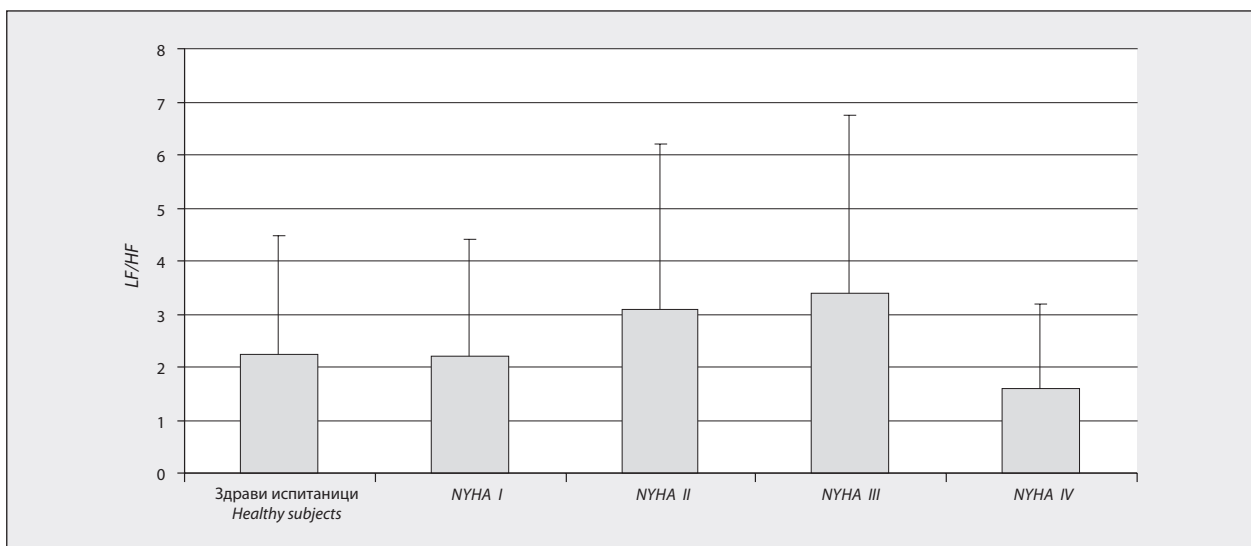
Резултати поређења ВСФ код здравих испитаника и болесника распоређених по *NYHA* функционалним класама (*NYHA I* према *NYHA II* према *NYHA III* према *NYHA IV*) приказани су на графиконима 1 и 2. За све вредности испитиваних параметара ВСФ осим *LF/HF* уочава се тренд пада с напредовањем попуштања рада срца, док *LF/HF* показује тренд пораста с повећањем *NYHA* класе. Поређење ВСФ код здравих испитаника и болесника распоређених према *NYHA* функционалним класама анализом варијансе (*ANOVA*) показало је статистички високо значајне разлике (Табела 6). Вредности *VLF* се статистички значајно разликују између здравих испитаника и болесника функционалних класа *NYHA III* ($p=0,006$) и *NYHA IV* ($p<0,001$), као и између болесника функционалних класа *NYHA I* и *NYHA IV*

($p=0,005$), *NYHA II* и *NYHA III* ($p=0,050$), *NYHA II* и *NYHA IV* ($p=0,002$). Статистички значајно различите вредности *LF* утврђене су између здравих испитаника и болесника функционалне класе *NYHA I* ($p=0,047$), *NYHA II* ($p=0,010$), *NYHA III* ($p<0,001$) и *NYHA IV* ($p<0,001$), као и између болесника функционалних класа *NYHA I* и *NYHA III* ($p=0,014$), *NYHA I* и *NYHA IV* ($p=0,011$), *NYHA II* и *NYHA III* ($p=0,004$), *NYHA II* и *NYHA IV* ($p=0,004$). Вредности *HF* су се статистички значајно разликовале између здравих испитаника и болесника функционалне класе *NYHA I* ($p=0,038$), *NYHA II* ($p=0,001$), *NYHA III* ($p<0,001$) и *NYHA IV* ($p=0,002$), као и између болесника функционалних класа *NYHA I* и *NYHA III* ($p=0,014$), те *NYHA II* и *NYHA III* ($p=0,018$). Статистички значајно различите вредности *Tot Power* (ms^2) забележене су између здравих испитаника и болесника функционалне класе *NYHA II* ($p=0,011$), *NYHA III* ($p<0,001$) и *NYHA IV* ($p<0,001$), као и између болесника функци-



ГРАФИКОН 1. Варијабилност фреквенције рада срца код здравих испитаника и болесника распоређених по *NYHA* функционалним класама.
GRAPH 1. Heart rate variability in healthy controls and heart failure patients classified in *NYHA* functional classes.

VLF – врло ниска фреквенција; *LF* – ниска фреквенција; *HF* – висока фреквенција; *Tot Power* – укупна снага спектра
VLF – very low frequency; *LF* – low frequency; *HF* – high frequency; *Tot Power* – total power



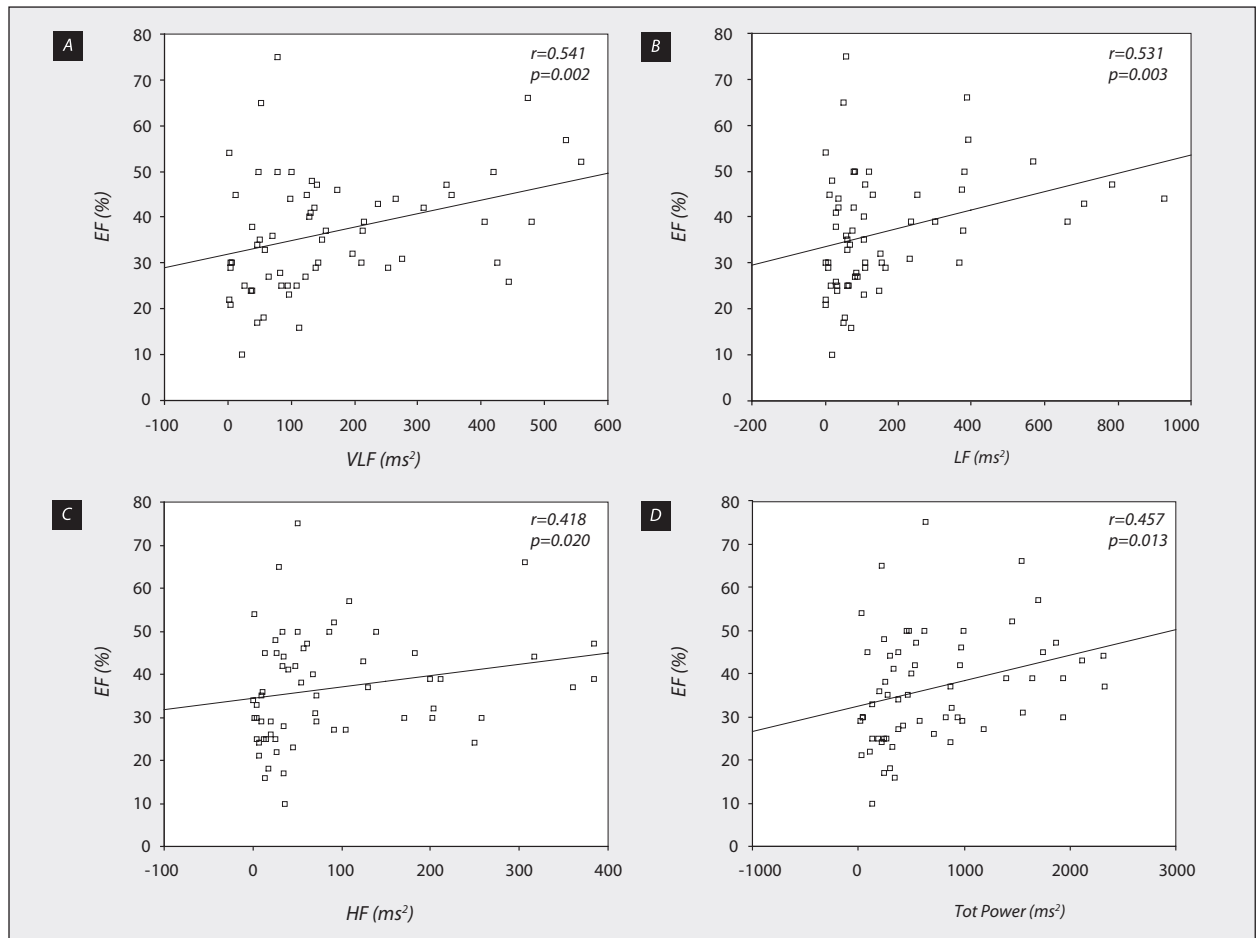
ГРАФИКОН 2. Однос ниске и високе фреквенције код здравих испитаника и болесника распоређених по *NYHA* функционалним класама.
GRAPH 2. Low/high frequency ratio in healthy controls and heart failure patients classified in *NYHA* functional classes.

ТАБЕЛА 6. Поређење варијабилности фреквенције рада срца код здравих испитаника и болесника распоређених по NYHA функционалним класама.**TABLE 6.** Comparison of heart rate variability of healthy controls and heart failure patients categorised in NYHA functional classes.

Параметар Parameter	Здрави испитаници Healthy controls (n=14)	NYHA I (n=11)	NYHA II (n=29)	NYHA III (n=14)	NYHA IV (n=9)	p*
VLF (ms ²)	285.50±202.78	204.09±195.27	192.07±138.38	123.54±132.65	54.67±51.92	0.002
LF (ms ²)	474.57±362.94	203.09±225.76	221.97±238.86	67.31±74.33	51.78±45.69	<0.001
HF (ms ²)	362.71±318.29	96.55±87.27	105.24±108.09	46.99±78.97	85.22±127.96	<0.001
LF/HF	2.23±1.99	2.21±1.66	3.10±3.51	3.38±2.78	1.60±1.96	0.274
Tot Power (ms ²)	1807.30±1204.74	834.65±566.79	893.86±667.63	408.46±466.20	493.04±732.55	<0.001
LF norm (nu)	33.53±14.12	27.68±16.03	30.32±17.72	24.86±13.71	20.52±17.64	0.089
HF norm (nu)	24.02±15.89	15.55±7.83	15.50±10.71	14.95±13.63	20.18±8.59	0.210

*ANOVA – анализа варијансе

*ANOVA – analysis of variance

**ГРАФИКОН 3.** Повезаност ејекционе фракције и веома ниске фреквенције (A), ниске фреквенције (B), високе фреквенције (C) и укупне снаге спектра (D) код испитиваних болесника.**GRAPH 3.** Correlation between ejection fraction and very low frequency (A), low frequency (B), high frequency (C), and total power (D) in study group.

EF – ејекциона фракција; VLF – врло ниска фреквенција; LF – ниска фреквенција; HF – висока фреквенција; Tot Power – укупна снага спектра
 EF – ejection fraction; VLF – very low frequency; LF – low frequency; HF – high frequency; Tot Power – total power

оналних класа NYHA I и NYHA III ($p=0,011$), NYHA I и NYHA IV ($p=0,025$), NYHA II и NYHA III ($p=0,005$), NYHA II и NYHA IV ($p=0,018$).

Поређење односа LF/HF болесника различитих функционалних класа показало је статистички гранично значајну разлику између болесника функционалних класа NYHA II и NYHA IV ($p=0,085$) и статистички значајну разлику између болесника функционалних класа NYHA III и NYHA IV ($p=0,032$).

Варијабилност фреквенције рада срца и ехокардиографски процењена функција леве коморе

ВСФ је у корелацији с ехокардиографски процењеном функцијом леве коморе код болесника са попуштањем рада срца. Утврђена је статистички значајна корелација између ејекционе фракције леве коморе и VLF ($p=0,006$), LF ($p=0,011$), HF ($p=0,02$) и Tot Power ($p=0,019$) (Графикон 3).

ДИСКУСИЈА

Већина студија о ВСФ код болесника са попуштањем рада срца рађене су испитивањем дугог (24-часовног) ЕКГ записа и најчешће је вршена статистичка анализа ВСФ [6]. Подаци о анализи спектра ВСФ кратког ЕКГ записа (2-5 минута) болесника с инсуфицијенцијом рада срца су малобројни. Резултати нашег истраживања јасно показују да је анализом спектра кратког ЕКГ записа могуће разликовати ВСФ код болесника с инсуфицијенцијом рада срца и здравог испитаника. У овом раду профил спектра ВСФ болесника са попуштањем рада срца у односу на здравог испитаника одликује мања укупна снага спектра и свих његових компоненти, са тенденцијом померања тако смањеног варијабилитета ка веома ниским фреквенцијама. Однос LF/HF код болесника је већи него код здравих испитаника. Ови резултати су у сагласности са подацима из литературе [7, 8] и могу се објаснити неурохуморалним променама. Повећање активности симпатикуса код попуштања рада срца смањује ВСФ, и то целокупну снагу спектра, као и сваку његову компоненту (VLF , LF , HF) [6]. Како је смањење LF мање него HF , однос LF/HF се код инсуфицијенције рада срца повећава.

Досадашња испитивања повезаности $NYHA$ функционалне класе и ВСФ код болесника с инсуфицијенцијом рада срца су показала статистички значајну корелацију умереног степена [9, 10]. Мало је података о начину промене профила спектра ВСФ са напредовањем инсуфицијенције рада срца и вредностима ВСФ у почетној фази попуштања рада срца. У овом раду показано је да се промене ВСФ јављају већ у почетним стадијумима попуштања рада срца. Код болесника $NYHA$ I класе, у односу на здраве испитанике, забележене су значајно ниже вредности LF , HF и $Tot Power$. Ови резултати сугеришу да већ у почетним фазама инсуфицијенције рада срца постоји неурохуморална активација која се може открити применом метода анализе спектра кратког ЕКГ записа.

Резултати нашег истраживања су показали да се с напредовањем инсуфицијенције рада срца ВСФ смањује: смањује се варијабилитет у сва три опсега спектра, $Tot Power$, вредности $LF norm$ и $HF norm$, а само однос LF/HF показује тенденцију раста. Иако се функција свих компоненти ВСФ смањује с напредовањем болести, степен ових промена није исти. $Tot Power$ је већ у почетним фазама попуштања рада срца ($NYHA$ I) значајно нижа у односу на ону забележену код испитаника контролне групе и с напредовањем инсуфицијенције рада срца и даље значајно опада. $Tot Power$ се не разликује битно између болесника $NYHA$ I и II функционалне класе, као ни између болесника $NYHA$ III и IV. Ово показује да на основу вредности укупне снаге спектра није могуће разликовати суптилније промене аутономног дисбаланса између суседних $NYHA$ класа. На сличан начин се с напредовањем попуштања рада срца мењају и вредности компоненти LF и HF . Према нашим резултатима, вредност VLF се постепено смањује с повећањем припадности $NYHA$ класи, али статистичку значајност у односу на контролу достиже тек код болесника $NYHA$ III класе. Дакле, док се вредности LF

и HF , као и $Tot Power$ нагло смањују већ у почетним стадијумима попуштања рада срца ($NYHA$ I и $NYHA$ II), варијабилност у VLF домену се дуго одржава.

Патофизиолошко објашњење промена ВСФ са напредовањем инсуфицијенције рада срца није јасно дефинисано за сваку од компоненти. Смањење вредности HF са напредовањем болести је очекивано, знајући да је HF под јаким утицајем парасимпатикуса [11]. Објашњење пада вредности LF са напредовањем попуштања рада срца није јединствено и зависи од тумачења физиолошког порекла LF . Три хипотезе објашњавају снижење вредности LF при напредовању болести. Прва хипотеза, према којој је LF под доминантним утицајем симпатикуса, пад вредности LF с напредовањем попуштања рада срца објашњава феноменом „пресићености”, тј. непрекидном неурохуморалном активацијом синусног чвора симпатикусом [6]. Друга хипотеза, која активност барорефлекса сматра главним покретачем осцилација фреквенције рада срца у LF опсегу, пад вредности LF са напредовањем инсуфицијенције рада срца тумачи смањењем сензитивности барорефлекса [12]. Трећа хипотеза, која сматра да LF потиче од централних осцилатора, промену осцилаторних механизма на нивоу централног нервног система код болесника с инсуфицијенцијом рада срца сматра одговорном за пад вредности LF [13]. Одржавање VLF на проминентном нивоу и у поодмаклим фазама попуштања рада срца сматра се последицом повећања осетљивости хеморецептора на хипоксију са напредовањем инсуфицијенције рада срца [14, 15], те неправилног ритма дисања, који се често јавља у поодмаклим стадијумима ове болести [16].

LF/HF , као показатељ релативног односа симпатикуса и парасимпатикуса, показује тенденцију повећања код болесника прве три $NYHA$ класе и у односу на контролну групу, али без статистичке значајности. Код болесника $NYHA$ IV класе долази до смањења овог односа, те је он статистички значајно нижи у односу на болеснике класе $NYHA$ III и $NYHA$ II.

Веза ВСФ и степена оштећења и тежине дисфункције леве коморе процењене ехокардиографом интезивно је испитивана од увођења ВСФ у клиничка истраживања. Резултати испитивања ове повезаности (најчешће корелације ВСФ из налаза 24-часовног Холтер ЕКГ и ејекционе фракције) код болесника с исхемијском кардиомиопатијом су контроверзни, док су подаци о јављању и степену повезаности ових параметара у групи болесника са дилатационом кардиомиопатијом конзистентнији [17-20]. Најчешће испитиван параметар је ејекциона фракција леве коморе, стандардни показатељ систолне функције леве коморе [17, 21-26]. Значајна повезаност истог смера VLF , LF , $Tot Power$ с ејекционом фракцијом, која је показана у овом раду, указује на то да систолна функција леве коморе значајно утиче на аутономну модулацију фреквенције рада срца, односно да зависи од ње.

ЗАКЉУЧАК

ВСФ болесника с инсуфицијенцијом рада срца одликује смањење укупног варијабилитета (укупне

снаге спектра), смањење вредности свих компоненти спектра с тенденцијом померања тако смањеног варијабилитета ка веома ниским фреквенцијама. Смањење ВСФ јавља се већ у почетним стадијумима попуштања рада срца. С напредовањем болести укупна снага спектра и варијабилност унутар све три компоненте спектра се смањује. На основу целокупне анализе промена, ВСФ, *LF* и *Tot Power* се издвајају као најосетљивији параметри у разликовању степена попуштања рада срца. Ехокардиографски показатељ систолне функције леве коморе је у значајној корелацији са ВСФ болесника с инсуфицијенцијом рада срца.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
2. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285:1441-6.
3. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 1998; 19:1929-35.
4. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1:229-41.
5. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999; 20:447-55.
6. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement. Physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93:1043-65.
7. Guzzetti S, Cogliati C, Turiel M, et al. Sympathetic predominance followed by functional denervation in the progression of chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16:1100-7.
8. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, et al. Heart rate variability and its sympathovagal modulation. *Cardiovasc Res* 1996; 32:208-16.
9. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107(4):565-70.
10. Lombardi F, Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. *Heart* 1998; 80:213-4.
11. Eaton GM, Cody RJ, Nunziata E, Binkley PF. Early left ventricular dysfunction elicits activation of sympathetic drive and attenuation of parasympathetic tone in the paced canine model of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92(3):555-61.
12. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96(8):2586-94.
13. Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997; 95(6):1449-54.
14. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999; 100(24):2418-24.
15. Ponikowski P, Chua TP, Amadi AA, et al. Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 77(15):1320-6.
16. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997; 96:246-52.
17. Wijnbenga JA, Balk AH, Meij SH, et al. Heart rate variability index in congestive heart failure: relation to clinical variables and prognosis. *Eur Heart J* 1998; 19(11):1719-24.
18. Birand A, Kudaiberdieva GZ, Batyraliev TA, et al. Relationship between components of heart rate variability and Doppler echocardiographic indices of left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease. *Int J Angiol* 1998; (3):244-8.
19. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, et al. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003; 107(5):727-32.
20. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor: the Framingham experience. *J Hypertens* 1996; 93:2033-6.
21. Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, et al. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997; 77:108-14.
22. Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Müller H-H, Maisch B. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000; 83:531-6.
23. Biswas PK, Basu S, Mitra KK, et al. Heart rate variability in dilated cardiomyopathy. *Indian Heart J* 2000; 52(2):187-91.
24. Fei L, Keeling PJ, Gill JS, et al. Heart rate variability and its relation to ventricular arrhythmias in congestive heart failure. *Br Heart J* 1994; 71(4):322-8.
25. Musialik-Lydk A, Sredniawa B, Pasyk S. Heart rate variability in heart failure. *Kardiolog Pol* 2003; 58(1):10-6.
26. Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Maisch B. Correlation between cardiac autonomic activity and compromise of left ventricular function in dilated cardiomyopathy. *Z Kardiolog* 2000; 89 (2):84-92.

INFLUENCE OF HEART FAILURE SEVERITY ON HEART RATE VARIABILITY

Danijela ZAMAKLAR-TRIFUNOVIĆ¹, Petar M. SEFEROVIĆ¹, Mirjana ŽIVKOVIĆ¹, Vera JELIĆ¹, Goran VUKOMANOVIĆ², Milan PETROVIĆ¹, Nataša MILIĆ³, Arsen D. RISTIĆ¹, Dejan SIMEUNOVIĆ¹

¹Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; ²University Children's Hospital, Belgrade;

³Institute for Medical Statistics, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

ABSTRACT

INTRODUCTION Autonomic regulation of cardiovascular functions in congestive heart failure is characterised by enhanced sympathetic and diminished parasympathetic activity. The long term predominance of sympathetic tone is a significant factor in arrhythmogenesis, sudden cardiac death, and progressive pump failure. Heart rate variability (HRV) is a non-invasive method for estimating the sympatho vagal balance in cardiovascular control.

AIM The aim of this study was to analyse the influence of heart failure severity on HRV.

METHOD HRV was estimated through the spectral analysis of short term ECG (Cardiovit AT 60, Schiller, CH) in 63 patients (78% male, mean age 56.9±10.9 years) and 14 healthy volunteers (57.1% male, mean age 53.1±8.2 years). The following spectral components were measured: VLF (very low frequency), LF (low frequency), HF (high frequency), and total power (Tot Power).

RESULTS All spectral components were statistically, significantly lower in patients with heart failure in comparison to healthy controls (VLF: 159.89±147.02 vs. 285.50±202.77 ms²; p=0.023, LF: 161.48±204.01 vs. 474.57±362.93 ms²; p<0.001, HF: 88.58±102.47 vs. 362.71±318.28 ms²; p<0.001), as well as total power (Tot Power: 723.39±644.52 vs. 1807.29±1204.74 ms²; p<0.001). A sig-

nificant, negative correlation between HRV parameters and NYHA class was detected in heart failure patients (VLF: r=-0.391; p=0.002, LF: r=-0.401; p=0.001, and Tot Power r=-0.372; p=0.003). Ejection fraction proved to be in significant, positive correlation to VLF (r=0.541; p=0.002), LF (r=0.531; p=0.003), HF (r=0.418; p=0.020), and Tot Power (r=0.457; p=0.013).

CONCLUSION Significant HRV reduction is a precursor to incipient heart failure (NYHA I). In heart failure progression, total power as well as the power of all spectral components is progressively reduced. LF and Tot Power are the most prominent parameters for discriminating between the different stages of heart failure. These results could promote HRV as an important decision-making tool in heart failure treatment as well as in monitoring the results of that treatment.

Key words: heart failure; heart rate variability; spectral analysis

Danijela ZAMAKLAR-TRIFUNOVIĆ
Institut za kardiovaskularne bolesti
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 8, 11000 Beograd
Tel/faks: 011 361 4738
E-mail: hose@eunet.yu

УТИЦАЈ ХИПЕРТОНО-ХИПЕРОНКОТСКОГ РАСТВОРА НА КАРДИОВАСКУЛАРНУ ФУНКЦИЈУ ТОКОМ ОПЕРАЦИЈА НА АБДОМЕНСКОЈ АОРТИ У ПЕРИОПЕРАЦИОНОМ ПЕРИОДУ

Љиљана ШОШКИЋ¹, Биљана МИЛИЧИЋ², Бранко МИЛАКОВИЋ³,
Лазар ДАВИДОВИЋ⁴, Ивана ВРАНИЋ⁵, Тијана СИМИЋ¹, Наташа КОВАЧЕВИЋ-КОСТИЋ¹,
Милош ВЕЛИНОВИЋ¹, Радомир СИНЂЕЛИЋ¹

¹Одељење анестезије и интензивне терапије, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд; ²Служба поликлиничке анестезије, Институт за анестезију и реанимацију, Клинички центар Србије, Београд; ³Одељење анестезије и интензивне терапије, Институт за неурохирургију, Клинички центар Србије, Београд; ⁴Клиника за васкуларну хирургију, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд; ⁵Клиника за кардиологију, Институт за кардиоваскуларне болести, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Операције на абдоменској аорти су и даље праћене значајним морбидитетом и mortalитетом, који су изазвани високом преваленцијом удружених болести срца и плућа. Циљ рада је био да се испита утицај хипертоно-хиперонкотског раствора на кардиоваскуларну функцију болесника за време док се попречна клема налази на аорти, као и после уклањања попречне клеме с аорте. Проспективном рандомизираним студијом обухваћено је 40 болесника подвргнутих хируршком лечењу абдоменске аорте у условима опште ендотрахеалне анестезије. Према врсти раствора који је инфундован од тренутка постављања попречне клеме на аорту до њеног уклањања с аорте, болесници су сврстани у две једнаке групе. Испитивана група је примала малу количину хипертоно-хиперонкотског раствора, а контролна група инфузију физиолошког раствора. Минутни волумен срца се значајно више повећао у испитиваној групи од $5,67 \pm 2,95$ на $7,05 \pm 3,39$ l/min него у контролној групи од $4,98 \pm 2,06$ на $5,99 \pm 3,02$ l/min ($p=0,004$). Централни венски притисак се повећавао у испитиваној групи са $8,75 \pm 3,67$ на $9,30 \pm 2,77$ mm Hg, на супрот контролној групи, где се смањивао од $6,84 \pm 2,73$ на $6,45 \pm 2,50$ mm Hg ($p=0,022$). Плућни дијастолни притисак у испитиваној групи повећао се од $15,95 \pm 5,61$ на $16,65 \pm 6,53$ mm Hg, а у контролној групи се смањивао са $12,65 \pm 4,28$ на $11,85 \pm 3,91$ mm Hg ($p=0,021$). Количина примењених кристалоида је 24 часа после уклањања клеме с аорте била значајно мања у испитиваној групи ($p=0,000$). За постизање задовољавајуће кардиоваскуларне стабилности болесника, по уклањању попречне клеме с аорте, била је потребна већа количина кристалоида и хуманог албумина током лечења само изотоним раствором, а 24 часа после операције код ових болесника је забележен позитиван баланс течности.

Кључне речи: хипертони слани раствори; абдоменска аорта; хемодинамика; декстри; интраваскуларни волумен

УВОД

Током операција на абдоменској аорти проблем у анестезиолошком третману може настати при надокнади интраваскуларног волумена [1]. Болесници који болују и од пратећих болести срца и плућа могу представљати потешкоћу анестезиологу, јер потреба за већом количином течности у кратком временском интервалу код ових болесника може довести до настанка плућног едема, тј. акутног попуштања функције леве коморе [2-3]. Зато се болесници подвргавају инвазивном мониторингу, који даје брзе одговоре на хемодинамске промене удружене с постављањем попречне клеме на аорту и њеним уклањањем, као и наглим и великим губицима крви [4]. Попречно клемовање аорте доводи до акутног напрезања зида леве коморе, исхемије или хипоперфузије органа и накупљања киселих производа метаболизма у ткивима дистално од места клемовања [5]. Уклањањем попречне клеме развија се синдром малог минутног волумена срца [3, 6].

У последње две деценије прошлог века почело је лечење хиповолемије хипертоним сланим растворима [7]. То су раствори натријум-хлорида (NaCl) чији је тоницитет 1,8-10%, а осмоларност 1100-2400 mOsm/l. По примени инфузије хипертоно-хиперонкотског ра-

створа нагло се успоставља осмотски градијент између интраћелијског и екстраћелијског простора, што доводи до брзог мобилисања ендogene воде, најпре из еритроцита и ендотела капилара, и преусмеравања у интраваскуларни одељак, тј. долази до експанзије волумена плазме [8-9]. Раствор декстрана који се додаје хипертоној солуцији доприноси дужем задржавању те воде у интраваскуларном простору [10].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај хипертоно-хиперонкотског раствора на кардиоваскуларну функцију болесника за време док се попречна клема налази на аорти, као и после њеног уклањања с аорте.

МЕТОД РАДА

Проспективном рандомизираним студијом обухваћено је 40 болесника који су хируршки лечени на Институту за кардиоваскуларне болести Клиничког центра Србије у Београду. Болесници су били подвргнути реконструктивном захвату на абдоменској аорти због анеуризме абдоменске аорте или Леришо-

ве болести. Операције су извођене у положају на леђима, где је примењиван трансперитонеумски приступ аорти и ингвинални приступ феморалним артеријама у условима опште ендотрахеалне анестезије. Инвазивни мониторинг је подразумевао: постављање каниле у радијалну артерију, како би се измерио системски артеријски притисак, постављање централног венског катетера (ЦВК) у унутрашњу југуларну вену и постављање катетера у плућну артерију *Swan-Ganz* (Abbott, USA, 7.5 F), како би се измерио васкуларни притисак у плућима. За мерење минутног волумена срца (CO) термодилуционим методом коришћен је апарат *Oximetrix 3* (Abbott, USA).

Свим болесницима примењен је мидазолам у дози од 5 mg i.m. 45 минута пре увода у анестезију. За увод у анестезију примењен је мидазолам у дози од 0,3 mg/kg, а за релаксацију мишића сукцинилхолин у дози од 1 mg/kg i.v. Болесници су повезивани с апаратом за анестезију, при чему је за вентилацију плућа коришћена смеша гасова. Однос кисеоника и азот-оксидула био је 2:3, а испарљиви анестетик (халотан) је примењен у количини 0,8-1,5 Vol%. За постизање аналгезије примењен је фентанил у тоталној дози 1-3 mg, а за одржање релаксације мишића панкуронијум-бромид у тоталној дози 10-12 mg. Као антикоагуланс примењен је хепарин у дози од 5000 ИЈ i.v. Управљање хемодинамским збивањима је спроведено на следећи начин: за одржавање систолног системског артеријског притиска између 100 и 150 mm Hg примењени су нитроглицерин и пресолол за хипертензију, односно допамин за хипотензију. Пулс и ритам рада срца праћени су преко ЕКГ монитора, и то два одвода: DII и V5.

Болесници су били сврстани у две групе према врсти раствора који је примењен за време док је попречна клема била на аорти. Испитивана група (А) примала је мешавину 7,2% NaCl и 10% декстрана 70 (50:50) у дози од 4 ml/kg кроз ЦВК. Контролна група (В) примала је 0,9% NaCl, просечно око 2000 ml кроз ЦВК. Из студије су искључени болесници код којих је ниво креатинина у серуму пре операције био ве-

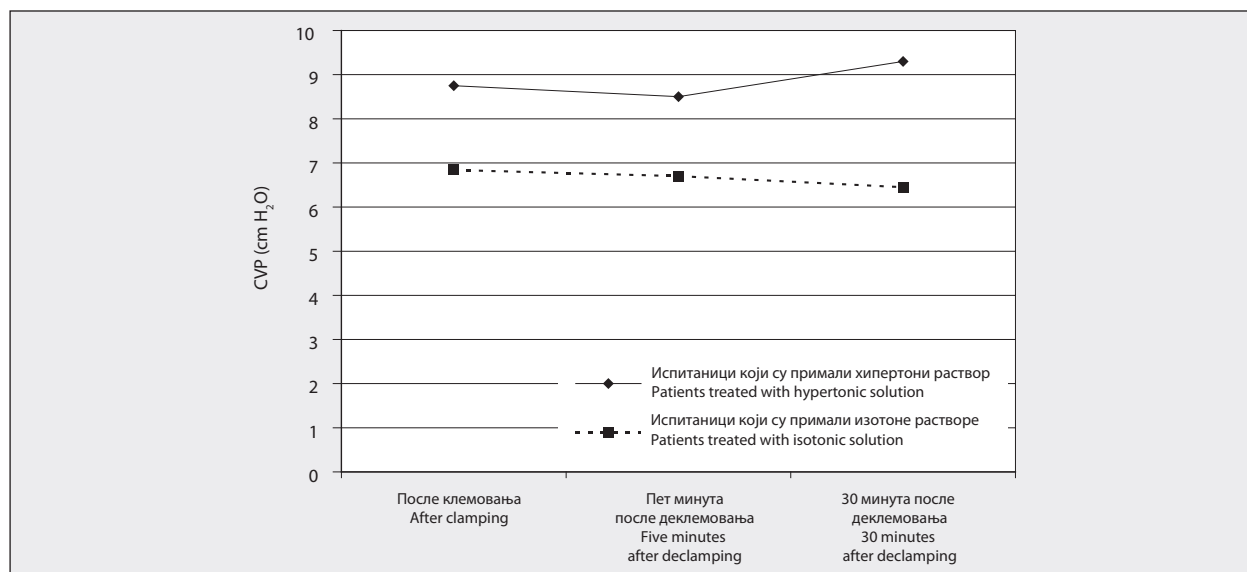
ћи од 130 $\mu\text{mol/l}$, а ејекциона фракција срца мања од 40%. Код свих болесника варијабле кардиоваскуларне функције мерене су у три референтна времена: непосредно по стављању клеме на аорту (T_1), пет минута после скидања клеме с аорте (T_2) и тридесет минута после скидања клеме с аорте (T_3). Такође су бележени губици (диуреза, крвављење) и унос течности (кристалоиди, крв, деривати крви), како током операције, тако и после ње. Подаци су статистички обрађени методима дескриптивне статистике, двофакторском анализом варијансе с поновљеним мерењима, Ман-Витнијевим (*Mann-Whitney*) U-тестом и Студентовим t-тестом.

РЕЗУЛТАТИ

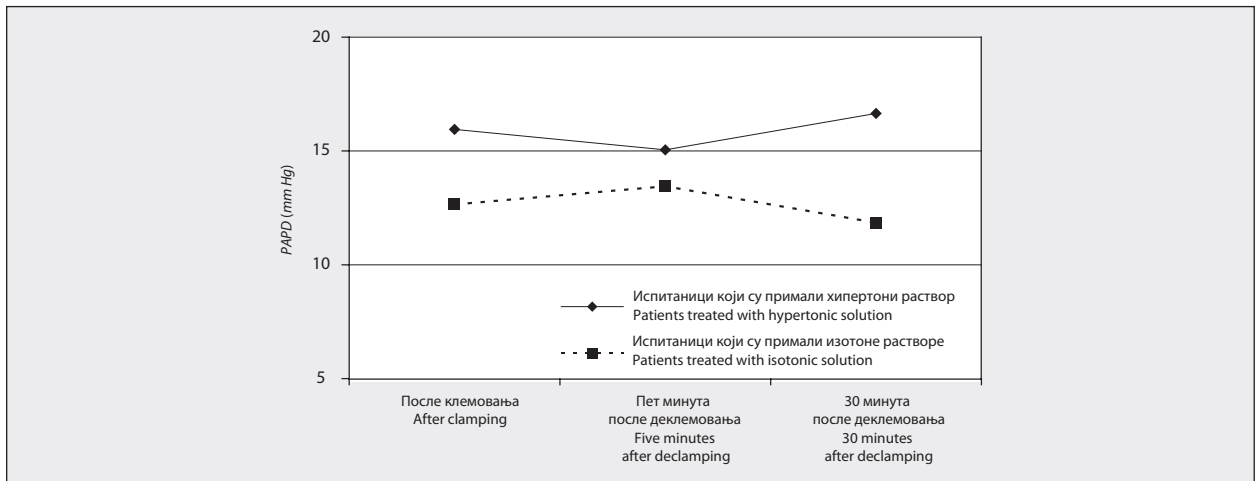
Обе групе болесника биле су хомогене у расподели према полу, старости, телесној тежини, телесној висини и времену трајања клемовања аорте. Статистички значајна разлика између група утврђена је у вредностима централног венског притиска (CVP), CO, плућног дијастолног притиска (PAPD), количини изгубљене крви, количини датих кристалоида и хуманих албумина.

Вредности CVP су се повећале у испитиваној групи од $8,75 \pm 3,67$ на $9,30 \pm 2,77$ mm Hg, у односу на контролну групу, где се вредност CVP смањила са $6,84 \pm 2,73$ на $6,45 \pm 2,50$ ($p=0,022$). Вредности PAPD у испитиваној групи повећале су се од $15,95 \pm 5,61$ на $16,65 \pm 6,53$ mm Hg, у односу на контролну групу, где су се вредности PAPD смањиле са $12,65 \pm 4,28$ на $11,85 \pm 3,91$ mm Hg ($p=0,021$). Вредности CVP и PAPD статистички значајно су се разликовале између група. У контролној групи бележи се континуирано смањење вредности, док су код болесника испитиване групе забележене веће вредности са врхом у T_3 (Графициони 1 и 2).

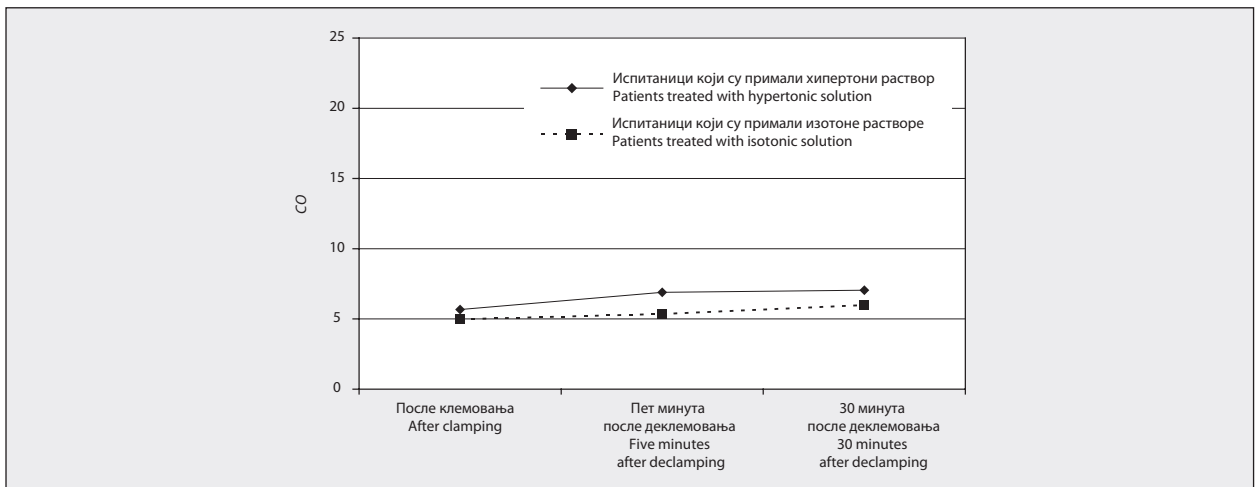
Вредности CO су се у испитиваној групи повећале од $5,67 \pm 2,95$ на $7,05 \pm 3,39$ l/min, а у контролној групи од $4,98 \pm 2,06$ на $5,99 \pm 3,02$ l/min ($p=0,004$). Вредности CO статистички значајно су се разликовале изме-



ГРАФИКОН 1. Централни венски притисак (CVP).
GRAPH 1. Central venous pressure (CVP).



ГРАФИКОН 2. Плућни дијастолни притисак (PAPD).
GRAPH 2. Pulmonary artery diastolic pressure (PAPD).



ГРАФИКОН 3. Минутни волумен срца (CO).
GRAPH 3. Cardiac output (CO).

ђу група. У обе групе забележено је континуирано повећање вредности, с тим што су вредности код болесника испитиване групе биле веће (Графикон 3).

Статистички значајна разлика у количини изгубљене крви између анализираних група утврђена је 24 часа по уклањању клеме с аорте ($p=0,000$). Количина изгубљене крви била је већа у испитиваној групи. Значајно веће количине кристалоидних раствора и хуманих албумина примили су болесници контролне групе мерено 24 часа после скидања клеме с аорте (Графикон 4).

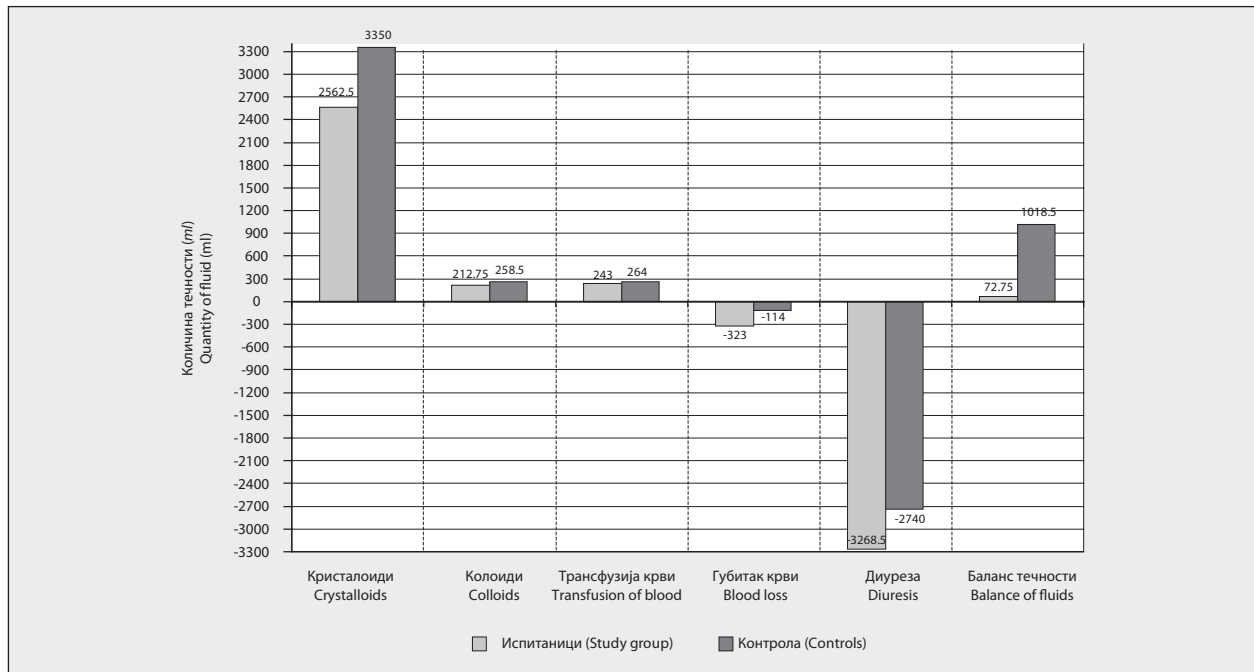
ДИСКУСИЈА

Код болесника који се подвргавају операцији на абдоменској аорти може се развити кардиоваскуларна нестабилност после уклањања попречне клеме с аорте. Тада долази до хиповолемије и хипотензије, које се могу погоршати услед дејства киселих метаболита који су доспели у циркулацију. Ово стање је праћено тахикардијом, смањењем CO, CVP, плућног капиларног „wedge” притиска (PCWP) и системског

васкуларног отпора (SVR). Тај период је праћен надокнадом волумена, што би требало чинити опрезно умереним количинама течности [11].

Хипертони раствор је јефтин плазма-експандер који не изазива алергијске реакције или трансмисију инфективних агенаса. Хипертони раствор доводи до преусмеравања унутархелијске и ванхелијске воде у интраваскуларни простор, повећавајући га од три до седам пута [12]. Промене у циркулацији које се при томе дешавају су краткотрајне и пролазне. Праћене су повећањем осмоларности плазме уз брзо успостављање равнотеже између унутархелијског и ванхелијског одељка. Хипертони раствор поспешује екскрецију вишка течности која је задржана у организму, те тако смањује едем ткива.

Клиничке студије су показале да инфузија хипертоничког раствора поправља хемодинамски одговор код хеморагијског шока, хиповолемије (на пример, после увода у спиналну анестезију), у кардиогеном шоку (на пример, код инфаркта десне коморе), у стањима после скидања клеме с аорте, као и у лечењу повреда главе, смањујући интракранијални притисак [7, 8, 13-15].



ГРАФИКОН 4. Баланс течности (ml).
GRAPH 4. Balance of fluids (ml).

У раду су добијене статистички значајне разлике између посматраних група болесника у вредностима следећих варијабли: *CVP*, *PAPD*, *CO*. Значајна разлика је добијена и у количини изгубљене крви, као и у количини примењених кристалоидних раствора и хуманог албумина у постоперационом периоду.

Највеће разлике између вредности *CVP*, *CO* и *PAPD* биле су тридесет минута после скидања клеме у корист испитиване групе. Објашњавају се максимумом дејства хипертоног раствора, тј. експанзијом волумена плазме. Вредности *CO* се континуирано повећавају услед повећања не само интраваскуларног волумена, већ и контрактилности миокарда код болесника испитиване групе. Мада није било статистички значајне разлике између група у вредностима средњег системског артеријског притиска (*MAP*), уочена је његова тенденција ка стабилнијим вредностима код болесника испитиване групе. После почетног краткотрајног смањења вредности у T_2 , те се вредности задржавају до краја посматраног периода у испитиваној групи, док се у контролној групи бележи континуирано смањење вредности. Споредни нежељени ефекат инфузије хипертоног раствора објављен је у студијама на анималним и хуманим моделима. То је краткотрајно почетно смањење вредности *MAP* [16]. Ово може бити потенцијално опасно код болесника с нарушеном резервом срца, а избегава се успоравањем инфузије хипертоног раствора [17]. Стога примењивање инфузије хипертоног раствора после скидања клеме с аорте може бити неразумно, јер је тај период праћен хипотензијом. У том периоду примењивање хипертоног раствора представља опасност, будући да краткотрајно смањење вредности *MAP* може погоршати већ постојећу хипотензију. Ови налази су у сагласности са налазима Шакфорда (*Shackford*) и сарадника [18], који су током операција анеуризме абдоменске аорте (*AAA*) примењивали 7,5% *NaCl*, као

и Албрехта (*Albrecht*) и сарадника [19], који су примењивали хипертони раствор у болусима од 50 ml до постизања оптималне хемодинамске стабилности током истих операција. Ови налази су у сагласности и са подацима Криста (*Christ*) и сарадника [20], који су упоређивали утицај хипертоно-хиперонкотских раствора (7,2% *NaCl* – 6% скроб, 7,2% *NaCl* – 10% скроб и 7,2% *NaCl* – 10% декстран 60) с инфузијом изотоног раствора *NaCl* код операција *AAA*.

Вредности *PCWP* и *CVP* нису се значајно разликовале између група. Елингер (*Ellinger*) и сарадници [21] су сугерисали да се оптимални индекс рада срца (*CI*) може постићи титрирањем инфузије хипертоног раствора према вредностима *PCWP* [21]. Укупна потребна количина раствора била је, у просеку, 167 ml.

Хипертони раствор повећава контрактилност миокарда, смањује едем миокарда (који је важан фактор миокардне дисфункције) и доводи до повећања вредности *CO* [22]. С друге стране, Велте (*Welte*) и сарадници [23] су показали да код коронарне стенозе примена инфузије хипертоног *NaCl* и декстрана 60 не доводи до побољшања коронарног перфузионог притиска. Болт (*Boldt*) и сарадници [17] нису уочили попуштање функције леве коморе код болесника који су примали хипертони раствор. Смањење функције леве коморе није забележено ни у великој мултицентричној студији када су болесници у хеморагијском шоку реанимирани инфузијама хипертоног сланог раствора [24]. Јарвела (*Järvelä*) и Каукинен (*Kaukinen*) [25] су испитивали утицај 7,5% *NaCl* код операција аорто-коронарног премештавања. Овај раствор је примењиван у малој количини после одвајања од вантелесног крвотока. Потврђена је ефикасност хипертоног раствора. Забележено је значајно повећање *MAP* и *CO* у испитиваној групи. Дејство је трајало један сат. Исти аутори су са сарадницима [26] поредили 7,5% *NaCl* и 0,9% *NaCl* као почетну инфузију течности.

сти пре увода у спиналну анестезију и утицај истих раствора на ванћелијски волумен код болесника после аорто-коронарног премошћивања. Поред позитивног хемодинамског ефекта на *CO* и *CVP*, повећава се и ванћелијски волумен течности. Забележено је смањење телесне тежине после вантелесног крвотока у испитиваној групи [27].

Није утврђена статистички значајна разлика у количини диурезе између две групе испитаника ни интраоперационо, ни постоперационо. У испитиваној групи су током периода после операције забележене веће количине диурезе, што показује да би се могла очекивати и статистичка значајност да је у питању био већи број болесника. Албрехт [19] је показао да после инфузије хипертоног раствора долази до повећања вредности хуманог натриуретичког фактора и цикличног гванозин-монофосфата [19]. Такође долази до повећања диурезе. Хипертони раствор доводи до осмотске диурезе. Условљава директну вазодилатацију бубрега и повећање гломерулске филтрације [28]. При том се смањује лучење алдостерона, повећава екскреција натријума и нешто слабије се излучује калијум [29]. Овај повољан диуретски ефекат изазива повећање хематокрита. Јарвела и сарадници [26] су у својој студији где су примењивали 7,5% *NaCl* код болесника с аорто-коронарним премошћивањем после одвајања од вантелесног крвотока показали снажан диуретски ефекат хипертоног раствора у испитиваној групи [25].

Када је у питању количина изгубљене крви, статистички значајно веће крвавање забележено је у испитиваној групи, нарочито у постоперационом периоду. У литератури нема објављених података да инфузија хипертон-хиперонкотског раствора доводи до појачаног крвавења ни интраоперационо, ни постоперационо, иако је показано да благо продужава протромбинско време и смањује агрегацију тромбоцита [30], а декстран је придодат у тако малој количини да би имао значајне ефекте [31, 32]. Обилније крвавање у испитиваној групи објашњава се хируршким разлозима. Наиме, код два болесника испитиване групе је поново интервенисано због крвавења.

У раду је забележена значајна разлика у количини примењених кристалоидних раствора и хуманог албумина. Веће количине су примили болесници контролне групе. Код обе групе болесника забележена је задовољавајућа кардиоваскуларна стабилност, с тим што је она код болесника испитиване групе постигнута равнотежом течности. Код болесника контролне групе забележен је „позитиван баланс“ течности и вишак од око 1000 *ml* течности. Како се тек другог или трећег дана после операције очекује реапсорпција воде из трећег простора, у том периоду би се могао очекивати још „позитивнији баланс“ течности у контролној групи. До сличних налаза дошли су и Шакфорд и сарадници [18]. Они су уочили значајно мањи „позитивни баланс“ течности (више од 4000 *ml*) у испитиваној групи у односу на контролну групу (више од 9000 *ml*). Шакфорд и сарадници [18] и Крист и сарадници [20] су показали значајно мању надокнаду и раствора кристалоида и раствора колоида у испитиваној групи. Тридесет минута од завршетка инфузије хипертон-хиперонкотског раствора вредности

PCWP почињу брзо да се снижавају, па се у том периоду препоручује примена колоида.

ЗАКЉУЧАК

Резултати нашег испитивања показују да је у spreчавању развоја стања шока после уклањања попречне клеме с аорте инфузија хипертон-хиперонкотског раствора значајно више повећала вредности *CVP*, *PAPD* и *CO* него инфузија изотоног раствора. Двадесет четири часа после скидања клеме с аорте течности су уравнотежене код болесника који су примали хипертони раствор, док је код болесника који су примали изотони раствор забележен вишак течности за више од 1000 *ml*. За постизање задовољавајуће кардиоваскуларне стабилности током терапије хипертоним раствором потребна је мања количина кристалоида и хуманог албумина него при терапији само изотоним растворима.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brimacombe J, Berry A. A review of anesthesia for ruptured abdominal aortic aneurysm with special emphasis on preclamping fluid resuscitation. *Anesth Intens Care* 1993; 21:311-23.
2. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72:153-84.
3. Clark NJ, Stanley TH. Anesthesia for vascular surgery. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. New York: Churchill-Livingstone; 1994. p.1851-95.
4. Berlaak JF, Abrams JH, Gilmour IJ, O'Conner SR, Kinghton DR, Cerra FB. Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. *Ann Surg* 1991; 214:289-98.
5. Attia RR, Murphy JD, Snider M, Lappas DG, Darling RC, Lowenstein E. Myocardial ischemia due to infrarenal aortic crossclamping during aortic surgery in patients with severe coronary artery disease. *Circulation* 1976; 53:961-5.
6. Carey LD, Lowery BD, Cloutier CT. Hemorrhagic shock. *Curr Prob Surg* 1971; 8:1048.
7. De Felipe JJ, Timoner J, Velasco IT, et al. Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 1980; 2:1002-4.
8. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva, et al. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980; 239:H664-H673.
9. Dunhan PB, Kelley SJ, Logue PJ. Extracellular Na^+ inhibits Na^+/H^+ exchange: cell shrinkage reduces the inhibition. *Am J Cell Physiol* 2004; 287:C336-C344.
10. Messmer K. Die wirkung hypertoner lösungen bei ratten im irreversiblen shock. *Anesthesist* 1968; 17:295-9.
11. Olthof CG, Jansen PG, de Vries JP, et al. Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a noninvasive conductive technique. *Acta Anesthesiol Scand* 1995; 39:508-12.
12. Järvelä K, Koskinen M, Kaukinen S, Kööbi T. Effects of hypertonic saline (7.5%) on extracellular fluid volumes compared with normal in aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:210-5.
13. Ramirez JAF, Serrano CV, César LAM, et al. Acute hemodynamic effects of hypertonic (7.5%) saline infusion in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction. *Circ Shock* 1992; 37:220-5.
14. Freshman SP, Batistella FD, Matteucci M, Wisner DH. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma* 1993; 35:344-8.
15. Chiara O, Pelosi P, Brazzi L, et al. Resuscitation from hemorrhagic shock: experimental model comparing normal saline, dextran and hypertonic saline. *Crit Care Med* 2003; 31(7):1915-22.
16. Kien ND, Kramer GC, White DA. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1991; 73:597-602.

17. Boldt J, Hammermann H, Hempelmann G. Koloidhaltige hypertone Lösungen in der kardiochirurgie. *Zentralbl Chir* 1993; 118:250-6.
18. Shackford SR, Sise MJ, Fridlung PH, et al. Hypertonic sodium lactate versus lactated ringers solutions for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 1983; 94:41-51.
19. Albrecht MD, Schroth M, Fahnille M, Ellinger K. Effects of hypertonic/hyperoncotic infusion on the human atrial natriuretic factor in a standardized clinical trial. *Shock* 1995; 3:152-6.
20. Christ F, Nicklas M, Kreimeier U, Lanterjung L, Peter K, Messmer K. Perioperative fluid management during abdominal aortic aneurysm repair: Therapeutic Approaches. *Progr Appl Microcirc* 1996; 22:33-47.
21. Ellinger K, Fahnille M, Schroth DM, et al. Optimal perioperative titrated dosage of hypertonic/hyperoncotic solutions in cardiac risk patients. *Shock* 1995; 3:167-72.
22. Kien ND, Reitan JA, White DA, Wuh CH, Eisele JH. Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetised dogs. *Circ Shock* 1991; 35:109-16.
23. Welte M, Lacknermeier P, Habler O, et al. Effects of hypertonic saline/dextran on poststenotic myocardial perfusion, metabolism and function during resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetised pigs. *Shock* 1997; 7:119-30.
24. Mattox KL, Manings PA, Moore EE, et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for posttraumatic hypotension: the USA multicenter trial. *Ann Surg* 1991; 213:482-91.
25. Järvelä K, Kaukinen S. Hypertonic saline (7.5%) after aortocoronary bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18:100-7.
26. Järvelä K, Houkonen SE, Järvelä T, Kööbi T, Kaukinen S. The comparison of hypertonic saline (7.5%) and normal saline (0.9%) for initial fluid administration before spinal anesthesia. *Anaesth Analg* 2000; 91:1461-5.
27. Järvelä K, Kaukinen S. Hypertonic saline (7.5%) decreases perioperative weight gain in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [in press].
28. Fujita T, Matsuda Y, Shibamoto T, Uematsu H, Sawano F, Koyama S. Effects of hypertonic saline infusion on renal vascular resistance in anesthetised dogs. *Jpn J Physiol* 1991; 41:653-63.
29. Drummer C, Gerzer R, Heer M. Effects of acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262:F744-F754.
30. Hess JR, Dubick MA, Summary JJ, Bangal RR, Wade CE. The effects of 7.5% NaCl/6% dextran 70 on coagulation and platelet aggregation in humans. *J Trauma* 1992; 32:40-4.
31. Reed RL, Johnston TD, Chen Y, Fischer RP. Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation. *J Trauma* 1991; 31:8-14.
32. Coats TJ, Heron M. The effects of hypertonic saline dextran on whole blood coagulation. *Resuscitation* 2004; 60(1):101-4.

EFFECT OF INFUSION OF HYPERTONIC-HYPERONCOTIC SOLUTION ON CARDIOVASCULAR FUNCTION IN SURGERY OF THE ABDOMINAL AORTA DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD

Ljiljana ŠOŠKIĆ¹, Biljana MILIČIĆ², Branko MILAKOVIĆ³, Lazar DAVIDOVIĆ⁴, Ivana VRANIĆ⁵, Tijana SIMIĆ¹,
Nataša KOVAČEVIĆ-KOSTIĆ¹, Miloš VELINOVIĆ¹, Radomir SINĐELIĆ¹

¹Department of Anaesthesia and Intensive Care, Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Policlinic Anaesthesia Facility, Institute for Anaesthesia and Reanimation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

³Department of Anaesthesia and Intensive Care, Institute for Neurosurgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

⁴Department of Vascular Surgery, Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

⁵Department of Cardiology, Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION When blood flow is decreased, as in prolonged hypovolaemia and hypotension, or in the course of transversal clamping of the aorta during aortic reconstruction, nutritive tissue perfusion can also fall below the critical level.

AIM The objective of this study was to analyse the effects of hypertonic-hyperoncotic solution on cardiovascular function during reconstruction of the abdominal aorta.

METHOD This prospective randomised study included 40 patients. All patients underwent surgery of the abdominal aorta under general endotracheal anaesthesia. Based on the type of solution infused from the time of clamping to the moment of the removal of the transversal aortic clamp, the patients were divided into two groups of 20. The study group was infused with a small volume of hypertonic-hyperoncotic solution, while the controls were administered infusions of isotonic solution. Patients with a preoperative creatinine level over 130 $\mu\text{mol L}^{-1}$ and an ejection fraction of less than 40% were excluded from the study.

RESULTS Cardiac output increased from 5.67 ± 2.95 to $7.05 \pm 3.39 \text{ L min}^{-1}$ in the study group, in comparison to the controls, where it increased from 4.98 ± 2.06 to $5.99 \pm 3.02 \text{ L min}^{-1}$ ($p=0.004$). Central venous pressure increased from 8.75 ± 3.67 to $9.30 \pm 2.77 \text{ mm Hg}$ in the study group, in comparison to the controls, where the values decreased from 6.84 ± 2.73 to $6.45 \pm 2.50 \text{ mm Hg}$ ($p=0.022$). Diastolic pulmonary artery pressure increased from 15.92 ± 5.61 to $16.65 \pm 6.53 \text{ mm Hg}$ in the study group, in comparison to the controls, where it decreased from 12.65 ± 4.28 to $11.85 \pm 3.91 \text{ mm Hg}$ ($p=0.021$). The amount

of given crystalloids 24 hours after the removal of the aortic clamp totalled $2562.5 \pm 485.82 \text{ mL}$ in the study group, versus $3350 \pm 727.29 \text{ mL}$ in the control group ($p=0.000$). The amount of given human albumins 24 hours after the removal of the aortic clamp totalled $30 \pm 49.74 \text{ mL}$ in the study group versus $100 \pm 4.34 \text{ mL}$ in the control group ($p=0.001$).

CONCLUSION Haemodynamic stability of patients and adequate organ perfusion during surgery are achieved through the infusion of hypertonic-hyperoncotic solution, which maintains optimal values of: cardiac output, mixed venous oxygen saturation, and delivery of oxygen, while reducing alveolo-arterial oxygen difference. The balance of fluids, 24 hours after the removal of the aortic clamp, was maintained with the aid of hypertonic-hyperoncotic solution, while isotonic solution produced an excess of over 1000 mL of fluid in the control patients. Hypertonic-hyperoncotic solution increases cardiac output considerably more than does isotonic solution, and its application significantly reduces the accumulation of crystalloid solutions and human albumins.

Key words: hypertonic saline; haemodynamics; abdominal aorta; dextran; intravascular volume

Branko MILAKOVIĆ

Kneza Miloša 17, 11000 Beograd

Tel: 011 32 31 221

E-mail: branmila@eunet.yu; anestezija.inh@kcs.ac.yu

АДЕКВАТНОСТ ПЕРИТОНЕУМСКЕ ДИЈАЛИЗЕ

Наташа ЈОВАНОВИЋ, Мирјана ЛАУШЕВИЋ, Видосава НЕШИЋ, Биљана СТОЈИМИРОВИЋ

Клиника за нефрологију, Институт за урологију и нефрологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Током последњих година све већи број болесника с терминалном слабошћу бубрега лечи се једним од метода дијализе. Перитонеумска дијализа је размена воде и растворених материја између крви у перитонеумским капиларима и дијализне течности у перитонеумској дупљи кроз перитонеум. Адекватно лечење дијализама је лечење које обезбеђује добар квалитет живота, ублажава физичке тегобе и приближава стопе морбидитета и морталитета стопама морбидитета и морталитета код здраве популације.

Циљ рада Циљ рада је био да се процене транспортни статус и квалитет дијализе код 58 болесника с терминалном слабошћу бубрега који су се током августа 2003. године лечили на Клиници за нефрологију Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду перитонеумским дијализама.

Метод рада Испитано је 30 мушкараца и 28 жена просечне старости од 52 године (од 26 до 78 година). Просечна дужина дијализног стажа била је 20 месеци (од два месеца до 66 месеци), а различита основна обољења довела су до терминалне слабости бубрега. Примењивани су различити режими измена: континуирана амбулантна перитонеумска дијализа (CAPD) са 3-5 дволитарских или тролитарских измена дневно, циклична перитонеумска дијализа (CCPD), интермитентна перитонеумска дијализа (IPD) или аутоматска перитонеумска дијализа (APD), у зависности од транспортних особина трбушне марамице, обима резидуалне функције бубрега (RRF) и клиничког стања болесника, ради постизања што квалитетније депурације према најновијим међународним препорукама и критеријумима. Тест перитонеумског еквилибријума (PET), клиренси уреје (Kt/V) и креатинина (Scr) и обим резидуалне функције бубрега израчунати су применом препоручених формула.

Резултати Поштовањем важећих препорука и модулирањем режима измена (број, волумен и дужина измена) постигнуто је значајно побољшање квалитета перитонеумске дијализе код наших болесника.

Закључак Скоро сви наши болесници су испунили један критеријум или оба критеријума клиренса. То је довело до поправљања њиховог општег стања, крвне слике, ухрањености и квалитета живота и донекле утицало на смањење броја инфективних компликација.

Кључне речи: перитонеумска дијализа; адекватност

УВОД

Перитонеумска дијализа (PD) је размена воде и растворених материја између крви у перитонеумским капиларима и дијализне течности у перитонеумској дупљи кроз перитонеумску мембрану [1]. Перитонеумска опна је жива структура која се може сматрати пре функционалном баријером него анатомском структуром. За разлику од синтетских мембрана, перитонеум је биолошка мембрана која подлеже деловању уремије и дијализне течности и хроничним поновљеним употребама. Транспортне особине перитонеумске опне мењају се временом и не могу се предвидети онолико прецизно као код хемодијализних мембрана [2, 3]. Адекватно лечење дијализама треба да обезбеди добар квалитет живота, ублажи физичке тегобе и приближи стопе морбидитета и морталитета стопама морбидитета и морталитета код здраве популације. То су амбициозни циљеви и не зна се да ли ће икада бити постигнути [4].

У данашње време адекватност дијализе подразумева [5]: смањење кардиоваскуларних ризика, контролу волумена, побољшавање нутритивног статуса, контролу коморбидних стања, корекцију анемије, лечење реналне остеодинтрофије и депурацију организма од распадних производа. Процедура дијализе подразумева отклањање распадних производа и вишка воде. Из практичних разлога, клиренс молекула мале тежине, уреје ($MW\ 60\ d$) и креатинина ($MW\ 113\ d$), тј. израчунавање клиренса уреје (Kt/V) и клиренса креатинина (Scr), служи за процену транспор-

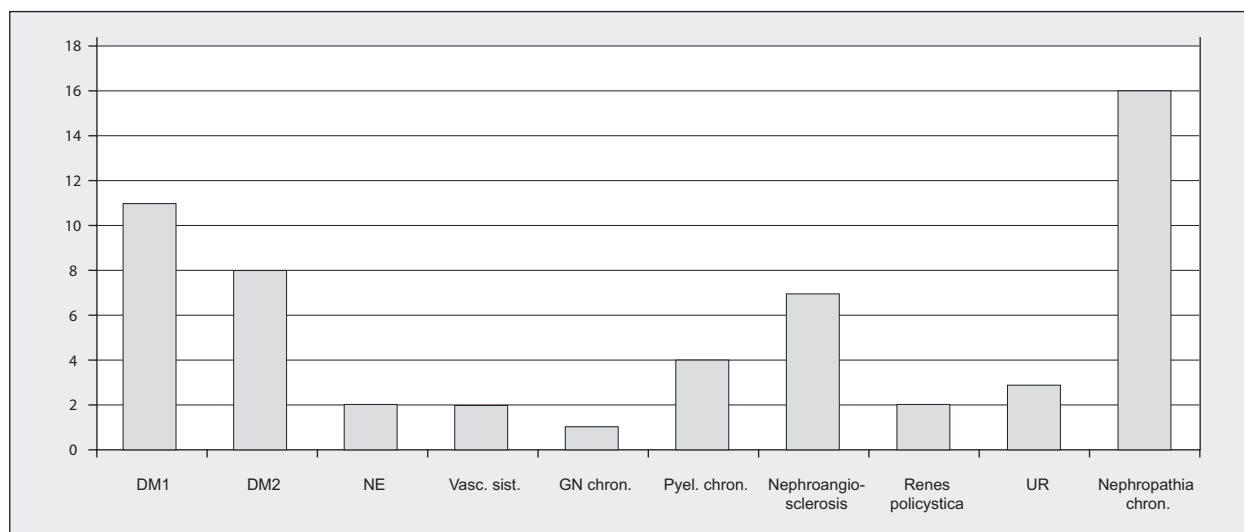
та растворених материја. Досад нису рађене лонгитудиналне студије за процену оптималне ултрафилтрације [6].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се анализира квалитет дијализе код 58 болесника који су се током августа 2003. године лечили на Клиници за нефрологију Института за урологију и нефрологију Клиничког центра Србије у Београду перитонеумским дијализама.

МЕТОД РАДА

Испитано је 30 мушкараца и 28 жена просечне старости од 52 године (од 26 до 78 година). Просечна дужина дијализног стажа била је 20 месеци (од два месеца до 66 месеци). На графикону 1 приказана су основна обољења која су довела до терминалне слабости бубрега. Педесет болесника су се лечили методом континуиране амбулантне перитонеумске дијализе (CAPD). Међу њима, код 46 болесника примењивале су се по четири дволитарске измене дневно растворима различите концентрације, код три болеснице по три дволитарске измене дневно, а код једне болеснице примењивано је по пет тролитарских измена дневно због велике телесне масе. Методом аутоматске перитонеумске дијализе (APD) лечена су два болесника. Код два болесника свакоднев-



ГРАФИКОН 1. Основна болест која је изазвала терминалну слабост бубрега код наших болесника.
GRAPH 1. Leading cause of end-stage renal disease in our patients.

но се обављала интермитентна перитонеумска дијализа (IPD), а код четири болесника примењивано је по пет краћих дневних измена, док су током ноћи перитонеумске дупље остајале празне по типу цикличне перитонеумске дијализе (CPD).

Код свих болесника је урађен тест перитонеумског еквилибријума (PET) применом четворочасовне измене дијализатом са двоипроцентном концентрацијом глукозе (Табела 1). На основу PET, болесници су сврстани у четири групе: спори, средње спори, средње брзи и брзи транспортери за глукозу и за креатинин. Такође, код свих болесника су израчунати резидуална функција бубрега (RRF), укупни недељни Kt/V и укупни недељни Ccr .

RRF је средња вредност резидуалног клиренса уреје и резидуалног клиренса креатинина (у одмаклој слабости бубрега резидуални клиренс креатинина повећава тубулска секреција креатинина која се придодаје гломерулској филтрацији). RRF се нормализује према површини тела и изражава се у литрима недељно. Укупни недељни Kt/V и Ccr чине две компоненте: перитонеумска и резидуална бубрежна. Код континуиране PD дневни перитонеумски клиренси уреје и креатинина израчунавају се на основу концентрације уреје и креатинина у изливеном дијализату и у плазми у било ком тренутку дана током којег се скупља дијализат.

Дневни клиренс уреје се израчунава према формули: $Kt_{\text{дневни}} = Vd \times D/P$, где је Vd – запремина изливеног

дијализата током 24 часа, D – концентрација уреје у дијализату, а P – концентрација уреје у плазми. Перитонеумском Kt додаје се резидуални бубрежни Kt и резултат се множи са седам да би се израчунао недељни клиренс, а нормализује се према волумену телесне воде (V). Перитонеумски клиренс креатинина једнак је: $Ccr = Vd \times U/P$, где је U – концентрација креатинина у урину, а P – концентрација креатинина у плазми. Перитонеумском Ccr додаје се RRF да би се добио укупни Ccr и множи се са седам да би се израчунао недељни укупни Ccr , који се нормализује према површини тела (ПТ).

Применом интермитентних метода (APD, IPD, CPD) израчунавање Kt/V и Ccr се врши одређивањем концентрације уреје и креатинина у изливеном дијализату током 24 часа, а узорак крви узима се у тренутку између најниже и највише концентрације уреје и креатинина у плазми. Волумен телесне воде (V) израчунат је помоћу Вотсонове (Watson) формуле:

- а) за мушкарце: $V = 2,447 + 0,3362 \times TT \text{ (kg)} + 0,1074 \times \text{висина (cm)} - 0,095 \times \text{године старости}$
 б) за жене: $V = -2,097 + 0,2466 \times TT \text{ (kg)} + 0,1069 \times \text{висина (cm)}$

Површина тела (ПТ) израчуната је помоћу формуле Дибоеа и Дибоеа (DuBois & DuBois): $PT \text{ (m}^2\text{)} = 71,84 \times T^{0,425} \text{ (kg)} \times \text{висина } 0,725 \text{ (cm)}$

РЕЗУЛТАТИ

У табели 1 приказане су вредности PET код наших болесника. Вредности укупног недељног Kt/V и Ccr , RRF, PET за глукозу и за креатинин болесника код којих су се примењивали различити режими измена приказане су у табели 2. У групи болесника на CAPD просечни Kt/V био је $1,96 \pm 0,34$, а Ccr $79,16 \pm 15,68$ l недељно; док су код 46 болесника забележени $Kt/V > 2,0$, односно $Ccr > 60$ l недељно.

Болесници на свакодневном IPD програму припадају групи средње брзих или брзих транспортера за глукозу, односно креатинин и остварују задовољавајуће клиренсе уреје и креатинина. Болесници на CPD

ТАБЕЛА 1. Резултати PET код наших болесника.
TABLE 1. PET values in our patients.

Категорија Category	Глукоза Glucose	Креатинин Creatinine
Брзи Fast	7	13
Средње брзи Fast average	15	18
Средње спори Slow average	7	8
Спори Slow	12	2

ТАБЕЛА 2. Квалитет дијализе и транспортни статус код наших болесника.
TABLE 2. Quality of dialysis and transport status in our patients.

Болесник Patient	Врста дијализе Type of dialysis	Kt/V	Ccr	RRF	PET глюкоза PET glucose	PET креатинин PET creatinine
1.	CAPD 3x2 l	2.28	60.41	28.92		
2.	CAPD 5x3 l	2.01	60.02	0		
3.	APD	4.2	42.48	0	0.46	0.41
4.	APD	2.1	82.5	37.09	0.26	0.8
5.	IPD свакодневни IPD daily	1.98	77.5	43.34	0.36	0.69
6.	IPD свакодневни IPD daily	2.1	84.1	35.28	0.28	0.77
7.	CPD 5 измена CPD 5 exchanges	2.38	34.65	0	0.21	1
8.	CPD 5 измена CPD 5 exchanges	4.06	59.99	0	0.32	0.80
9.	CPD 5 измена CPD 5 exchanges	2.33	72.91	0	0.27	0.89
10.	CPD 4 измене CPD 5 exchanges	1.62	70.42	21.97	0.23	0.87

Код болесника на IPD свакодневно се обављало по пет дволитарских измена. Код три болеснице на CCPD примењивало се по пет дволитарских измена дневно, док су се код четвртог болесника на CCPD обављале по четири дволитарске измене дневно.

Five 2-litre exchanges were performed daily in patients on IPD. In three patients on CCPD five 2-litre exchanges were performed daily, while in the fourth patient on CCPD, four 2-litre exchanges were carried out daily.

такође углавном постижу минималне вредности Kt/V и Ccr које је предложила DOQI група (*Dialysis Adequacy and Outcome Study Group*). Изузетак су били једна анурична болесница која је ултрабрзи транспортер за креатинин и код које је забележен изразито низак ниво Ccr и један болесник који је брзи транспортер и за глюкозу и за креатинин и код којег је утврђен изразито низак ниво Kt/V. Међутим, код поменуте болеснице забележен је Kt/V знатно изнад 2,0, а код поменутог болесника висок ниво Ccr, тако да се и за њих могло рећи да испуњавају критеријуме адекватности европске експертске групе. У табели 3 приказане су транспортне особине трбушне марамице и вредности клиренса болесника код којих није постигнута адекватна дијализа. У табели 4 приказана је адекватност дијализе у односу на обим диурезе код наших болесника.

ДИСКУСИЈА

Ако је оптимална вредност Kt/V 2 и Ccr 60, њихов однос би требало да буде 1:30. У стварности то се скоро никада не догађа, тј. вредности Kt/V и Ccr нису увек паралелне. Спори транспортери обично имају нешто веће вредности Kt/V зато што је молекул уреје скоро дупло мањи од молекула креатинина, па брже прелази кроз перитонеумску мембрану. Код брзих транспортера забележене су мање вредности Kt/V јер је перитонеумски Kt/V пропорционалан изливеном дијализату, а брзи транспортери су склони смањеној ултрафилтрацији због брзе реарспорције глюкозе из дијализата и брзог губитка осмотског градијента. С друге стране, код болесника код којих је дијагностикована резидуална функција бубрега утврђена је већа вредност Ccr зато што је ниво резиду-

ТАБЕЛА 3. Нивои клиренса уреје, креатинина, обим резидуалне функције бубрега и транспортни статус болесника на CAPD код којих није постигнута адекватна дијализа.

TABLE 3. Levels of Kt/V, Ccr, RRF, and PET in patients on CAPD where adequate dialysis was not reached.

Болесник Patients	Kt/V	Ccr	RRF	PET глюкоза PET glucose	PET креатинин PET creatinine
11.	1.76	42.73	4.8	0.36	0.14
12.	1.57	57.82	11	0.62	0.62
13.	2.5	38.2	0	0.87	0.87

Код болесника су дијагностиковани мала RRF или њен изостанак и лош квалитет дијализе на CAPD. Код њих су се примењивале по четири дволитарске измене дневно и њихово клиничко стање је детаљније описано у тексту.

Patients diagnosed with low or no RRF and low quality of dialysis on CAPD. With them, four 2-litre exchanges were performed daily and their clinical states are described in greater detail in the text.

ТАБЕЛА 4. Нивои клиренса уреје и креатинина у односу на обим диурезе свих испитаних болесника.

TABLE 4. Levels of Kt/V and Ccr related to RRF in all the observed patients.

Параметар Parameter	>1000 ml/дан >1000 ml/day	500-1000 ml/дан 500-1000 ml/day	<500 ml/дан <500 ml/day	0
Kt/V	95.70±26.52	66.57±15.72	59.06±14.18	50.06±19.66
Ccr	2.67±0.62	1.94±0.62	2.19±0.56	2.72±0.92

Ниво Ccr се смањује уз смањење обима диурезе, док вредности Kt/V флукутирају јер зависе од других фактора, као што је транспортни статус, више него од RRF.

The level of Ccr decreases with a decrease in the extent of diuresis, while Kt/V values fluctuate because they depend on other factors, such transport status, more than on RRF.

алног клиренса креатинина несразмерно висок у односу на ниво резидуалног клиренса уреје код поодмакле слабости бубрега, с обзиром на то да клиренсу креатинина доприноси и тубулска секреција поред гломерулске филтрације [7]. Код наших болесника нису забележене паралелне вредности Kt/V и Ccr , што се види у приложеним табелама.

Студија CANUSA (Canada-USA Study Group) [8], објављена 1996. године, била је прва лонгитудинална студија која је надгледала 680 болесника на континуираној амбулантној перитонеумској дијализи у просеку 14 месеци. CANUSA препоручује Kt/V од 2,0 до 2,2 и Ccr између 60 и 80 l недељно. CANUSA је доказала да су Kt/V и Ccr независни предиктори морталитета. Повећање нивоа Kt/V за 0,1 смањује ризик од смртног исхода за 6%, а повећање недељног нивоа Ccr смањује ризик од смртног исхода за 7%. Ипак, брзо је схваћено да су циљне вредности Kt/V и Ccr које је предложила CANUSA нереално високе и да код већине ануричних болесника не може да се постигне таква адекватност дијализе.

Током 1997. године DOQI група [9] мало коригује ставове CANUSA и као најмању вредност Kt/V предлаже 2,0 а Ccr 60 l недељно. Између 1997. и 1999. године канадска група развија своје препоруке о адекватности дијализе и препоручује најнижи недељни Kt/V од 2,0 (како за CAPD, тако и за APD) и недељни Ccr од најмање 60 l за брзе и средње брзе транспортере, док се за споре и средње споре транспортере саветује Ccr од најмање 50 l недељно; недељни Kt/V мањи од 1,7 и недељни Ccr мањи од 50 l сматрају се апсолутно недовољним [10]. Препорука о најнижим клиренсима малих молекула процењује се, у ствари, у контексту клиничког стања болесника.

Први пут се препоручују различите вредности клиренса креатинина за брже и за спорије транспортере пошто је примећено да бржи транспортери имају у просеку лошији исход. Такође, први пут се наглашава значај клиничког стања болесника: уколико се болесник осећа добро, уколико нема уремијских симптома и уколико је добро ухрањен, може се прихватити достизање само једне циљне вредности адекватности – или Kt/V или Ccr . У тим случајевима прихватљиве су и ниже вредности Kt/V , али не испод 1,7. С друге стране, уколико су циљне вредности постигнуте а клиничко стање болесника није задовољавајуће и болесник се не осећа добро, препоручују се повећане дозе дијализе. Не препоручује се смањење дозе дијализе код болесника код којих су забележене јако високе вредности Kt/V и Ccr уколико је код тих болесника дијагностикована резидуална функција бубрега. Коначно, први пут се препоручује да се води рачуна о волумену телесне течности и да се примењују велике дозе диуретика ради очувања обима диурезе.

Током 2001. године DOQI је ревидирао своје ставове и препоручио [11]:

- на CAPD: $Kt/V \geq 2,0$, $Ccr \geq 60$ l недељно за брзе и средње брзе транспортере и $Ccr \geq 50$ l недељно за споре и средње споре транспортере;
- на APD: $Kt/V \geq 2,16-2,2$; $Ccr \geq 66$ l недељно;
- на CCPD: $Kt/V \geq 2,1$; $Ccr \geq 63$ l недељно.

Аутори су израчунали да APD захтева 8% веће вредности Kt/V и Ccr од CAPD и да су жељене вредности на CCPD између циљних вредности за CAPD и за APD.

И, на крају, током 2003. године европска експертска група са Кредитом (Krediet) на челу објавила је своје препоруке о адекватности дијализе [12]:

- адекватност дијализе подразумева и адекватну депурацију и адекватну ултрафилтрацију;
- циљне вредности Kt/V и Ccr односе се на перитонеумске клиренсе;
- минимални циљни обим ултрафилтрације је 1 l дневно код ануричног болесника, минимални пожељни недељни ниво Kt/V је 1,7; циљ је испунити обе вредности, а ако се не постигну наведени циљеви, неопходно је помно надгледање болесника због могућег оптерећења водом, настанка уремијских симптома, развоја потхрањености и потребне су промене у режиму измена;
- код болесника на APD који су спори транспортери неопходно је обезбедити и ниво Ccr од 45 l недељно, поред нивоа Kt/V од 1,7.

Европска експертска група је одлучила да пажњу усмери на перитонеумске клиренсе зато што се зна да перитонеумски и резидуални ренални клиренс нису еквивалентни и зато што се у клиничкој пракси може утицати само на перитонеумске клиренсе код промена дозе дијализе. Било је речи о томе да ли да се користи Kt/V или Ccr као параметар клиренса. Пошто резидуални ренални клиренс креатинина превазилази клиренс уреје због тубулске секреције, а перитонеумски клиренс уреје је већи од перитонеумског клиренса креатинина и, будући да се адекватност хемодијализе обично процењује кроз ниво Kt/V , одлучено је да се Kt/V користи као главни параметар адекватности на перитонеумској дијализи. Гранична вредност недељног перитонеумског нивоа Kt/V је 1,7, а то је вредност која се постиже код већине болесника на CAPD са применом четири дволитарске измене. Циљни ниво Kt/V на APD је такође 1,7 зато што уреја брзо дифундује и током кратких измена. Пошто креатинин, због величине молекуле, спорије дифундује од уреје, код спорих транспортера на APD може да се јави изразито низак ниво Ccr , па је овој групи дозвољен најнижи ниво Ccr од 45 l недељно.

Недовољна ултрафилтрација је важна компликација на CAPD. Нема проспективних студија о значају обима ултрафилтрације, те је арбитарно одлучено да се саветује најмања дневна ултрафилтрација од 1 l код ануричних болесника.

Значај Kt/V за адекватност дијализе је преиспитан и шири концепт адекватности дијализе је прихваћен нарочито после објављивања резултата студије ADEMEKS током 2002. године [13]. Док су претходне препоруке дате на основу резултата опсервационих студија, ово је била прва контролисана интервентна рандомизирана студија, тако да су њени резултати од посебног значаја. Током ове студије 965 болесника из неколико центара у Мексику код којих је забележен ниво Ccr мањи од 60 l недељно сврстани су у две групе. Код болесника контролне групе примењиване су четири дволитарске измене дневно,

а просечни ниво Ccr био је 45 l недељно. Код испитаника интервентне групе ниво Ccr је повећан преко 60 l недељно повећањем броја измена и повећањем запремине појединачних измена. У интервентној групи просечни ниво Kt/V био је већи од 2,0 током целе студије, која је трајала две године. После две године надгледања није било разлика између испитаника две групе када су у питању преживљавање, преживљавање ануричних болесника, опстанак метода лечења, број хоспитализација, трајање болничког лечења, инциденција перитонитиса и инциденција инфекције излазног места. Када је урађена стратификација популације према факторима који уобичајено утичу на преживљавање – старост, дијабетес, албуминемија, $nPNA$ (*protein nitrogen appearance normalized to body weight*), анурија итд. – такође нису утврђене статистички значајне разлике између испитаника две групе када је реч о преживљавању и осталим испитиваним параметрима.

У нашој групи од 46 болесника на $CAPD$, код 43 болесника забележен је ниво Kt/V већи од 2,0 и ниво Ccr већи од 60 l недељно, чиме ови испитаници испуњавају врло строге критеријуме адекватности дијализе (Табела 2). Код две болеснице код којих се примењују само по три измене дневно остварују се високе вредности Kt/V и Ccr захваљујући значајној RRF . Код једне болеснице је неопходна примена по пет тролитарских измена дневно да би се остварила вредност Kt/V од око 2,0 и вредност Ccr од око 60 l недељно због њене велике масе и изостанка диурезе.

Код само три болесника на $CAPD$ забележен је ниво Kt/V мањи од 2,0, односно ниво Ccr мањи од 60 l недељно и поред покушаја да се за њих нађе оптималан режим измена. По три дволитарске измене обављају се код болеснице број 1 захваљујући RRF , код које је забележен добар укупни недељни ниво Kt/V и Ccr . Због велике телесне масе, код болеснице број 2 примењује се по пет тролитарских измена дневно, чиме се остварује адекватна дијализа упркос изостанку RRF . Код болеснице број 3 с ануријом примењује се APD и код ње је забележен изразито низак ниво Ccr у односу на препоруке свих група, али је она спор до средње спор транспортер и код ње се остварује врло висок ниво Kt/V . Имајући у виду њено стабилно и добро клиничко стање, може се закључити да је она адекватно дијализирана. Добар ниво Kt/V и Ccr на APD остварује се код болеснице број 4.

Болесници који се налазе на свакодневном IPD програму припадају групи средње брзих или брзих транспортера за глукозу, односно креатинин, и код њих се остварује задовољавајућа депурација. Код болесника број 5 смо одлучили да применимо ову врсту дијализе због обилног губитка беланчевина преко трбушне марамице, а код болесника број 6 због асцитеса на терену цирозе јетре, што доводи до јако обилне ултрафилтрације. Код ових болесника се остварују добри клиренси уреје и креатинина свакодневном применом брзих измена, чему, свакако, доприноси и RRF која је код њих дијагностикована.

Код болесника број 7, 8, 9 и 10 примењивало се по четири-пет краткотрајних измена током дана, док је током ноћи перитонеумска дупља остајала празна. Две болеснице су задовољиле врло високе критеријуме

ме $DOQI$ групе, како за клиренс уреје, тако и за клиренс креатинина. Код болеснице број 7 је забележена анурија и она је била врло брз транспортер за креатинин са врло ниским нивоом Ccr . Брзи транспортер за глукозу и за креатинин била је и болесница број 10, код које је забележен изразито низак ниво Kt/V , док је ниво Ccr био добар захваљујући RRF . За разлику од болеснице број 10, која је доброг клиничког стања, код болеснице број 7 је, и поред обимне дијагностике, забележен изражен запаљенски синдром нејасне етиологије и она је била изразито склона анемији.

Вредности Kt/V , Ccr , RRF и PET код три болесника код којих су забележени лоши клиренси и поред покушаја да се квалитет дијализе побољша применом различитих режима измена приказане су у табели 3. Код ових болесника дијагностикована је мала RRF или њен изостанак. Код једног болесника код којег је недавно започета дијализа дијагностиковани су дијабетес мелитус тип 1 и тешко кардиолошко обољење. Код њега се може очекивати побољшање квалитета дијализе уз бољу хидратацију организма, бољу исхрану и пажљиво праћење кардиолошког стања. Једна болесница је на програму перитонеумске дијализе последњих пет година, прележала је неколико епизода перитонитиса, код ње није утврђена резидуална функција, али је забележен озбиљан васкуларни коморбидитет, те је код ње било немогуће остварити већи ниво Ccr , док је ниво Kt/V био сасвим задовољавајући. Трећа болесница припада групи спорих транспортера за глукозу и изразито спорих транспортера за креатинин, а утврђена је и минимална резидуална функција, те се код ње нису могле постићи боље вредности Kt/V и Ccr .

Код једне болеснице на APD утврђен је ниво Ccr који не задовољава критеријуме $DOQI$ групе, али је изнад границе коју је поставила европска експертска група, и она је у добром клиничком стању. Код болесника на свакодневном IPD програму утврђени су задовољавајући клиренси уреје и креатинина.

Код болесника на $CCPD$ углавном се постижу минималне вредности Kt/V и Ccr које је предложила $DOQI$ група. Изузетак су анурична болесница која је ултрабрзи транспортер за креатинин и код које је ниво Ccr био изразито низак и болесник који је брзи транспортер и за глукозу и за креатинин и код којег је ниво Kt/V такође изразито низак. Међутим, код поменуте болеснице ниво Kt/V је био знатно изнад 2,0, док је код поменутог болесника забележен висок ниво Ccr , тако да се и за ова два болесника може рећи да су испунили критеријуме адекватности према европској експертској групи.

У табели 4 је приказан квалитет дијализе код наших болесника у односу на RRF . Ниво Ccr се постепено смањивао са смањењем обима диурезе јер RRF значајно доприноси укупном недељном нивоу Ccr . Флукуације вредности Kt/V независне су од смањења обима диурезе јер на ниво Kt/V више утиче транспортни статус. Данас се дефинитивно сматра да перитонеумски и резидуални клиренси бубрега нису еквивалентни и његово смањење не може да се надокнади повећањем дозе перитонеумског клиренса. Резидуалном клиренсу креатинина бубрега доприноси тубулска секреција креатинина, а резидуална функ-

ција бубрега подразумева ендокрине функције које перитонеумски клиренси не могу да испуне. Студија *NECOSAD (The Netherlands Cooperative Study Group on the Adequacy of Dialysis)* [14], која је спроведена у Холандији деведесетих година прошлог века, јасно и једноставно је доказала да ренални и дијализни клиренси нису еквивалентни. Испитивана је корелација нивоа Kt/V и $nPNA$ у две екстремне групе болесника. Прву групу су чинили болесници у претерминалној фази слабости бубрега (0-4 седмице пре почетка програма депурације), тј. болесници без дијализног Kt/V . Другу групу су чинили анурични болесници на *CAPD*, тј. болесници без резидуалног реналног Kt/V . При вредностима Kt/V већим од 1,3 недељно одређени ниво Kt/V је био повезан са већим $nPNA$ код преддијализних него код ануричних болесника. На пример, недељни ниво Kt/V код преддијализних болесника одговарао је вредности $nPNA$ од 1,24 g/kg на дан. Недељни ниво Kt/V од 2,0 код ануричних дијализних болесника одговарао је вредности $nPNA$ од 1,07 g/kg на дан. Разлика је статистички значајна и ова студија на једноставан начин потврђује да резидуални ренални и дијализни Kt/V нису еквивалентни.

Значај *RRF* истакнут је већ непосредно после објављивања резултата студије *CANUSA*. У првој ревизији Ореопулос (*Oreopoulos*) и Блејк (*Blake*) доказују да су наведена побољшања у стопама преживљавања последица боље резидуалне функције бубрега, а не укупне адекватности дијализе. После тога неколико студија је указало на повезаност резидуалне функције бубрега и преживљавања. Зато је неопходно очувати резидуалну функцију бубрега добром контролом артеријског притиска, избегавањем нефротоксичних лекова и применом *ACE* инхибитора [15-17].

ЗАКЉУЧАК

Поштовање важећих препорука и модулирање режима измена (број, волумен и дужина измена) значајно су побољшали квалитет перитонеумске дијализе код наших болесника. Већина наших болесника је испунила строге критеријуме *DOQI* групе, а скоро сви су испунили један критеријум или оба критеријума европске експертске групе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gotloib L, Shostak A. Peritoneal ultrastructure. In: Nolph KD, editor. Peritoneal Dialysis. Dordrecht: Kluwer Academic; 1989. p.67-95.
2. Di Paolo N, Sacchi G, De Mia M, et al. Morphology of peritoneal membrane during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1986; 44:204-11.
3. Di Paolo N, Sacchi G. Anatomy and physiology of the peritoneal membrane. *Contrib Nephrol* 1990; 94:10-26.
4. Ronco C, Dell'Aquila R, Rodighiero MP, Bonwillo M, Inguaggiato P. Integration of peritoneal dialysis adequacy beyond Kt/V . *Contrib Nephrol* 2003; 140:209-17.
5. Keshaviah PR, Nolph KD, Van Stone JC. The peak urea concentration hypothesis: A urea kinetic approach to comparing the adequacy of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1989; 9:257-60.
6. Nolph KD, Twardowsky ZJ, Keshaviah PR. Weekly clearances of urea and creatinine on *CAPD* and *NPD*. *Perit Dial Int* 1992; 12:298-303.
7. Wang T, Lindholm B. Beyond *CANUSA*, *DOQI*, *ADEMEX*: What's next? *Perit Dial Int* 2002; 22:555-62.
8. Canada-USA Peritoneal Dialysis Study Group. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:198-207.
9. NFK-DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S67-S136.
10. Churchill DN, Blake PG, Goldstein MB, Jindal KK, Toffelmire EB and the Canadian Society of Nephrology Committee. Clinical practice guidelines of the Canadian Society of Nephrology for Treatment of patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:S287-S321.
11. NFK-K/DOQI 2000 UPDATE. *Am J Kidney Dis* 2001; 39:S1-S266.
12. Struijk DG, Krediet RT. European Best Practice Guidelines: Adequacy in Peritoneal Dialysis, Peritoneal Dialysis Today. *Contrib Nephrol*. Basel: Karger 2003; 140:170-5.
13. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, et al. Effects of increased peritoneal dialysis clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: *ADEMEX* a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1307-20.
14. Korevaar J, van Manen J, Boeschoten E, Dekker F, Krediet R. Evaluation of guidelines for peritoneal dialysis adequacy: a review from the Netherlands Cooperative Study Group on the Adequacy of Dialysis (*NECOSAD*). *Peritoneal Dialysis Today*. *Contrib Nephrol*. Basel: Karger 2003; 140:142-50.
15. Termrshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, et al. The relative importance of residual renal function compared to peritoneal clearance on patients survival and quality of life, An analysis of the *NECOSAD-2* Study. *Am J Kidney Dis* 2003 [in press].
16. Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, Zhang SMH, Shu X, Lazarus M. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport status and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:523-34.
17. Jovanović N, Nešić V, Stojimirović B, Dimitrijević Z. Relationship between anemia and clearances of urea and creatinine in continuous ambulatory peritoneal dialysis. 20th Annual Peritoneal Dialysis Conference [Abstract]. *Perit Dial Int* 2000; 20(S1):S22.

EFFECTIVENESS OF PERITONAEAL DIALYSIS

Nataša JOVANOVIĆ, Mirjana LAUŠEVIĆ, Vidosava NEŠIĆ, Biljana STOJIMIROVIĆ
Clinic of Nephrology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION In the last few years, an increasing number of patients suffering from terminal renal disease of various leading causes was treated with renal replacement therapy. Peritoneal dialysis involves an exchange of water and solutes between blood in the peritoneal capillaries and dialysate in the peritoneal cavity throughout the peritoneum. Effective dialysis treatment should provide good quality of life, decrease the number of physical complaints, and bring the incidence of morbidity and mortality closer to the incidence of morbidity and mortality in the healthy population.

AIM The aim of this study was the evaluation of peritoneal transport characteristics and dialysis effectiveness in 58 patients affected by terminal renal disease who underwent peritoneal dialysis treatment during August 2003 at the Clinic of Nephrology of the Clinical Centre of Serbia.

METHOD We examined 30 male and 28 female patients, with an average age of 52 years (range 26 to 78 years). The average duration of peritoneal dialysis treatment was 20 months (ranging from 2 to 66 months), and the end-stage renal failure was caused by different leading disease in our patients. We applied different dialysis modalities: continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) with three to five 2- or 3-litre exchanges daily,

cyclic peritoneal dialysis (CCPD), intermittent peritoneal dialysis (IPD), or automatic peritoneal dialysis (APD), according to the transport characteristics of the peritoneal membrane, the residual renal function (RRF), and the clinical status of the patients, in order to perform adequate depuration as suggested by the new international criteria. A peritoneal equilibrium test (PET) was performed according to the new international advice; urea and creatinine clearances (K_t/V and C_{cr}) as well as RRF were calculated using the internationally suggested formulas.

RESULTS Most of our patients received effective dialysis treatment, thanks to the modulation of number, volume, and timing of exchanges.

CONCLUSION Adequate dialysis improved blood count, nutritional status, and quality of life in our patients, while reducing the incidence of infection to a significant degree.

Key words: peritoneal dialysis; effectiveness

Nataša JOVANOVIĆ
Gramšijeva 6a/21, 11075 Novi Beograd
Tel: 011 600 983

АУТОГЕНИ ТРЕНИНГ У ЛЕЧЕЊУ ПОРЕМЕЋАЈА ПРИЛАГОЂАВАЊА КОД ОДРАСЛИХ ОСОБА

Борис Р. ЈОЈИЋ, Љубица М. ЛЕПОСАВИЋ

Институт за психијатрију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Аутогени тренинг је призната и распрострањена психотерапијска техника. Велики је број болести, стања и промена у којима аутогени тренинг може да буде од помоћи, како наводи Британска школа аутогеног тренинга. Ми смо желели да проверимо могућности примене аутогеног тренинга у лечењу поремећаја прилагођавања код одраслих особа. Наш узорак је била хомогена група од 35 испитаника оба пола, просечне старости од $39,3 \pm 1,6$ година, код којих је дијагностикован поремећај прилагођавања ($F43.2$ према истраживачким критеријумима Десете ревизије Међународне класификације болести).

Циљ рада Циљ нашег истраживања је био да се испита ефикасност аутогеног тренинга у лечењу поремећаја прилагођавања код одраслих особа кроз утицај аутогеног тренинга на биофизичке и биохемијске показатеље поремећаја прилагођавања.

Метод рада Показатељи поремећаја прилагођавања и њихове промене бележене су у три фазе: непосредно пре, непосредно после и шест месеци после окончане обуке за аутогени тренинг. Мерили смо систолни и дијастолни артеријски крвни притисак и брахијални пулс, ниво кортизола у плазми, ниво холестерола у крви и гликемију. Аутогени тренинг је био практикован као једина терапија.

Резултати Резултати истраживања потврдили су наше полазне поставке. Извршена мерења показала су да су после примене аутогеног тренинга вредности артеријског крвног притиска и пулса, као и концентрације холестерола и кортизола код наших испитаника биле мање од полазних вредности. Ове вредности остале су мале и шест месеци после завршене обуке за аутогени тренинг.

Закључак Аутогени тренинг значајно смањује вредности биофизичких и биохемијских показатеља поремећаја прилагођавања, умањује учинак стреса на јединку и олакшава прилагођавање одраслих особа на стрес и њихов опоравак.

Кључне речи: аутогени тренинг; психотерапија; поремећај прилагођавања; стрес; релаксација

УВОД

У поремећаје прилагођавања ($F43.2$ према Десетој ревизији Међународне класификације болести) убрајају се емоционални и поремећаји понашања који се јављају у склопу неуспелог прилагођавања на значајну животну промену или стресни догађај. Симптоми трају до шест месеци, а некада и дуже. Индивидуална диспозиција или вулнерабилност [1], односно старосна доб [2] утичу на јављање и видове испољавања поремећаја прилагођавања.

Аутогени тренинг (АТ) је широко распрострањена психотерапијска техника за улазак у стања дубоке релаксације, уз очување будности [3, 4], без одвајања од спољне реалности. АТ нема културни, религиозни, нити космолошки призив [3, 5]. Британска школа АТ наводи велику листу болести, стања и промена у којима АТ може да буде од помоћи [6]. „АТ је јак лек и веома моћно средство ако се правилно примењује” [7]. Ми смо желели да проверимо могућности терапијске примене АТ у лечењу поремећаја прилагођавања код одраслих особа и да ли АТ као психотерапијска техника може да послужи као једина терапија поремећаја прилагођавања.

ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада био је да се испита ефикасност АТ у лечењу одраслих испитаника с поремећајем прилагођавања кроз утицај АТ на биофизичке и биохемијске показатеље поремећаја прилагођавања. Претпо-

ставили смо да АТ умањује биофизичке и биохемијске показатеље поремећаја прилагођавања, да олакшава прилагођавање јединке на стрес и нове околности, да мења прогресију клиничке слике поремећаја прилагођавања и да може да помогне код опоравка испитаника с овим поремећајем.

МЕТОД РАДА

У лонгитудиналну експерименталну клиничку студију била је укључена група од 35 одраслих испитаника оба пола, просечне старости од $39,3 \pm 1,6$ година, код којих је дијагностикован поремећај прилагођавања ($F43.2$ према истраживачким критеријумима Десете ревизије Међународне класификације болести). Испитаници су лечени аутогеним тренингом као јединим терапијским методом. Све време извођења студије испитаници су практиковали АТ.

Пратили смо вредности биофизичких и биохемијских показатеља поремећаја прилагођавања и њихове промене непосредно пре обуке за примену АТ, непосредно после обуке и шест месеци после окончане обуке за примену АТ. Биофизички показатељи били су систолни и дијастолни крвни притисак и брахијални артеријски пулс, а биохемијски показатељи били су вечерњи ниво кортизола у плазми, ниво холестерола у крви и гликемија. Група је била сама себи контрола.

Основни резултати мерења и посматрања обрађени су у програму *Excel (Microsoft Office)*. Средње вредности и стандардне грешке приказане су табелом.

Испитаници су вежбали у седећем положају, затворених очију, руку у супинацији, спуштених у крило, ногу размакнутих и полусавијених у коленима, са стопалима на земљи („царски” положај) [8]. Применили смо сет од десет вежби АТ. Десет недеља заредом једном недељно одржавана је по једна сеанса на којој су испитаници обучавањем за нову вежбу АТ. Испитаници су два-три пута дневно сами изводили последњу вежбу коју су научили. Осим вежби АТ, наши испитаници нису користили лекове, нити примењивали другу терапију.

РЕЗУЛТАТИ

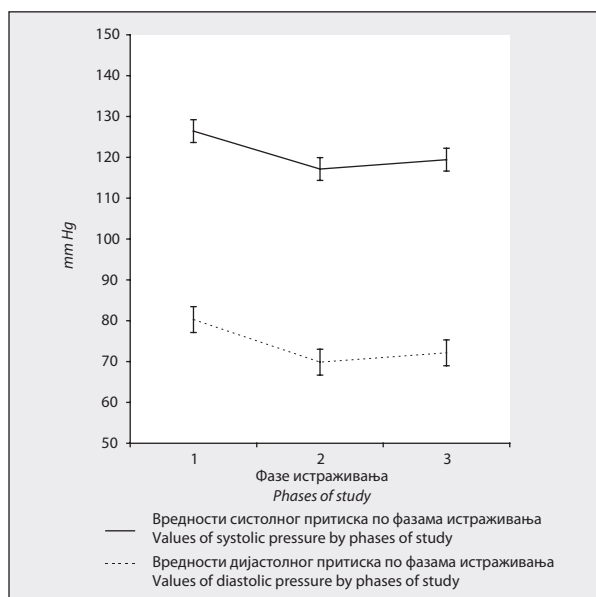
Биофизички и биохемијски параметри бележени су у три фазе нашег истраживања: пре спровођења терапије (почетне вредности), после обуке за АТ (завршне вредности) и после шест месеци од завршетка обуке за АТ (контролне вредности). Резултати мерења приказани су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Средње вредности и стандардне грешке резултата мерења физиолошких параметара.
TABLE 1. Average values and standard errors in the measurement results of the physiological parameters.

Варијабла Variable	1. Почетне вредности 1. Initial values	2. Завршне вредности 2. Final values	3. Контролне вредности 3. Control values
Систолни притисак (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)	126.4±2.3	117.2±2.1* (1)	119.4±2* (1)
Дијастолни притисак (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)	80.3±1.2	69.9±1.0* (1)	72.1±1.1* (1, 2)
Пулс брахијалне артерије (откуцај/минут) Brachial pulse (min ⁻¹)	77.9±1.1	69.4±1* (1)	70.6±0.8* (1)
Холестерол (mmol/l) Cholesterol (mmol/l)	4.34±0.2	3.62±0.1* (1)	3.61±0.1* (1)
Кортизол (nmol/l) Cortisol (nmol/l)	282.1±12.8	211.1±11.2* (1)	216.7±10.8* (1)
Гликемија (mmol/l) Glucose (mmol/l)	4.39±0.1	4.32±0.1	4.30±0.1

* Средња вредност статистички значајно различита од одговарајуће средње вредности из колоне означене бројем у заградаи.

* Average value differs significantly in comparison to the related average value from the column designated by the number in brackets.



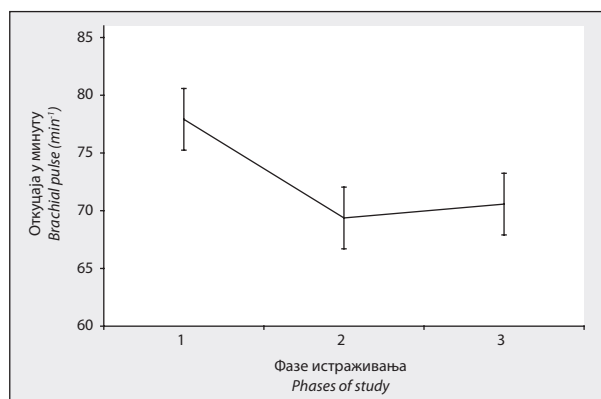
ГРАФИКОН 1. Вредности систолног и дијастолног притиска по фазама истраживања.

GRAPH 1. Values of systolic and diastolic pressure by phases of study.

Вредности систолног и дијастолног артеријског крвног притиска (Графикон 1), као и вредности артеријског пулса мереног на брахијалној артерији (Графикон 2) снижиле су се непосредно после примене увежбаног АТ (Табела 1). Ове вредности су остале снижене и шест месеци после обуке за примену АТ. Завршне вредности ова три параметра биле су ниже у односу на почетне и статистички су се значајно разликовале од њих. После истека шест месеци контролне вредности су и даље биле на нижем нивоу, статистички значајно различите од вредности које су забележене у почетној фази. Вредности систолног артеријског притиска смањиле су се непосредно после примене АТ и после шест месеци контролне вредности су се статистички значајно разликовале у односу на стање пре започињања лечења. Систолни притисак се усталио на нижем нивоу, а између завршне вредности и контролне вредности систолног артеријског притиска које смо измерили шест месеци касније није било статистички значајне разлике. Вредности дијастолног притиска су се после примене ве-

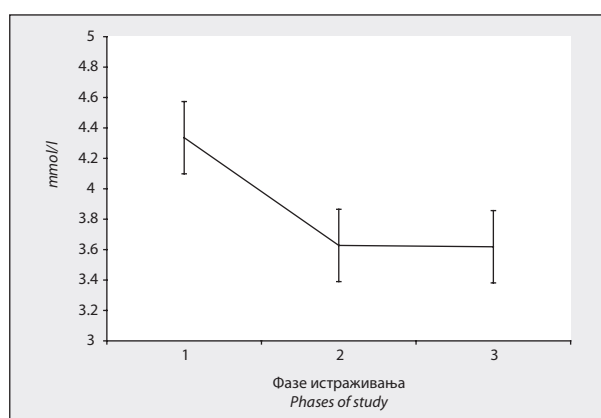
жби АТ смањиле у односу на полазне вредности. Завршна вредност дијастолног притиска непосредно после обуке за АТ и контролна вредност после шест месеци биле су снижене у односу на почетне вредности измерене пре лечења иако је после шест месеци уследило извесно повећање вредности дијастолног притиска (Графикон 1). Повећање вредности дијастолног притиска после шест месеци учинило је да се контролна вредност статистички значајно разликује од почетне вредности, јер се не враћа на почетни ниво, али се статистички значајно разликује и од завршне вредности измерене непосредно по обуци, у односу на коју се отклонила навише. Завршне и контролне вредности артеријског пулса на брахијалној артерији биле су ниже у односу на почетне вредности, статистички значајно различите од полазних вредности пре примењеног лечења и без међусобне статистички значајне разлике (Графикон 2).

Вредности биохемијских параметара показале су значајно снижење у односу на полазно стање. Концентрације холестерола (Графикон 3) и кортизола (Графикон 4) које су измерене на крају обуке за АТ значајно су се смањиле, па су се добиле завршне



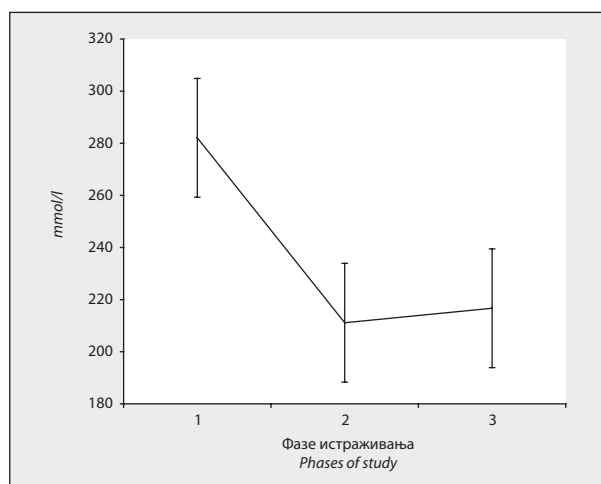
ГРАФИКОН 2. Вредности артеријског пулса по фазама истраживања.

GRAPH 2. Values of arterial pulse by phases of study.



ГРАФИКОН 3. Вредности концентрације холестерола по фазама истраживања.

GRAPH 3. Values of cholesterol concentration by phases of study.



ГРАФИКОН 4. Вредности концентрације кортизола по фазама истраживања.

GRAPH 4. Values of cortisol concentration by phases of study.

вредности које су статистички значајно различите у односу на почетне. Шест месеци касније контролне вредности холестерола и кортизола остале су смањене и статистички значајно различите у односу на почетне вредности. После шест месеци контролна вредност концентрације холестерола готово да се није

мењала и била је без значајне статистичке разлике у односу на завршну вредност, а измерена контролна вредност кортизола једва приметно се повисила, па се ни она статистички значајно није разликовала од остварене завршне вредности кортизола. Добијене вредности гликемије у три фазе мерења нису показале никакве међусобне статистички значајне разлике.

ДИСКУСИЈА

Групу одраслих испитаника обучили смо да самостално примењују аутогени тренинг два-три пута на дан. Претпоставили смо да АТ снижава вредности биофизичких и биохемијских показатеља поремећаја прилагођавања. Резултати које смо добили потврдили су наше полазне хипотезе. Све завршне вредности су непосредно после обуке за АТ значајно снижене у односу на почетне вредности. Шест месеци после завршене обуке за АТ контролне вредности свих параметара усталиле су се на нижем нивоу.

Резултати нашег истраживања говоре у прилог претпоставци да АТ мења и успорава прогресију клиничке слике поремећаја прилагођавања и указују да би АТ могао да ублажи клиничку слику поремећаја прилагођавања и да убрза опоравак испитаника. Претпоставили смо да АТ може да помогне у лечењу поремећаја прилагођавања. Током истраживања проверили смо наше полазне поставке. На основу резултата експерименталног рада, оне су добиле облик коначних хипотеза, чија је потврда приказана у даљем тексту.

Вредности систолног и дијастолног крвног притиска смањиле су се непосредно после примене АТ. Остварена релаксација телесне мускулатуре и крвно-судовне мреже довела је до дилатације, односно до повећања промера зидова оних крвних судова који причињавају највећи отпор протицању крви, па је снизила отпор протицању крви. Тиме се и посредно смањило прилив крви у срце у оној мери у којој попустљивост крвно-судовне мреже утиче на ову величину, како наводе и други аутори [9, 3]. Постигнуте ниже вредности систолног артеријског притиска разумели смо као последицу општег телесног опуштања, јер је ова величина у обрнутој сразмери са напетости телесних мишића и глатких мишића крвних судова. Како смо постигли жељено опуштање ових телесних структура, то се одразило на систолни притисак, чије вредности су се због тога снизиле и усталиле се на значајно нижим вредностима од полазних за дужи временски период. Контролне вредности систолног притиска указују на то да се остварено стање усталило током наредних шест месеци, јер је редовно вежбање створило услове да се релаксираност одржи и на нивоу телесне мускулатуре и на нивоу глатких мишића у зидовима крвних судова, који чине највећи отпор протоку крви. На сличне резултате указују и наводи других аутора [9, 10].

Остварене ниже завршне вредности дијастолног притиска и пулса забележеног на брахијалној артерији статистички се значајно разликују у односу на почетне вредности. Дијастолни притисак је у функ-

цији волумена циркулишуће крви, као и артеријски пулс. Вредности артеријског пулса прате тренд вредности дијастолног крвног притиска [11]. Утицај АТ на испуњеност крвно-судовног система течностима огледа се у динамичком растерећењу зидова крвних судова и коморног система срца. Учинак релаксације на испуњеност крвно-судовног система волуменом циркулишуће течности разумели смо као последицу смањеног прилива крви у срце и новог нивоа регулације због промене динамске равнотеже између артеријских крвних притисака и пуњења крвно-судовног система, како наводе и други аутори [9, 10]. Међутим, иако дијастолни артеријски крвни притисак и пулс брахијалне артерије остају снижени и наредних шест месеци после обуке за АТ, контролна вредност дијастолног притиска померила се навише и статистички се значајно разликује у односу на завршну вредност дијастолног притиска, измерену непосредно после обуке за АТ. Наиме, дијастолни притисак и пулс зависе и од других чинилаца. Реолошка својства флуида, односно густина крви и неки ендокрини чиниоци, првенствено дејство глукокортикоидних хормона на однос телесних течности и околних ткива, умногоме утичу на испуњеност и попуњивост крвних судова [9, 10]. Ове димензије су у великој мери конституционално условљене и мање су подложне утицајима споља, а њихова дугорочна регулација директно утиче на дијастолни артеријски крвни притисак и пулс. Статистички значајну разлику контролне вредности дијастолног притиска у односу на завршну вредност разумели смо у светлу утицаја реолошких и ендокриних чинилаца на испуњеност крвно-судовног система и ограничења која намеће нестишљивост флуида. Дијастолни притисак је, у односу на систолни притисак и пулс, иначе, инертна и релативно статична димензија, која стоји у позитивној корелацији са нестишљивошћу флуида и с испуњеношћу крвно-судовног система и не зависи од растегљивости крвних судова. Насупрот томе, еластичне границе и динамика систолног притиска и пулса темеље се на растегљивости и еластичности крвних судова.

Забележене вредности биохемијских параметара такође су се промениле у односу на почетак. Смањење концентрације холестерола у крви разумели смо у склопу постигнутог динамског растерећења кардиоваскуларног апарата и као последицу смањене потребе организма за енергијом. Смањена завршна вредност концентрације холестерола код наших испитаника говори у прилог смањеним потребама за дуготрајнијим снабдевањем енергијом и указује на ефикаснију мобилизацију енергије, а тиме и на успешно прилагођавање на стрес. Овај ефекат терапије одржава се, уз редовно вежбање, шест месеци по окончању обуке, у границама остварене статистичке значајности, а наши резултати су у сагласности с налазима других аутора [8]. Почетне, завршне и контролне вредности гликемије које смо забележили биле су без промене и без значајне међусобне разлике. Изгледа да АТ не утиче на дугорочну регулацију гликемије, када је ова у нормалним границама, о чему нисмо могли да нађемо податке у литератури која нам је била на располагању.

Познато је да повећање концентрације „хормона стреса“, кортизола, прати прилагођавање организма на стресне околности [8]. Завршна вредност вечерње концентрације кортизола код наших испитаника смањила се после примењених вежби АТ у односу на почетну и остала је снижена, уз редовну примену АТ, шест месеци после завршене обуке. Промене у количини и динамици телесне течности која је у циркулацији зависе од хормона надбубрега, односно од концентрације кортизола у крви. Запазили смо да снижење измерених вредности концентрације кортизола у крви прати кретање дијастолног артеријског крвног притиска и артеријског пулса. Дугорочна регулација лучења хормона надбубрега кортизола посредно утиче на квалитет пуњења крвно-судовне мреже и параметре који из тога проистичу. Слажемо се с ауторима који то приписују конституционалној условљености регулације лучења глукокортикоида, чије параметре препознајемо као „инертније“ и мање подложне утицајима споља [11] иако наши резултати показују да је системски утицај на ове параметре посредно могућ. Поменимо још и то да неки аутори [1] наводе да резултати вежби АТ до извесне мере зависе и од редовности вежбања, као и да се код одраслих болесника релаксација теже постиже [2], достигнуте границе релаксираности се, после постигнутог максимума, након извесног времена тешко „пробијају“, односно тешко се померају навише и превазилазе [13], а остварени резултати се брзо губе ако се обустави вежбање [14].

Сматрамо да смо редовном применом аутогеног тренинга постигли очекивано смањење концентрације кортизола у крви код испитаника с поремећајем прилагођавања. У контексту осталих резултата наше студије свако трајније постојано снижење концентрације кортизола у крви после психотерапије говори у прилог успешнијем прилагођавању на стрес. Ефикасније прилагођавање наших испитаника на стрес препознаје се у оствареним нижим завршним и контролним вредностима систолног и дијастолног артеријског крвног притиска и артеријског пулса и у сниженим вредностима концентрације холестерола и кортизола у крви. Закључујемо да су ове промене показатељи успешнијег одговора организма на стрес и адекватнијег прилагођавања, чему је допринела примењена психотерапија, односно вежбе АТ. То потврђује наше претпоставке и указује на могућност успешне примене АТ у лечењу поремећаја прилагођавања код одраслих особа.

ЗАКЉУЧАК

Вредности биофизичких параметара које смо измерили код наших испитаника показале су да су се вредности систолног и дијастолног артеријског крвног притиска и вредности артеријског пулса после примене АТ значајно смањиле у односу на полазне вредности и да су остале смањене шест месеци после завршене обуке. Измерене вредности биохемијских параметара такође су показале да су постигнуте вредности концентрације холестерола и кортизола после примене АТ биле значајно ниже од полазних и да су

те вредности параметара остале снижене и шест месеци после завршене обуке. Закључили смо да АТ ефикасно умањује биофизичке и биохемијске показатеље поремећаја прилагођавања, да олакшава прилагођавање субјекта на стрес и да умањује учинак стреса на организам. АТ може да ублажи прогресију поремећаја прилагођавања и да олакша опоравак болесника. Резултати нашег истраживања проширују индикационо подручје за примену АТ.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldbeck L, Schmid K. Effectiveness of autogenic relaxation training on children and adolescents with behavioral and emotional problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(9):1046-54.
- Kircher T, Teutsch E, Wormstall H, Buchkremer G, Thimm E. Effects of autogenic training in elderly patients *Z Gerontol Geriatr* 2002; 35(2):157-65.
- Kachele H. The autogenic training of I. H. Schultz *Psychother Psychosom Med Psychol* 2000; 50(5):200.
- Barolin GS. 2-stage group psychotherapy with integrated autogenic training within the scope of a general integrated psychotherapy concept. *Wien Med Wochenschr* 2003; 153(23-24):500.
- Ernst E, Kanji N. Autogenic training for stress and anxiety: a systematic review. *Complement Ther Med* 2000; 8(2):106-10.
- Carruthers M. Autogenic training. *J Psychosom Res* 1979; 23(6):437-40.
- Carruthers M. Health promotion by mental and physical training. *British Journal of Holistic Medicine* 1985; 1(2):142-7.
- Garvin AW, Trine MR, Morgan WP. Affective and metabolic responses to hypnosis, autogenic relaxation, and quiet rest in the supine and seated positions. *Int J Clin Exp Hypn* 2001; 49(1):5-18.
- Mishima N, Kubota S, Nagata S. Psychophysiological correlates of relaxation induced by standard autogenic training. *Psychother Psychosom* 1999; 68(4):207-13.
- Herrmann JM. Essential hypertension and stress. When do yoga, psychotherapy and autogenic training help? *MMW Fortschr Med* 2002; 144(19):38-41.
- Watanabe Y, Cornelissen G, Watanabe M, et al. Effects of autogenic training and antihypertensive agents on circadian and circaseptan variation of blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 2003; 25(7): 405-12.
- Stetter F, Kupper S. Autogenic training: a meta-analysis of clinical outcome studies. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27(1):45-98.
- Perlitz V, Cotuk B, Schiepek G, et al. Synergetics of hypnoid relaxation *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2004; 54(6):250-8.
- Ramm M. Relaxing the patient by using autogenous training and progressive relaxation. *Pflege Aktuell* 2000; 54(2):100-2.

AUTOGENIC TRAINING AS A THERAPY FOR ADJUSTMENT DISORDER IN ADULTS

Boris R. JOJIĆ, Ljubica M. LEPOSAVIĆ

Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION Autogenic training is a widely recognised psychotherapy technique. The British School of Autogenic Training cites a large list of disorders, states, and changes, where autogenic training may prove to be of help. We wanted to explore the application of autogenic training as a therapy for adjustment disorder in adults. Our sample consisted of a homogeneous group of 35 individuals, with an average age of 39.3 ± 1.6 years, who were diagnosed with adjustment disorder, F 43.2, in accordance with ICD 10 search criteria.

AIM The aim of our study was to research the effectiveness of autogenic training as a therapy for adjustment disorder in adults, by checking the influence of autogenic training on the biophysical and biochemical indicators of adjustment disorder.

METHOD We measured the indicators of adjustment disorder and their changes in three phases: before the beginning, immediately after the beginning, and six months after the completion, of a practical course in autogenic training. We measured systolic and diastolic arterial blood pressure, brachial pulse rate as well as the levels of cortisol in plasma, of cholesterol in blood, and of glucose. During that period, autogenic training functioned as the sole therapy.

RESULTS The study confirmed our preliminary assumptions. The measurements we performed demonstrated that arterial blood pressure, pulse rate, concentration of cholesterol and cortisol, after the application of autogenic training among the subjects suffering from adjustment disorder, were lower in comparison to the initial values. These values remained lower even six months after the completion of the practical course in autogenic training.

CONCLUSION Autogenic training significantly decreases the values of physiological indicators of adjustment disorder, diminishes the effects of stress in an individual, and helps adults to cope with stress, facilitating their recuperation.

Key words: autogenic training; psychotherapy; adjustment disorder; stress; relaxation

Boris R. JOJIĆ
Institut za psihijatriju
Klinički centar Srbije
Pasterova 2, 11000 Beograd
E-mail: faustus33@ptt.yu

НЕКРОЗА ДУОДЕНУМА У АКУТНОМ НЕКРОТИЗИРАЈУЋЕМ ПАНКРЕАТИТИСУ ЛЕЧЕНА ТОТАЛНОМ ДУОДЕНОПАНКРЕАТЕКТОМИЈОМ – ПРИКАЗ ДВА БОЛЕСНИКА

Радоје ЧОЛОВИЋ¹, Никица ГРУБОР¹, Владимир РАДАК¹, Наташа ЧОЛОВИЋ²,
Миодраг ЈОВАНОВИЋ¹, Мирјана СТОЈКОВИЋ¹

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

²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Некроза дуоденума у току акутног некротизирајућег панкреатитиса је ретка, али потенцијално смртоносна компликација. До сада је објављен мали број приказа болесника од којих је знатан број завршио летално. Аутори приказују болесницу узраста од 21 године и болесника старог 54 године с опсежном некрозом дуоденума у току акутног некротизирајућег панкреатитиса, оба на медијалном зиду друге и треће порције дуоденума, од којих је једна највероватније последица тромбозе нутритивних крвних судова а друга апсцеса главе панкреаса. Због опсежности некрозе, није било никаквих могућности да се перфорирана некроза дуоденума реши мањом процедуром, те је код оба болесника урађена тотална дуоденопанкреатектомија, коју је болесница преживела, а болесник је егзистирао услед компликација сепсе иако није било никаквих анастомозних компликација.

Кључне речи: акутни панкреатитис; некроза дуоденума; дуоденопанкреатектомија

УВОД

Некротизирајући, обично инфицирани панкреатитис, између осталог, може изазвати некрозне компликације на дигестивном тракту. Најчешће је реч о некрози и фистули на колону. Компликације на дуоденуму су ретке, а најчешће се јављају запаљењска стеноза („илеус дуоденума”), која се код већине болесника лечи конзервативним методима. Некроза дуоденума је ретка, али изузетно опасна компликација која захтева често врло опсежне и мутилантне операције, односно дуготрајно лечење у болници, парентералну нутрицију, борбу с разним компликацијама, значајним морталитетом и огромним трошковима лечења.

ма, одлучено је да се уради тотална дуоденопанкреатектомија, која је извршена без компликација. Реконструкција је обављена терминологичном холедохојејуностомом по Руу (*Roux*) на вијузи која је у субхепатички простор доведена кроз мезентеријум трансверзалног колона и антеколичном терминологичном гастројејуностомом и латеролатералном јејуностомом. Постоперациони опоравак је трајао мало дуже него иначе, али је био успешан. Током даљег лечења болесница је примала тоталну супституциону терапију инсулином и ензимима панкреаса. Скоро десет година после операције она је доброг општег стања и уз примену поменутих терапија води скоро нормалан живот.

ПРИКАЗ ПРВОГ БОЛЕСНИКА

Болесница стара 21 годину породила се децембра 1994. године. После порођаја у регионалној болници почела је да се жали на болове у трбуху, муку и повраћање, а ускоро се развио и паралитички илеус. Како се стање погоршавало, превезена је на Институт за гинекологију и акушерство Клиничког центра Србије у Београду, где ју је прегледао и хирург консултант и индикован лапаротомију. Дијагностиковани су калкулозни холециститис и акутни панкреатитис. Урађена је холецистектомија и Т дренажа холедохуса без холангиографије, за коју у тој установи није било техничких услова. После четири дана на дренажу под јетром јавио се цревни садржај, а опште стање болеснице се погоршало. Први аутор овог рада извршио је поновну лапаротомију и утврдио некрозу друге порције дуоденума која се није могла ни на који начин безбедно збринути. Када је потврђена дијагноза акутног некротизирајућег панкреатитиса доминантно у пределу главе панкреаса и некрозе дуоденума,

ПРИКАЗ ДРУГОГ БОЛЕСНИКА

Болесник стар 54 године разболео се након што је попио неколико литара вина. Имао је болове у епигастријуму и повраћао. У почетку се није јављао лекару, али кад се најзад обратио за помоћ, урађени су ултрасонографски преглед и налаз СТ абдомена, на којем је утврђена велика „туморска” маса у глави панкреаса, због чега је упућен у Институт за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду.

У време пријема болесник је био прилично доброг општег стања, с осетљивошћу и палпабилном тумефакцијом у епигастријуму, нешто више с десне стране. Уреја је била благо увећана (11,8 mmol/l), алкална фосфатаза је била 127 U/l (нормалне вредности 30-90 U/l), S-гама-GT 70 U/l (нормалне вредности <48 U/l), а алфа амлаза је била 346 U/l (нормалне вредности <450 U/l); гликемија је била 8,8 mmol/l, а Le 24,3×10⁹/l. На ултрасонограму у пределу главе панкреаса уочена је хипоехогена фокална промена величине 55×45 mm. На донетом снимку компјутеризоване томогра-

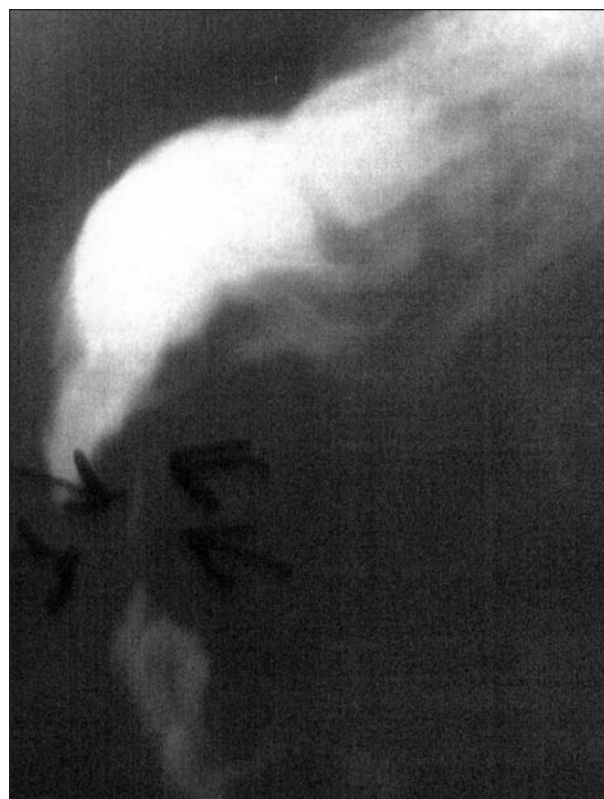
фије у глави панкреаса утврђена је солидноцистична маса (Слика 1).

Наредних неколико дана дошло је до повећања амилазе изнад нормалних вредности до 2200 U/l, благог повећања вредности калијума у серуму од 5,7 mmol/l (нормалне вредности 3,5-5,1 mmol/l), креатинина од 140 μ mol/l (нормалне вредности 53-124 μ mol/l), док се леукоцитоза одржавала уз потпуни изостанак фебрилности. У клиничкој слици био је необичан, између осталог, и потпуни изостанак хипербилирубинемije упркос „тумору“ у глави панкре-



СЛИКА 1. На CT налазу се уочава „солидноцистична маса“ у глави панкреаса.

FIGURE 1. CT showing a “partly solid-partly cystic mass” within the head of the pancreas.



СЛИКА 2. Радиограм желуца и дуоденума приказује филиформно сужење друге порције дуоденума ригидних зидова које условљава успорену пасажу (стрелице).

FIGURE 2. Radiograph of liver and duodenum showing filiform narrowing of the second portion of the duodenum with rigid walls, which causes slowed passage (arrows).

аса, те је одлучено да се уради ERCP, али ни врло искусни ендоскописта то није успео због „инфилтрационо туморски измењеног десцендентног дуоденума, вероватно експанзијом процеса из панкреаса“. Налази биопсије узетог материјала показали су да су у питању били улцерисано гранулативно ткиво без виталних елемената мукозе или епитела и дебрис из улцерације. Вредности туморских маркера CEA, AFP и CA 19-9 били су у границама нормалних. Радиолошки преглед гастродуоденума баријумом показао је филиформно сужен нисходни део дуоденума у дужини од три до четири центиметра „субмукозно циркумферентном променом која сужава лумен на 2 mm, ригидних зидова, уз одложено и успорену пасажу кроз сужени сегмент“ (Слика 2). У међувремену болесник је почео да повраћа садржај у коме није било жучи, док се његово опште стање погоршало упркос инфузионој терапији.

Операција је изведена почетком 2004. године кроз обострану супкосталну лапаротомију. У глави панкреаса утврђен је апсцес с некрозом панкреаса и гнојем јако непријатног мириса. Цео медијални зид дуоденума, скоро од пилоруса до средине хоризонталног дела, недостајао је, тј. био потпуно „поједен“ некрозним процесом из панкреаса, и широко се отварао у апсцесни кавитет. У осталом делу панкреаса уочавали су се умерени знаци акутног запаљења.

После разматрања конзилијума закључено је да једино тотална дуоденопанкреатектомија нуди неку могућност за преживљавање болесника, што је и урађено без компликација. Реконструкција је извршена терминолатералном холедохојејуностомијом, антеколичном терминолатералном гастројејуностомијом и латеролатералном јејунојејуностомијом. На отвореном препарату види се опсежна некроза дуоденума (Слика 3). Уз мере регулације дијабетеса, реанимације и антибиотика стање болесника се стабилизовало, успостављена је перисталтика, а гастрична сонда је одстрањена. Четвртог дана болесник је постао узнемирен и почетком шестог дана умро. Културом гноја из апсцеса панкреаса изолован је *Citrobacter*, осетљив и на азаран (Azaran®) који је примао. Обдукцијом је утврђено да је узрок смрти била сепса због гнојног перитонита и ретроперитонеумске масне некрозе, док су све три анастомозе биле интактне.



СЛИКА 3. Опсежна некроза дуоденума (стрелице) и кавитет апсцеса у глави панкреаса.

FIGURE 3. Extensive necrosis of the duodenum (arrows) due to abscessed cavity within the head of the pancreas.

ДИСКУСИЈА

Оштећење крвотока предње, односно задње панкреасно-дуоденумске артеријске аркаде сматра се највероватнијим разлогом некрозе дуоденума у акутном панкреатитису [1-4]. Међутим, понекад нема опструкције, стенозе, инфаркције или анеуризме на судовима ове аркаде [5]. Могуће је да је тада у питању оштећење малих крвних судова, укључујући и микроциркулацију, које доводи до исхемије [5]. Врло је вероватно да се овај механизам јавио код наше болеснице. Могуће је и директно оштећење зида дуоденума панкреасним ексудатом, његовим аутодигестивним деловањем и токсичним супстанцијама [5]. Код апсцеса панкреаса који је у блиском контакту с дуоденумом инфекција, компресија на дуоденум, а можда и тромбоза панкреасно-дуоденумске аркаде вероватно удружено доводе до некрозе дуоденума [5].

Некроза дуоденума најчешће настаје на медијалној страни доњег дела друге порције и на трећој порцији дуоденума [4, 5], што указује на могући етиопатогенетски значај директног оштећења зида дуоденума, укључујући и оштећење његове микроциркулације, до којег доводи аутодигестија панкреасних ензима из ексудата и токсина које ствара некрозно ткиво панкреаса у непосредној близини дуоденума [5]. Доњи део рама дуоденума у условима исхемије изгледа вулнерабилнији од средњег дела, што би могао бити разлог најчешће локализације некрозе баш на том делу [5]. Код инфицираног, некрозног панкреатитиса фистула дуоденума се јавља касније, обично у трећој недељи од почетка болести и после тог периода. Ако се, што је ређе, некроза дуоденума деси у стерилној некрози панкреаса, до тога ће доћи знатно раније, у првој недељи панкреатитиса [6], што се управо десило код наше болеснице.

Учесталост некрозе дуоденума у акутном панкреатитису је изгледа чешћа него што се мисли. Наиме, мање некрозе могу да буду недијагностиковане чак и током хируршког лечења, поготово кад се налазе на трећој порцији и на задњој унутрашњој страни дуоденума. На некрозу дуоденума током хируршког лечења треба посумњати кад се утврди жуч у перитонеумском ексудату [4]. Ми смо утврдили да је веома корисна пероперациона инсуфлација ваздуха преко назогастричне сонде док је дуоденум потопљен у физиолошки раствор. Ако перфорација постоји, појавиће се мехурићи ваздуха, што је несумњиви доказ перфорације.

Лечење ове компликације представља велики изазов. Уколико је перфорација мала, панкреасни апсцес треба евакуисати и дренирати аспирационим дренажом, отвор на дуоденуму заштити уз декомпресију дуоденума преко гастростоме [4, 7-8], а затим уз осталу терапију треба применити парентералну нутрицију, антибиотике који делују како на аеробе, тако и на анаеробе, уз честе ултрасонографске, СТ и друге радиолошке контроле. Лечење траје дуго, ком-

пликације су честе, а нису ретка ни поновна хируршка лечења због новонасталих компликација.

Нажалост, сутура веће перфорације најчешће није могућа, тако да је неопходна веома опсежна операција код ових болесника с тешким обољењем, које је обично праћено развојем сепсе. Ипак, код ових болесника дуоденопанкреатектомију је могуће извести [2], и то не с нарочито великим техничким тешкоћама, у шта смо се уверили код оба наша болесника. После операције неопходни су изврсна реанимација и лечење великим дозама јаким антибиотика који делују како на аеробе, тако и на анаеробе, у чему смо подбацили код другог болесника, који је умро од инфекције, упркос томе што су на обдукцији све анастомозе биле суфицијентне. Стопа смртности услед ове компликације је велика [5].

ЗАКЉУЧАК

Некроза дуоденума у току акутног некрозног панкреатитиса је изузетно тешка, али ретка компликација, која најчешће настаје на трећој и четвртој порцији дуоденума. Мање некрозе могу понекад бити санирани дренажом и хипералиментацијом. Опсежне некрозе дуоденума често захтевају велике, мутилантне операције, чак и примену тоталне дуоденопанкреатектомије, која је у условима инфициране дуоденопанкреасне некрозе сложен поступак, праћен великом стопом смртности болесника. Аутори су приказали два болесника код којих је због некрозе дуоденума у току акутног панкреатитиса извршена тотална дуоденопанкреатектомија. Један болесник је умро шестог дана после операције услед компликација сепсе, док хируршких компликација, дехисценција анастомоза није било. То указује на изузетну важност допунске моћне антибиотске постоперационе терапије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paionk IV, Borovyi EM, Polishchuk VN. Duodenal necrosis as a complication of acute pancreatitis. *Klin Khir* 1986; 11:51-2.
2. Archer S, Levitt S, Drury P. Duodenal necrosis and intramural haematoma complicating acute pancreatitis. *Aust N Z J Surg* 1991; 61:542-4.
3. Sheikh H. Duodenal ischaemia complicating acute pancreatitis. *Br Med J* 1965; 1:1539-40.
4. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Experience with duodenal necrosis. A rare complication of acute necrotizing pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1999; 25:47-9.
5. Takeyama Y, Ueda T, Hori Y, Shinkai M, Ajiki T, Kuroda Y. Duodenal necrosis associated with acute pancreatitis. *Pancreas* 2001; 22:217-9.
6. Warshaw AL. Invited commentary. *World J Surg* 1977; 1:111-2.
7. Storm FK, Wilson SE. Survival of patients with duodenal fistulas from necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 1977; 1:105-11.
8. Chandhary A, Dhar P, Sachdev A, Agarwal AK. Presenting surgical management of pancreatic necrosis with locoregional complications. *Br J Surg* 1997; 84:965-8.

NECROSIS OF THE DUODENUM RESULTING FROM ACUTE NECROTISING PANCREATITIS AND TREATED WITH COMPLETE DUODENOPANCREATECTOMY

Radoje ČOLOVIĆ¹, Nikica GRUBOR¹, Vladimir RADAK¹, Nataša ČOLOVIĆ², Miodrag JOVANOVIĆ¹, Mirjana STOJKOVIĆ¹

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

²Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Necrosis of the duodenum resulting from acute necrotising pancreatitis is a rare but potentially lethal complication. A small number of cases has been reported so far, the majority of which having, unfortunately, had a lethal outcome. We present the cases of two patients, a 21-year-old woman and a 54-year-old man, both suffering from extensive duodenal necrosis stemming from acute necrotising pancreatitis, and both cases involving the second and third sections of the duodenum, one of which was probably caused by the thrombosis of nutritive blood vessels, the other by an abscess of the head of the pancreas. Due to the extent of the necrosis of the duodenum, there was no option to close so large a hole or to employ any less drastic procedure, so that a complete duodenopancreatectomy

had to be performed. One patient survived and has remained in good health for a period of almost ten years, to date. The other patient died six days after surgery due to infection, in spite of an absence of any sort of anastomic complications.

Key words: acute pancreatitis; duodenal necrosis; duodenopancreatectomy

Radoje ČOLOVIĆ
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 0715 / lokal 133
Tel/faks: 011 361 8669

ТРОВАЊЕ ОЛОВОМ КАО РЕДАК УЗРОК БОЛА У ТРБУХУ

Тамара АЛЕМПИЈЕВИЋ¹, Срђан ЂУРАНОВИЋ¹, Андрија БОГДАНОВИЋ², Нада КОВАЧЕВИЋ¹

¹Клиника за гастроентерохепатологију, Институт за болести дигестивног система, Клинички центар Србије, Београд; ²Институт за хематологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Бол у трбуху је чест симптом код обољења различите етиологије. Циљ интерпретације бола је постављање ране и исправне дијагнозе, а тиме и предузимања одговарајућег лечења. Акутно настао бол у трбуху може бити изазван бројним абдоменским, али и екстраабдоменским узрочницима, у које се убраја и тровање оловом. У овом раду приказан је болесник стар 73 године који је због акутно насталог грчевитог бола у трбуху, без пропагације, констипације и анемије, и уз сумњу на тумор дебелог црева, упућен на испитивање у Клинику за гастроентерохепатологију Института за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду. Хетероанамнестички подаци о претапању олова у последњих шест месеци, нормалан налаз при ендоскопском и рендгенском испитивању дигестивног тракта, нормоцитна анемија уз велике вредности олова у крви ($5,249 \mu\text{mol/l}$), базофилно пунктирани еритроцити и ринг сидеробласти уочени цитолошком анализом костне сржи доказ су да су наведени симптоми изазвани тровањем оловом. Болесник је лечен хелатном терапијом *EDTA* у одговарајућој дози и после шест месеци је без тегоба с нормалним лабораторијским налазима. Овај приказ показује значај узимања детаљне анамнезе и примене одговарајућих лабораторијских тестова и дијагностичких метода за постављање дијагнозе овог ретког изазивача учестале тегобе.

Кључне речи: тровање оловом; бол у трбуху; анемија; констипација

УВОД

Коректно тумачење бола у трбуху је сложен задатак за лекара. Бол у трбуху је непријатан осећај везан најчешће за оштећење ткива, а резултат је међусобног односа патофизиолошких и психосоцијалних фактора. Циљ тумачења бола је постављање ране и исправне дијагнозе, а тиме и предузимања одговарајућег лечења. Међутим, и поред пажљиво узете анамнезе, темељног физичког прегледа и адекватно изабраних и примењених лабораторијских анализа и дијагностичких метода, откривање узрока бола у трбуху није тако једноставно ако се у обзир узме чињеница да бол у трбуху може бити изазван обољењима органа трбушне дупље, али и другим бројним тзв. екстраабдоменским поремећајима. Екстраабдоменски узроци бола у трбуху могу бити кардијални, метаболички, тораксни, хематолошки, токсични, инфективни, неуролошки и други; међу токсичним узроцима бола у трбуху наводи се плумбизам, тј. тровање оловом.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

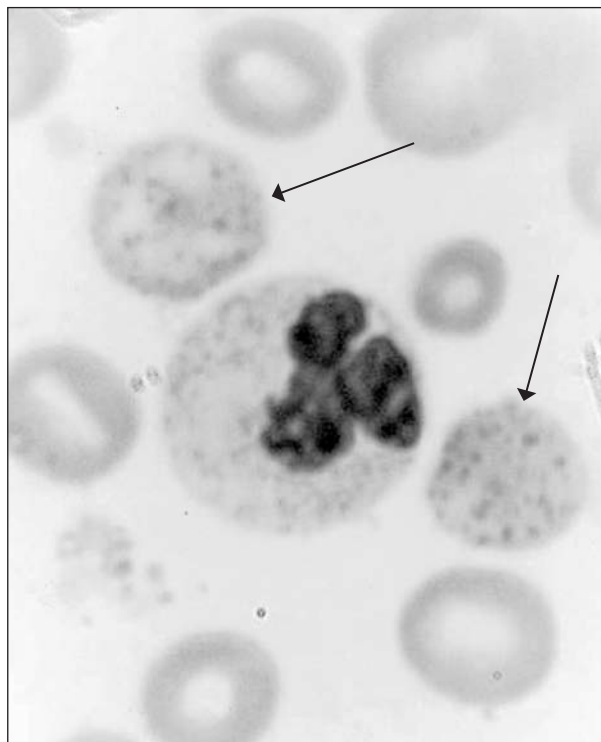
Болесник стар 73 године упућен је у Клинику за гастроентерохепатологију Института за болести дигестивног система Клиничког центра Србије у Београду ради испитивања узрока акутно насталог бола у трбуху и констипације. Бол се јавио у виду грчева, око пупка, без пропагације, а јављао се независно од уноса хране и пражњења црева. Престајао је спонтано или после примене спазмолитика (скополамин бутил-бромида). Болест је почела две недеље пре пријема у болницу. С обзиром на то да је иницијалним прегледом утврђена анемија, болесник је због већ наведених тегоба упућен на гастроентеролошко испитивање због сумње на тумор дебелог црева.

У анамнестичким подацима болесник је негирао друге тегобе, а навео је и податак о прележаном инфаркту миокарда (четири године раније) и дијабетес мелитусу тип 2 (од пре пет година); гликоурегијација је иницијално одржавана пероралном антидијабетесном терапијом, али је у последње време болест добро регулисана режимом исхране, без примене лекова. Такође, болесник је негирао обољења од значаја за херидитет, злоупотребу алкохола и никотина. Хетероанамнестички подаци узети од породице углавном су у сагласности с анамнестичким подацима, али се сазнало и да се болесник током шест месеци пре пријема у установу бавио претапањем олова (сакупљао је старе оловне предмете, а затим их претапао у плоче које је продавао).

Физички налаз на пријему је био нормалан, осим систолног ејекционог шума јачине 2/6 над аортним ушћем и дифузне палпационе болне осетљивости трбуха. Лабораторијски налази су указали на нормоцитну анемију (хемоглобин 91 g/l , хематокрит $0,285$, $\text{MCV } 83 \text{ fl}$) са повишеном концентрацијом серумског гвожђа ($39,1 \mu\text{mol/l}$) и засићењем од $90,6\%$. Ручно урађена крвна слика је потврдила овај налаз, док су анализом крвног размаза утврђени анизоцитоза, поикилоцитоза, хипохромија, као и базофилно пунктирани еритроцити, овалцити и ретки дакрицити. Ехосонографским прегледом трбуха установљен је налаз у границама нормалних вредности. Рендгенским прегледом срца и плућа утврђен је волуминозни васкуларни хилус левог плућног крила и аортно конфигурисана срчано-судовна сенка. Извршено је испитивање дигестивног тракта ендоскопом, али сем мањег полипа сигмоидног колона, који је електроресекован без компликација, налаз је био у физиолошки нормалним границама. Консултован је хематолог, на чији је предлог извршена стернална пункција. У аспирату костне сржи утврђено је следеће: хиперцелуларност, мегакариоцитна лоза нормал-

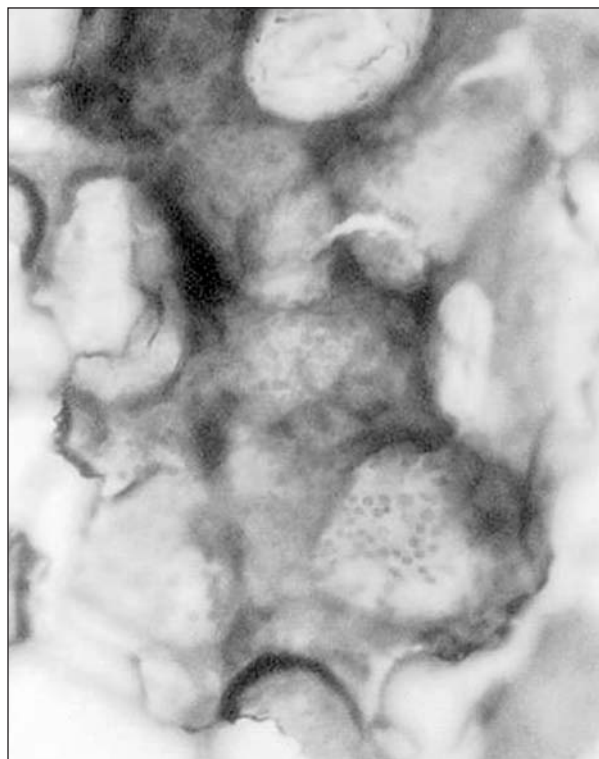
ног броја и пloidије без дисплазије, гранулоцитна лоза потиснута хиперпластичном еритроцитном лозом без дисплазије, еритроцитна лоза благо мегалобластна уз скретање улево ка базофилним еритробластима. Такође, утврђено је да поред мегалобластозе и скретања улево постоји мањи број двоједарних еритробласта. У око 15% еритробласта уочени су знаци лоше хемоглобинизације (тзв. празни еритробласти) уз базофилне пунктације у еритробластима и зрелим еритроцитима (Слика 1). Бојење костне сржи на гвожђе по Перлсу (*Pearls*) указало је на значајно повећање количине ванћелијског, а делом и унутарћелијског садржаја гвожђа (Слика 2), да већи број еритробласта садржи неколико гранула у цитоплазми као и ретки зрели еритроцити, да поред нормалних сидеробласта са већим бројем гранула постоје и еритробласти са више од пет гранула гвожђа у цитоплазми, као и 10% јасних, типичних „ринг“ сидеробласта (Слика 3). Управо ови сидеробласти су *de facto* патологија црвене лозе. Постоје у свим стањима мијелодисплазије као последица таложења гвожђа у митохондријама услед неефикасне еритропоезе и молекулских промена у стварању хемоглобина у митохондријама. Ринг сидеробласта се, поред класичног мијелодиспластичног синдрома, налазе и код леукемија (мијелоидна леукемија са дисплазијом и еритролеукемија). Врло ретко рингови постоје код сидеробластних анемија услед тровања оловом (у коме су типичне базофилне пунктације и у зрелим еритроцитима) и неким другим тешким металима.

Вредност олова у крви била је $5,249 \mu\text{mol/l}$. Све медицинске чињенице указивале су на то да су симптоми (бол у трбуху, констипација и анемија) последица акутног тровања оловом. Болесник је упућен



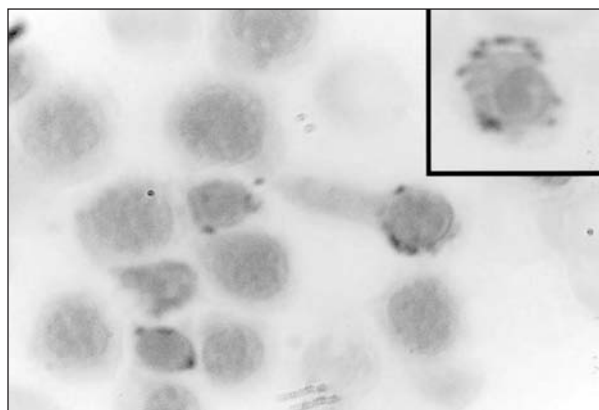
СЛИКА 1. Базофилне пунктације у еритробластима и зрелим еритроцитима.

FIGURE 1. Basophilic punctuations of red blood cells.



СЛИКА 2. Бојење костне сржи на гвожђе по Перлсу показује значајно повећање количине ванћелијског и унутарћелијског садржаја гвожђа.

FIGURE 2. Pearls' iron staining illustrates higher amounts of intracellular and extracellular iron.



СЛИКА 3. Ринг сидеробласта.

FIGURE 3. Ring of sideroblasts.

на даље лечење хелатном терапијом *EDTA*. На контролном прегледу шест месеци касније утврђена је нормална крвна слика, а субјективни симптоми су нестали.

ДИСКУСИЈА

Бол у трбуху је непријатан осећај који најчешће настаје услед оштећења ткива. Осећај бола настаје као интеракција патофизиолошких и психосоцијалних фактора. Потребно је да лекар правилно тумачи ову субјективну тегобу болесника, односно да у потпуности разуме чиниоце који могу утицати на модификацију болних осећаја и њиховог манифестовања. Бол

у трбуху се може сврстати у три категорије: висцералан, соматопаријеталан и рефлексан бол. Висцерални бол настаје услед надражаја висцералних рецептора за бол, обично је туп, јавља се у епигастријуму, парамбиликално или супрапубично зато што се сензорни импулси из абдоменских органа преносе у кичмену мождину симетрично. Локализација бола ове врсте не одговара у потпуности положају оболелог органа, јер је инервација већине висцералних органа мулти-сегментна. Најчешћи опис за висцерални бол је „у виду грчева”, жарење или чупање. Ови болови могу бити праћени секундарним аутономним ефектима у виду презнојавања, немира, мучнине, повраћања и бледила. Соматопаријетални бол настаје надраживањем рецептора за бол у паријеталном перитонеуму, обично је интензивнији и боље локализован од висцералног бола. Овај бол се често појачава при кретању и кашљу. Због тога што је паријетални перитонеум инервисан само из једне стране нервног система, јавља се латерализација. Рефлексни бол се осећа у удаљеним подручјима од оболелог органа и настаје услед конвергенције висцералних аферентних неурона и соматских аферентних неурона из различитих анатомских региона на неуронима другог реда у кичменој мождини у истом спиналном сегменту.

Циљ евалуације болесника с акутно насталим болом у трбуху је постављање ране и исправне дијагнозе, што се постиже пажљивом анализом хронологије, локализације, интензитета и особина бола, као и фактора који га изазивају и појачавају, као и других придружених симптома. Пажљиво изведен физички преглед и селективна примена одговарајућих лабораторијских и радиографских метода даје податке који омогућавају постављање специфичне дијагнозе. Овај поступак није једноставан, узимајући у обзир чињеницу да акутно настао бол у трбуху може бити изазван и абдоменским и екстраабдоменским обољењима, у које се убраја и тровање оловом [1].

Тровање оловом је први пут препознао и описао Хипократ код радника који се бавио вађењем метала. Следили су бројни описи кроз историју, а у 19. веку тровање оловом класификовано је као професионално обољење; овакав став је у прошлом веку био широко прихваћен [2].

Нормална концентрација олова у крви је мања од $1,45 \mu\text{mol/l}$ [3]. Респирациони систем представља главни пут за ресорпцију олова. У зависности од величине честица, у циркулацију се ресорбује 30-70% инхалираног олова. Гастроинтестинумска ресорпција је од мањег значаја и у просеку је око 10%. Ресорпција може бити повећана код малнутриције, хипосидеремije и смањене количине калцијума у исхрани. На наведени начин се ресорбују неорганска једињења олова – соли, оксиди итд. [4]. Органска једињења олова, као што је, на пример, тетраетил-олово, имају другачији пут ресорпције и депозиције.

Депозиција олова у организму укључује три резервоара. У крви је депонована брзо изменљива компонента, која чини око 2% од укупног оптерећења организма оловом, а од тога је 95% везано за мембрану еритроцита и хемоглобин, а свега 5% се налази у плазми. Биохемијски посматрано, концентрација олова у крви рефлектује скорашњу експозицију с обзиром

на то да је његово полувреме живота 35 дана [5]. Параметар оптерећености организма оловом представљају средње изменљиви депо (кожа и мишићи) и стабилни депо (дентин зуба и костно ткиво), у коме је полувреме живота 20-30 година [6]. Елиминација олова се обавља урином.

Токсични ефекти олова се заснивају на хемијским реакцијама у које оно ступа. У основи су познате три врсте реакција олова у организму. Прво, олово је метални катјон са високим афинитетом везивања за сулфхидрилне групе ензима (ферохелатаза и дехидратаза аминокиселина) есенцијалних за синтезу хема. Друго, двовалентно олово конкурентно са калцијумом инхибише оксидациони метаболизам у митохондријама, делујући на унутарћелијски пренос сигнала и мењајући вазомоторну активност глатких мишића посредством калцијум-аденозинтрифосфатазе. Треће, у интеракцији са протеинима који се везују за нуклеинске киселине олово утиче на регулацију гена [7]. Последица овог дејства је канцерогени ефекат који је уочен код експерименталних животиња, али још није потврђен код људи [8].

Изложеност олову може настати на различите начине [9, 10]: професионално (топљење и обликовање олова, производња батерија и пластике), хобистички (прављење оловних војника, накита, употреба пиротехнике у кући), из животне средине (оловне боје, оловно гориво), а у последње време у литератури се наводе бројни описи тровања оловом у вези с упражњавањем алтернативне медицине, пре свега индијске [11], али и као последица повреда из ватреног оружја. Симптоми и знаци тровања оловом [2, 12] могу се сврстати у: благе (летаргија, анорексија, абдоменска нелагодност, артралгије), умерене (анемија, абдоменске колике са констипацијом, гингивне оловне линије и периферна моторна неуропатија) и тешке (конвулзије, кома, енцефалопатија, инсуфицијенција рада бубрега).

За лечење тровања оловом користи се *Ca-Na-EDTA* (калцијум-натријум, етилен диаминотетраацетат) у дози $50-80 \text{ mg/kg i.v.}$ у 1-2 дозе дневно од два до пет дана [13]. Лечење се обавезно примењује код болесника код којих је концентрација олова већа од $3,8 \mu\text{mol/l}$, док се код концентрација олова у крви већих од $2,4 \mu\text{mol/l}$ лечење предузима само уколико се јављају симптоми.

ЗАКЉУЧАК

Приказ болесника с тровањем оловом показује значај узимања детаљне анамнезе и примене одговарајућих лабораторијских тестова и дијагностичких метода за постављање дијагнозе ове ретке тегобе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glasgow RE, Muvihill SJ. Abdominal pain, including acute abdomen. In: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 7th ed. USA: Elsevier Science; 2002.
2. Gordon JN, Taylor A, Bennet PN. Lead poisoning-case studies. Br J Pharmacol 2002; 53(5):451-8.
3. Control of lead and work regulations 1998. London: HMSO; 1985.

4. Mahaffey KR. Environmental lead toxicity: nutrition as a component of intervention. *Environ Health Prospect* 1990; 89:75-8.
5. Bartrop D, Smith AM. Kinetics of lead interactions with human erythrocytes. *Postgrad Med J* 1985; 51:770-3.
6. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Kinetics analysis of lead metabolism in healthy humans. *J Clin Invest* 1976; 58:260-70.
7. Goering PL. Lead-protein interactions as a basis for lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993; 14:45-60.
8. Zelikoff JT, Li JH, Hartwig A, Wang ZW, Costa M, Rossman TG. Genetic toxicology of lead compounds. *Carcinogenesis* 1988; 9:1727-32.
9. Hart SP, Molver B, Frier BM, Agius RM. Abdominal pain and vomiting in a paint stripper. *Postgrad Med J* 1996; 72:253-5.
10. Marino PE, Landrigan PJ, Graef J, et al. A case of lead paint poisoning during renovation of a Victorian farmhouse. *Am J Public Health* 1990; 80:1183-5.
11. Schilling U, Mueck R, Heidemann E. Bleiintoxikation durch einnahme ayurvedischer Arzneimittel. *Med Klin* 2004; 99:476-80.
12. Bellinger DC. Lead. *Pediatrics* 2004; 113:1016-22.
13. Porru S, Alessio L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. *Occup Med* 1996; 46:41-8.

ACUTE LEAD INTOXICATION – A RARE CAUSE OF ABDOMINAL PAIN

Tamara ALEMPIJEVIĆ¹, Srđan ĐURANOVIĆ¹, Andrija BOGDANOVIĆ², Nada KOVAČEVIĆ¹

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

²Institute of Haematology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Abdominal pain is a common symptom of various diseases and conditions of different aetiology. The aim of the interpretation of abdominal pain is to reach an early and accurate diagnosis, thereby enabling appropriate treatment. Acute abdominal pain may be the result of a number of abdominal, as well as extra-abdominal causes, lead poisoning being one such extra-abdominal cause. Here, we report the case of a 73-year-old male patient, admitted for clinical investigation of a suspected tumour of the colon, due to the presence of acute convulsive abdominal pain, without propagation, constipation, and anaemia. A history provided by the patient's family indicated his exposure to lead. The absence of any abdominal pathology, increased levels of lead in the blood (5.249 µmol/l), the presence of basophilically punctuated red blood cells, as well as a ring of sideroblasts, all indicated that the patient's symptoms (abdominal pain, constipation, and anaemia) were the result of acute lead intoxication. The patient's case history, including lead exposure, the absence of pathological findings via endoscopic and x-ray examination, laboratory findings (normocytic

anaemia, an increased serum lead concentration, basophilically punctuated red blood cells, and the presence of an abundant ring of sideroblasts), all indicated that his symptoms were the result of lead intoxication. After six months of chelation therapy (EDTA), his symptoms completely disappeared, and his laboratory findings returned to normal. This presentation aims to underscore the importance of meticulous history taking, as well as of the selection of suitable laboratory and other auxiliary diagnostic methods in the correct diagnosis of this rare condition.

Key words: lead intoxication; abdominal pain; anaemia; constipation

Tamara ALEMPIJEVIĆ
Klinika za gastroenterohepatologiju
Institut za bolesti digestivnog sistema
Klinički centar Srbije
Dr Koste Todorovića 6, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 7777 / lokal 3734
E-mail: altam@eunet.yu

САМОУБИСТВО ИНТРАВЕНСКИМ УБРИЗГАВАЊЕМ РОКУРОНИЈУМ-БРОМИДА – ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Слободан НИКОЛИЋ¹, Татјана АТАНАСИЈЕВИЋ¹, Зорица НЕШИЋ², Анђелка СПАСИЋ¹

¹Институт за судску медицину, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд;

²Институт за клиничку фармакологију, фармакологију и токсикологију, Медицински факултет,
Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Самоубиства интравенским убризгавањем неке супстанције су ретка. На овакав начин самоубиства углавном се одлучују здравствени радници обучени да интравенски примењују лекове. Приказујемо случај самоубилачког тровања интравенским убризгавањем мишићног релаксанта рокуронијум-бромид, у комбинацији с орално узетим метопрололом. Како је од смрти до обдукције прошло неколико дана, развиле су се постморталне промене које су отежале интерпретацију добијених налаза. Нажалост, у Београду не постоји лабораторија технички оспособљена за одређивање рокуронијума и сличних супстанција у биолошком материјалу, тако да се на индиректан начин (на основу јасних околности случаја и искључењем других узрока смрти обдукцијом) дошло до узрока смрти: у питању је била хемијска асфиксија изазвана парализом респирационе мускулатуре због дејства интравенски убризганог мишићног релаксанта у садејству са метопрололом.

Кључне речи: рокуронијум; метопролол; самоубиство; обдукција

УВОД

Према Миловановићу [1], самоубиство (лат. *suicidium*) је свесно и намерно уништење сопственог живота. Из ове дефиниције произлазе три битна елемента самоубиства: свесност сопственог поступка и последица, намера да се изврши поступак и оствари његов резултат и, на крају, сâм поступак намерног уништења свог живота. Самоубиство је спрег суицидне диспозиције и суицидних мотива (ендогенних или егзогенних), који су врло субјективни и индивидуални, па неретко остају опскурни [1].

Понекад нема разлике између лека и отрова – разлика је само у примењеној дози. У правном, законском смислу, битна је намера с којом је супстанција дата или узета [2]. У форензичкој патологији постоји неколико елемената на основу којих се поставља дијагноза смртног тровања неком супстанцијом: окол-

ности самог случаја, клинички, односно обдукциони налаз и хемијско-токсиколошко испитивање биолошког материјала. Сваки од ових елемената узет сâм за себе, посебно, има само релативну вредност: тек сви елементи узети заједно и складно укомпоновани дају коначну дијагнозу тровања [3].

Самоубиства интравенским убризгавањем веће дозе неког лека изврше, по правилу, медицински радници: њима су на послу ове супстанције доступне, знају како оне делују, познати су им ефекти предозирања и, на крају, медицинско је особље стручно обучено да да лек системски – интравенски, па и себи самима. Стога, мишићни релаксанти убризгани интравенски могу да се користе за извршење самоубиства [4, 5]. Приказујемо случај самоубиства интравенским убризгавањем рокуронијум-бромидом као изузетно ретку појаву.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Жена, стара 35 година, избегла с Косова 1999. године, специјалиста анестезиологије, запослена, неувидана, без деце, подстанар у Београду. Пошто се неколико дана после једног од дежурстава у болници није јављала ни пријатељима, ни рођацима, полиција је насилно ушла у њен стан. Покојница је нађена мртва на поду дневне собе, поред треседа, на леђима, с рукама савијеним преко трупа и ногама савијеним у коленима. У њеној левој руци налазили су се пластични шприц и медицинска повеска (Слика 1). На комоди у соби нађена је празна ампула лека *Esmeron*®, као и пластична навлака за иглу шприца. На поду собе нађена је тестерица за отварање стаклених ампула, а на столу у кухињи пластична кеса – паковање пластичног шприца. Како се цео догађај одиграо у летњем периоду, а стан био потпуно затворен, већ у току полицијског увиђаја примећене су постморталне промене на телу покојнице: мрка пребојеност коже,



СЛИКА 1. Тело покојнице на поду собе, са шприцем и повеском у левој руци (снимљено при увиђају) и празна ампула лека, шприц и повеска (снимљено у току обдукције).

FIGURE 1. Body of deceased on floor, with plastic syringe and cloth-bandage in the left hand (photographed during the scene investigation) and empty drug ampoule, plastic syringe, and cloth-bandage (photographed during the autopsy).

нарочито екстремитета, те трансудација путрефакционе течности из уста и носа. Хетероанамнестички добијени су подаци да је покојница изгубила на тежини последњих месец дана пре смрти, те да јој је, по сопственој причи рођацима, дијагностикован тумор јајника, највероватније малигни. У стану где је покојница нађена, а који је био закључан с унутрашње стране, полицијским увиђајем нису примећени никакви трагови који би указивали на евентуалну борбу с нападачима, нити било какви трагови разбојништва или преметачине.

Обдукција је показала да је била реч о средње развијеној и слабије ухрањеној женској особи. Спољашњим прегледом је установљено да су се постморталне промене развиле у већој мери: секундарна мртвачка млитавост, мртвачка пребојеност и мраморизација коже, мртвачка десквамација епитела коже, поткожни мртвачки емфизем, те знатна трансудација путрефакционе течности. Због свега овога, на кожи лакатних прегипа покојнице, нису могли да се уоче убоди од игле. Посебно су препарисани кожа, поткожна мека ткива и површне вене лакатних прегипа, али сем интензивније постморталне инхибиције хемоглобином нису могле да се установе никакве повреде ових структура. Сви унутрашњи органи били су више-мање измењени путрефакцијом, тако да се њихова грађа врло тешко или никако није могла да распозна. Желудац је био празан: у њему нису нађени евентуални нересорбовани остаци таблета. Обдукцијом нису установљене механичке повреде на кожи и поткожним меким ткивима, као ни преломи костију. У ткиву материце установљено је неколико мањих, јасно ограничених тумора, највероватније миома. На јајницима, који су били уобичајене величине, нису установљени никакви тумори.

Како су околности случаја упућивале на самоубилачко убризгавање мишићног релаксанта рокуронијум-бромида, узет је материјал за хемијско-токсиколошке анализе: крв, ликвор и стакласто тело ока. На анализе су послати и предметни шприц, нађен на лицу места, у руци покојнице. Накнадно, рођаци покојнице пронашли су у њеном стану и празне фолије табле „неког лека“, те се на тај начин посумњало и на могућност тровања још неком супстанцијом. Хемијско-токсиколошке анализе урађене су на Институту за токсикологију и фармакологију Војномедицинске академије у Београду. Анализом је доказан само метопролол у крви – 1,17 mg/l, у ликвору – 5,95 mg/l и у течности стакластог тела – 3,78 mg/l (рађена је мултиколонска течна хроматографија с ултраљубичастом спектрометријском потврдом – REMEDI HS систем). Због техничких немогућности државних лабораторија у Београду, није одређивана концентрација рокуронијум-бромида у биолошком материјалу.

У завршном закључку о узроку смрти наведено је да се тело већ налазило у стању постморталних промена, те да се на основу обдукционог налаза, хемијско-токсиколошке анализе биолошког материјала и околности самог случаја узрок смрти није могао са сигурношћу установити, али да је могуће да је смрт насилна и да је наступила услед штетног, отровног дејства већих доза метопролола и рокуронијум-бромида.

ДИСКУСИЈА

Мишићни релаксанти су лекови који изазивају релаксацију мишића, делујући било преко централног нервног система, било директно на неуромишићне спојнице (тзв. периферни мишићни релаксанти). Периферни мишићни релаксанти се деле на две групе: тзв. деполаришући (нпр. сукцинил-холин) и недеполаришући (нпр. атракуријум, панкуронијум, векуронијум и др.) [6]. Рокуронијум-бромид је синтетски недеполаришући мишићни релаксант средњег дејства. У нашој земљи регистрован је под именом *Esmeron*®. Производи се као ампулирани лек за интравенску примену. Употребљава се за мишићну релаксацију при хируршким интервенцијама. Под његовим дејством прво се релаксирају мишићи очних капака, па фаринксна и ларинксна мускулатура, мишићи екстремитета и трупа, затим међуребарни мишићи и, на крају, дијафрагма. Дејство лека наступа врло брзо: неколико минута по убризгавању. Његов полуживот у плазми је око 15 минута. Метаболише се у јетри. Све време дејства лека болесник је потпуно свестан и има осећај бола. Зато се болесник прво уведе у анестезију уз ендотрахеалну интубацију и вештачку вентилацију [7-9]. Практично, без вештачке вентилације и најмања доза периферних мишићних релаксанта је смртна [10]. Механизам умирања код узимања овог препарата је хемијска асфиксија услед парализе дисајне мускулатуре. Концентрација рокуронијума у венској крви идентична је оној у интерстицијумској течности мишића [11]. Сви недеполаришући мишићни релаксанти у свом хемијском саставу имају и кватернерни азот (те се понашају као позитивни јони), па их је врло тешко екстраховати и анализирати обичним аналитичким методама. Ово је отежано и њиховом термичком нестабилношћу, као и хидросолубилношћу [10, 12]. Метод којим се рокуронијум-бромид може доказати у биолошком материјалу јесте течна хроматографија с ултраљубичастим детектором с јоноизмењивачком колоном [10, 12], али ниједна државна лабораторија у Београду није у могућности да уради овај начин хроматографског раздвајања.

Метопролол је хидросолубилни кардиоселективни β_1 блокатор. Регистрован је у нашој земљи као *Presolol*® и као *Metoprolol*® у облику обложених таблета и таблета од по 100 mg. После оралне примене добро се ресорбује и максималну концентрацију у крви достиже два-три сата по узимању. Концентрације метопролола мање су у ликвору него у крви [13]. Терапијске концентрације овог лека у крви су 0,035-0,5 mg/l, а токсичне веће од 0,65 mg/l. Знаци тровања су мучнина, повраћање, брадикардија, хипотензија, бронхоспазам, хиперкалијемија и, ређе, хипогликемија и метаболичка ацидоза. Могућа су самоубиства овим препаратом, а патофизиолошки механизам умирања је застој рада срца услед директног дејства лека [13, 14].

Уопште се мало зна о разградњи лекова у телу умрлих особа, поготову када је реч о сложенијим органским једињењима [15]. Неке од лекова постмортално разграђују ензими у крви који су биолошки активни још извесно краће време по умирању особе. Касније разградњу ових супстанција врше ензими путре-

факционих бактерија, које се могу јавити у крви већ пет сати по умирању [10]. Зато треба бити пажљив у тумачењу хемијско-токсиколошких резултата добијених анализом биолошког материјала код одмакле путрефакције: могу се добити концентрације лекова које су много мање од смртних доза. Концентрацију супстанције постмортално мења и путрефакциона хемолиза крви и путрефакција и лиза ћелија уопште. Чини се да се стакласто тело ока најмање мења услед путрефакције, па самим тим и концентрације лекова и других супстанција: зато се данас стакласто тело ока често користи за токсиколошке анализе [16]. Сем тога, не може се с одређеном сигурношћу предвидети ни индивидуална реакција на одређену дозу лека, јер је велики број, пре свега, индивидуалних телесних особина отроване особе, који учествују у реакцији на отров. Зато неки од форензичких патолога заговарају идеју о тзв. минималној смртној дози (енгл. *minimum lethal dose* – *MLD*) [15].

У нашем случају форензичка обдукција (искључење, пре свега, механичких одбрамбених повреда) и полицијски увиђај лица места (изостанак трагова борбе, шприц и повеска у рукама покојнице, ампула лека *Esmeron*®) упућивали су на самоубиство. Због одмаклих путрефакционих промена, немогуће је прерачунати колико је таблета метопролола покојница узела орално. Како у садржају желуца нису нађени нересорбовани остаци таблета, може се претпоставити да је од њиховог узимања до смрти прошло најмање неколико сати. Како је самоубилачко очекивано дејство метопролола највероватније изостало, покојница је одлучила да себи интравенски убризга мишићни релаксант рокуронијум, при чему је ампулу лека највероватније донела из болнице, с радног места. Као и у многим другим случајевима

самоубиства, и у овом је изостало откривање јасног и недвосмисленог мотива.

ЛИТЕРАТУРА

1. Milovanović M, editor. *Sudska medicina*. Zagreb – Beograd: Medicinska knjiga; 1988.
2. Parikh CK, editor. *Textbook of Medical Jurisprudence and Toxicology*. Bombay: Medical Publications; 1979.
3. Zečević D, editor. *Sudska medicina*. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1980.
4. Schneider V, Klug E. Suicid durch Muskelrelaxantien. *Rechtsmedizin* 1979; 79:229-33.
5. Klys M, Bialka J, Bujak-Gizycka B. A case of suicide by intravenous injection of pancuronium. *Leg Med* 2000; 2:93-100.
6. Goodman LS, Gilman A, Hardman J, et al, editors. *The Pharmacological basis of Therapeutics*. 10th ed. New York: McGraw – Hill; 2001.
7. *Physicians Desk References*. 57th ed. Montvale: Medical Economics Company Inc; 2003.
8. *Drug Information*. Bethesda: American Hospital Formulary Service; 2002.
9. Parfitt K, editor. *The Complete Drug Reference*. 32nd ed. London: The Pharmaceutical Press; 1999.
10. Kala M, Lechowicz W. Instability of pancuronium in postmortem blood and liver taken after a fatal intramuscular pavulon injection. *For Sci Inter* 2004; 143:191-8.
11. Ezzine S, Yamaguchi N, Varin F. Determination of interstitial rocuronium concentrations in the muscle tissue of anesthetized dogs by microdialysis. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2004; 49:121-9.
12. Cirimele V, Villain M, Pepin G, Ludes B, Kintz P. Screening procedure for eight quaternary nitrogen muscle relaxants in blood by high-performance liquid chromatography – electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 789:107-13.
13. Dollery C, editor. *Therapeutics Drugs*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
14. Rohring TP, Rundle DA, Leifer WN. Fatality resulting from metoprolol overdose. *J Analyt Toxicol* 1987; 11:231-2.
15. Gordon I, Shapiro HA, Berson SD, editors. *Forensic Medicine*. 3rd ed. Edinburgh London: Churchill Livingstone; 1988.
16. Knight B, editor. *Forensic Pathology*. 2nd ed. London: Arnold; 1996.

SUICIDE BY INTRAVENOUS INJECTION OF ROCURONIUM-BROMIDE – CASE REPORT

Slobodan NIKOLIĆ¹, Tatjana ATANASIJEVIĆ¹, Zorica NEŠIĆ², Anđelka SPASIĆ¹

¹Institute of Forensic Medicine, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade; ²Institute of Clinical Pharmacology, Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade

ABSTRACT

Suicides by intravenous injection of an overdose of medications are uncommon. In this paper, we present the case of a suicide by rocuronium-bromide injection in combination with an oral overdose of metoprolol. Unfortunately, in Belgrade, there is no toxicological laboratory capable of detecting rocuronium. The interpretation of autopsy and toxicological data in this case was made difficult due to the extreme putrefaction of the body of the deceased. So, by forensic investigation, the case was solved indirectly, through circumstantial evidence: an empty ampoule of rocuronium found near the body,

as well as a plastic syringe and cloth-bandage found in the left hand of the deceased.

Key words: rocuronium; metoprolol; suicide; autopsy

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

* Рукопис је достављен Уредништву 6. 12. 2004. године.

НАСЛЕДНЕ АНОМАЛИЈЕ КОЛОРНОГ ВИДА: ОД ДАЛТОНА ДО МОЛЕКУЛАРНЕ ГЕНЕТИКЕ

Драгана ЦВЕТКОВИЋ¹, Добросав ЦВЕТКОВИЋ²

¹Биолошки факултет, Универзитет у Београду, Београд;

²Институт за очне болести „Проф. др Ђорђе Нешић”, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Последњих година остварен је огроман напредак у разумевању молекулске основе поремећаја, као и нормалне варијабилности колорног вида. Резултати молекуларногенетичких истраживања омогућили су објашњење клиничких запажања – разноврсности аномалија по типу и тежини, разлика у учесталости, велике индивидуалне варијабилности у резултатима тестова и слично, те чак омогућили да се утврди права природа колорне аномалије Џона Далтона 150 година после његове смрти. Наследне аномалије колорног вида најчешће настају као резултат промена у генима који кодирају опсине чепића. Ови гени се налазе на хромозомима 7 (*S* или „плави” ген) и *X* (*L* или „црвени” и *M* или „зелени” ген). *L* и *M* гени се налазе на *q* краку хромозома *X*, један иза другог, у низу који садржи од два примерка гена до шест примерака гена (најчешће три). Први је *L*, а за њим следе један или више *M* гена. Само прва два гена у низу се експримирају и утичу на фенотип колорног вида. Висок ниво хомологије (96%) између *L* и *M* гена олакшава неједнаку размену, чије последице могу бити губитак гена, односно формирање хибридних гена (који садрже и *L* и *M* сегменте), што лежи у основи већине протан и деутан поремећаја. На тежину поремећаја утиче разлика у спектралној осетљивости опсина, које кодирају прва два гена у низу. *S* монохромазија настаје услед делеције регулационог региона низа или мутација које деактивирају *L* и *M* гене. Најактуелнија истраживања у овој области везана су за молекулску основу потпуне ахроматопсије, ретког поремећаја који се заснива на губитку функције свих чепића. Потпуна ахроматопсија није резултат мутација опсинских гена, већ других гена, који кодирају неке протеине специфичне за чепиће, као што су протеини канала и трансдуцин.

Кључне речи: колорни вид; молекуларна генетика аномалија колорног вида; опсински гени

УВОД

Од првих описа урођених аномалија колорног вида било је очигледно да се оне појављују у породицама и да су наследне. Хударт (*Huddart*) [1] је 1777. описао породицу у којој, од шесторо деце, три сина нису разликовала боје, док су преостала два сина и ћерка имали нормалан колорни вид. Овакви поремећаји убрзо су добили популарно име – далтонизам, по познатом хемичару Џону Далтону, који такође није разликовао црвену и зелену боју, као ни његов брат. Далтон (*Dalton*) [2] је 1798. године у раду под насловом „Необичне чињенице у вези са виђењем боја” описао своје проблеме са препознавањем боја и претпоставио да му је стакласто тело можда обојено плави-часто, па селективно апсорбује светлост већих таласних дужина – то је био први покушај да се научно објасни овај феномен.

Типичан начин наслеђивања ових поремећаја запажен је још у 19. веку [3, 4], а почетком 20. века Вилсон (*Wilson*) [5] је одредио да је у питању *X*-везано рецесивно наслеђивање. Тај догађај, лоцирање гена одговорног за разликовање црвене и зелене боје на *X* хромозом, често се наводи као прапочетак мапирања хуманог генома [6]. Касније је утврђено да је реч о два различита генска локуса на *X* хромозому који су одговорни за различите типове колорних аномалија. На то су указала изучавања колорног вида код жена које су биле двоструки хетерозиготи – иако су носиле алеле за оба типа колорних поремећаја, нормално су разликовале боје.

У прво време нису постојали ни тестови за испитивање колорног вида. Међутим, развој саобраћаја и прве несреће узроковане нераспознавањем сигнал-

них боја наметнули су потребу да се они уведу. Тестирање колорног вида се развијало од првих рудиментних техника у 19. веку, преко низа тестова који се сада рутински примењују у клиничкој пракси (псеудоизохроматске таблице, аномалоскоп, колорне плочице) [7-10], до најсавременијих компјутеризованих тестова [11]. Интересовање за проблем колорног вида довело је до акумулације знања о перцепцији боја, о различитим типовима аномалија колорног вида, установљена је њихова класификација према тежини и према осовини нераспознавања боја (црвено-зелено, односно плаво-жуто). Огроман напредак остварен је последњих година у разумевању молекулске основе поремећаја, као и нормалне варијабилности колорног вида. Резултати најновијих истраживања омогућили су објашњење клиничких запажања – разноврсности аномалија по типу и тежини, разлика у учесталости, велике индивидуалне варијабилности у резултатима тестова и слично.

ОПСИНСКИ ГЕНИ

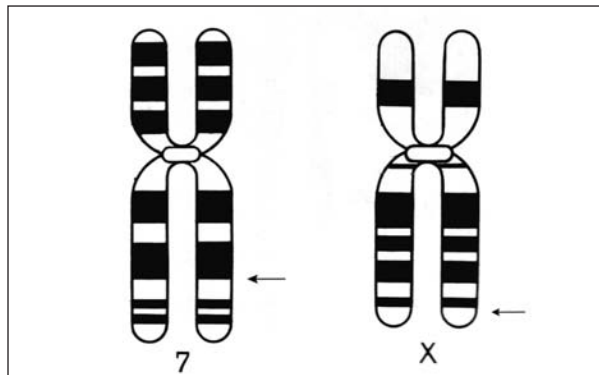
Видни пигменти састоје се од апопротеина опсина који је везан за *11-cis* ретинал. Опсини су древна класа молекула; појавили су се рано у еволуцији као кључни елемент механизма за конверзију светлости у електричне сигнале у биолошким системима. Разлике у апсорпционим спектрима пигмената последица су разлика у примарној структури опсина. Код човека постоје четири видна пигмента: родопсин и три пигмента чепића. Ове опсине кодирају четири гена означена као: *OPN1SW* (раније *BCP* – *blue cone pigment*), *OPN1MW* (раније *GCP* – *green cone*

pigment), *OPN1LW* (раније *RCP* – red cone pigment) и *RHO* (rhodopsin) гени. У литератури се, међутим, загене који кодирају опсине чепића често користе и ознаке: *S* (short wave-sensitive), *M* (middle wave-sensitive) и *L* (long wave-sensitive) или, сликовито, „плави”, „зелени” и „црвени” ген. Колорни вид човека заснива се на различитој спектралној осетљивости фотопигментата који се налазе у свакој од три класе чепића.

Локација опсинских гена одређена је 1986. године [12]. Гени који кодирају *S* пигмент и родопсин налазе се на аутозомима, *S* ген на хромозому 7 (*7q31.3-7q32*), а ген за родопсин на хромозому 3 (*3q21.3-3q24*). За разлику од њих, *L* и *M* гени се налазе на *X* хромозому (*Xq28*) (Слика 1), један иза другог, у низу који може да садржи и до шест примерака гена. Први члан низа је *L* ген, а за њим следи једна или више копија *M* гена. Гени који кодирају опсине имају сложену, модуларну структуру – састављени су од егзона и интрона (тј. од низова нуклеотида који садрже информацију за синтезу полипептида и низова који ту информацију не садрже). Какве ће пигменте кодирати опсински гени зависи од редоследа нуклеотида у њиховим егзонима. *S* ген се састоји од пет егзона и четири интрона, док *M* и *L* гени имају по шест егзона и пет интрона (Слика 2).

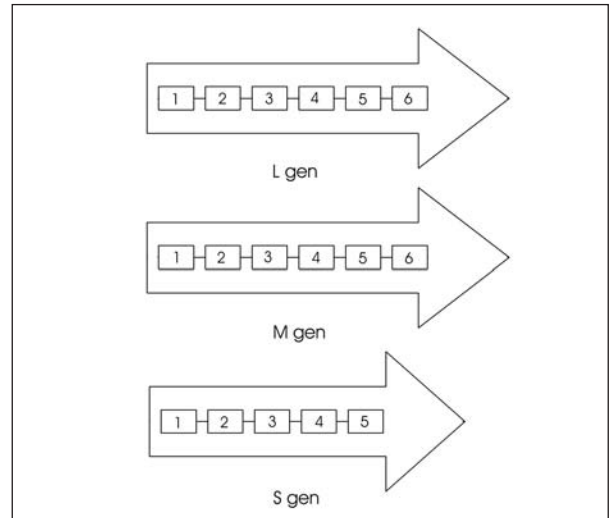
Молекуларногенетичке анализе различитих опсинских гена, односно пигментата које кодирају указале су на ниво њихове сличности [12]. *S* ген је 75% идентичан са геном за родопсин. *M* и *L* гени показују $43 \pm 1\%$ идентичности са *S* геном, а $41 \pm 1\%$ идентичности са геном за родопсин. Међусобно, *M* и *L* гени показују висок ниво хомологије – идентични су 96% ако се пореде само егзони, односно 98% ако се у обзир узимају и некодирајуће секвенце. Малобројне разлике између ова два гена јављају се у егзонима 2-5; егзони 1 и 6 су идентичног састава. *M* и *L* опсин се разликују у укупно 15 аминокиселина, али само три замене (на позицијама 180, 277 и 285) битно доприносе разликама у спектралној осетљивости између ова два пигмента.

Код таквих гена често долази до неједнаке рекомбинације приликом формирања гамета (размена делова хомологих хромозома, што укључује и размену између два *X* хромозома, реципрочна је, али понекад



СЛИКА 1. Локација гена који кодирају опсине чепића: *S* („плави”) ген налази се на дугом краку хромозома 7, а *L* и *M* гени („црвени” и „зелени”) на дугом краку *X* хромозома.

FIGURE 1. Location of cone opsin genes: *S* („blue”) gene resides on the long arm of chromosome 7, *L* and *M* („red” and „green”) genes on the long arm of *X* chromosome.



СЛИКА 2. Структура *L*, *M* и *S* опсинских гена (правоугаоници означавају егзоне, а линије између њих интроне).

FIGURE 2. Representation of the structure of *L*, *M*, and *S* opsin genes (rectangles represent exons, intervening lines introns).

ипак долази до одступања). Висок степен хомологије између *L* и *M* гена олакшава овај процес [12, 13]. Неједнака размена се може одиграти на интергенском или интрагенском нивоу, тј. између гена у низу или унутар гена, а последице су губитак једног или више гена, односно формирање хибридних гена.

На основу сличности опсинских гена може се реконструисати њихова еволуција, проценити када и како су настали различити опсински гени. У великој мери је разјашњено порекло трихроматског вида код човека и његова адаптивна улога. Првобитно је постојао само један ген за опсин чепића, који је кодирао пигмент са максимумом апсорпције од око 555 nm. Затим је дошло до његове дупликације и дивергенције у погледу структуре. Тако се појавио и други ген за опсине чепића, који је кодирао пигмент са $\lambda_{max} < 500$ nm (*S* ген); то је омогућило дихроматски вид. Трећи ген је настао релативно скоро, пре око 35 милиона година, као резултат дупликације предачког гена на *X* хромозому код неких линија примата. Овај, у еволуционим размерама скорашњи, догађај разлог је велике сличности *L* и *M* гена. Сматра се да је постојање засебних *M* и *L* гена донело значајну адаптивну предност везану за исхрану – трихроматски вид је приматима који су га поседовали знатно олакшао разликовање лишћа и зрелог воћа [6].

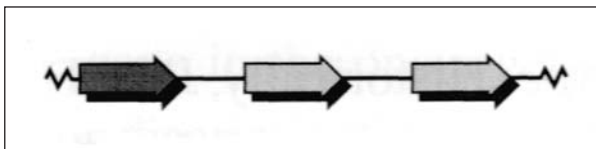
Индивидуалне разлике у перцепцији боја нису везане само за аномалије колорног вида. Ни све особе са нормалним колорним видом не виде обојене објекте на исти начин. Разлог томе је полиморфизам опсинских гена (тј. присуство бар две алелске варијанте, од којих се ређа јавља с учесталашћу већом од 1%), који привлачи све више пажње у савременим истраживањима [14]. *S* ген скоро да и не варира у људским популацијама (мономорфан је). Насупрот њему, *M* и *L* гени су полиморфни, тј. постоје у различитим варијантама. Најзначајнији полиморфизам заснива се на промени у кодону 180, која за последицу има замену серина (*Ser*) аланином (*Ala*) на одговарајућем месту у опсину. Последица ове замене је мали помак у апсорпцији.

Тај полиморфизам постоји и код *L* и код *M* гена. У просеку, код *L* гена варијанта са серином на позицији 180 јавља се с учесталошћу од 56,3%, а варијанта с аланином с учесталошћу од 43,7%. Код *M* гена варијанта са серином је знатно ређа, око 6%, а преовлађује варијанта с аланином на позицији 180 – 94% [15-17]. Досадашње студије су показале да постоје међу-популационе разлике у учесталостима; на пример, варијанта са серином заступљена је са чак 80% код Африканаца и 84% код Јапанаца [18]. Различите алелске варијанте објашњавају fine разлике између особа са нормалним колорним видом – на пример, они који имају серин на месту 180 осетљивији су на црвено (λ_{max} је померен ка већим таласним дужинама).

M и *L* гени имају и различите хибридне варијанте. Хибридни гени су резултат спајања делова различитих гена. Настају када током мејозе дође до прекида унутар гена и размене делова, односно одговарајућих нуклеотидних секвенци. Хибридни гени садрже један број егзона из *L* гена, а други из *M* гена. Они који почињу *L* егзоном обележавају се као *L-M* (или „црвено-зелени“) хибридни гени, док се они који почињу *M* егзоном означавају као *M-L* („зелено-црвени“) гени. Хибридни гени кодирају различите пигменте, који, према осетљивости спектра, могу бити слични *M* или слични *L* пигментима, што зависи од њиховог састава, односно од порекла егзона. Међутим, разлике између *L* и *M* гена ограничене су на егзоне 2-5, док су егзони 1 и 6 идентични. Из тога следи да, у зависности од места прекида и спајања, неки хибридни гени *de facto* кодирају нехибридне пигменте.

Низ опсинских гена на *X* хромозому може бити различите дужине и најчешће садржи више од два гена [12]. Показало се да око 25% испитаних низова садржи два гена, 50% – три, 20% – четири, а 5% – пет или више гена [13, 19, 20]. Први у низу је *L* ген, иза којег следе један *M* ген или више њих (Слика 3). Неки аутори износе и другачије процене укупног броја гена у низу, као и броја *L* гена [21], али то је углавном последица коришћења различитих техника (показало се да поједине технике прецењују број гена у низу).

Експресију ових гена контролишу промотори и *LCR* (промотор је регулациони део ДНК који се налази узводно од гена и утиче на његову транскрипцију). Сваки ген има промотор, а на почетку сваког низа гена налази се генетички елемент назван *LCR* (*locus control region*), који је неопходан за експресију оба типа гена – и *L* и *M*. С обзиром на различит број гена у низу, питање је који гени се заиста експримирају у фоторецепторима. Да ли се експримирају сви или само поједини? Анализе редоследа гена код осо-



СЛИКА 3. Типичан низ опсинских гена на *X* хромозому: први у низу је *L* ген (означен тамном бојом), а за њим следе један *M* ген или више њих.

FIGURE 3. Typical opsin gene array on *X* chromosome: a single *L* gene (dark grey) is followed by one or more *M* genes.

ба са нормалним и аномалним колорним видом показале су да се, у свим низовима са три или више гена, експримирају само прва два [19, 22, 23], што се објашњава близином контролног региона (*LCR*).

МОЛЕКУЛАРНА ГЕНЕТИКА АНОМАЛИЈА КОЛОРНОГ ВИДА

Наследне аномалије колорног вида најчешће настају као резултат промена у генима који кодирају опсине чепића. При томе, може доћи до: губитка гена (услед неједнаке интергенске рекомбинације), губитка функције гена (као последица мутација) или промене функције гена (као последица мутација или интрагенске рекомбинације, односно настанка хибридних гена). На нивоу фенотипа колорног вида, резултати ових промена су: аномална трихромазија (када један од пигмената чепића има промењену осетљивост спектра), дихромазија (када је један од пигмената чепића нефункционалан) и монохромазија (када су два или сва три пигмента чепића нефункционална).

Промене једног од пигмената – *L*, *M* или *S* – доводе до поремећаја колорног вида који се означавају као протан, деутан и тритан дефекти. Називи потичу од грчких речи *protos* – први, *deuteros* – други, *tritros* – трећи, са суфиксом аномалија када је реч о девијантној функцији пигмената, односно анопија када је реч о изостанку функције. Неке наследне промене имају за последицу губитак функције два пигмента чепића. Таква оштећења означена су као монохромазије чепића и могу бити: *S* монохромазије (када је функционалан само *S* опсин), односно *M* монохромазије и *L* монохромазије. Губитак функције сва три типа чепића доводи до потпуне ахроматопсије или монохромазије штапића; настаје као последица мутације, не гена за опсине, већ оних који кодирају друге компоненте неопходне за функционисање чепића.

Протан и деутан дефекти

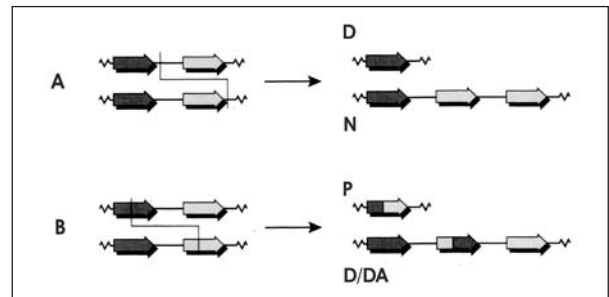
Најчешћи облици наследних поремећаја колорног вида су протан и деутан дефекти, познати и као колорне аномалије у осовини црвено-зелено, који настају услед губитка или промене функције *L*, односно *M* пигмента. Губитак функције једног од пигмената доводи до смањења трихроматског вида на ди-хроматски, при чему протанопа нису „слепи за црвено“, нити деутеранопа „слепи за зелено“; може се рећи да су и једни и други „слепи за црвено и зелено“. Класично тумачење било је да ови поремећаји настају услед потпуног губитка једног од пигмената, док су остали пигменти непромењени [24]. Међутим, сада се зна да ситуација није тако једноставна, већ да постоји знатна варијабилност и на генотипском и на фенотипском нивоу. Неки протанопа и деутеранопа заиста имају само један *X*-везани опсински ген, идентичан нормалном *L* или *M* гену. Код других није тако: на пример, неки протанопа имају само један ген, али хибридни. Код особа које имају већи број гена у низу, битно је на којој се позицији налазе хи-

бридни или мутирани гени. Сама тежина аномалије је колорног вида је у корелацији с разликом у λ_{max} између варијанти пигмента које кодирају прва два гена у низу [25]. Ситуацију додатно компликује нормални полиморфизам ових гена (посебно поменути полиморфизам на позицији 180), који доприноси индивидуалним разликама при тестирању.

Савремени методи су омогућили да се утврди и права природа колорне аномалије Џона Далтона. Испитивање извршено непосредно после његове смрти 1844. године побило је његову хипотезу, али је остало довољно сачуваног ткива да омогући молекуларногенетичку анализу 150 година касније [26]. Анализа фрагмената опсинских гена доказала је да је у узорку присутна само секвенца типична за *L* ген; недостатак *M* гена указује на то да је Далтон, у ствари, био деутераноп, а не протаноп, како се раније мислило.

Учесталост протан и деутан дефеката значајно варира у људским популацијама. Највећа учесталост је код Европљана, а најмања код староседелаца Аустралије, јужнопацифичких острва и северноамеричких Индијанаца. Разлике се објашњавају смањеним селекционим притиском на ову особину у индустријализованим друштвима у односу на ловачко-сакупљачке заједнице. Код народа европског порекла протан и деутан дефекти се јављају код око 8% мушкараца; код жена је та учесталост знатно мања (0,4%), јер се код њих ова особина испољава само у хомозиготном стању. Анализа узорка од скоро 80.000 особа [6] показала је следеће: код мушкараца је учесталост протан дефеката била 2,09% (протаномалије 1,08%, протанопије 1,01%), а деутан дефеката 5,9% (деутераномалије 4,63%, деутеранопије 1,27%). Код жена је заступљеност протан дефеката била 0,05% (0,03% и 0,02%), а деутан дефеката 0,37% (0,36% и 0,01%). У складу с тим су и налази истраживања која су обављена код нас [7, 9]: у узорку од 1.500 мушкараца, њих 7,6% имало је урођене протопоремећаје и деутеропоремећаје, у поређењу са 0,4% жена (2 од 500). Деутеропоремећаја је било знатно више него протопоремећаја (73,5% према 26,5%), а лаке деутераномалије су биле најчешће. Наведени резултати показују да протанопија и деутеранопија имају сличну учесталост, док је деутераномалија знатно чешћа од протаномалије. Укупно, деутан дефекти су око три пута чешћи од протан дефеката. Објашњење лежи у структури низа опсинских гена на *X* хромозому, као и у чињеници да већина низова има више чланова, што представља предиспозицију за неједнаку рекомбинацију и настанак хибридних гена.

Промене опсинских гена које доводе до овакве ди-хромазије могу бити изазване тачкастим мутацијама, делецијама или неједнаком разменом. Тачкасте мутације (замене једног нуклеотида другим) могу се догодити у кодирајућим секвенцама *L* или *M* гена, што за последицу има промену структуре и дестабилизацију опсинског молекула [27], или у промоторском региону, када не долази до експресије одговарајућег гена. Једна од најновијих студија [28] је показала да је то чест случај: у узорку од 247 деутеранопа и деутераномала, код чак 15% је забележен нормалан генотип у погледу структуре низа, односно уобичајене, нехибридне *L* и *M* гене, што значи да је њихова колорна дефицијенција резултат мутација. Углав-



СЛИКА 4. Последице интергенске и интрагенске рекомбинације. (А) Неједнака рекомбинација између гена доводи до промене броја гена у низу; када остане само један *L* ген, последица је деутеранопија. (Б) Неједнака интрагенска рекомбинација доводи до појаве хибридних гена; последице по колорни вид зависе од састава хибридног гена и његове позиције у низу (стрелице представљају појединачне гене; *P* – протанопија, *D* – деутеранопија, *DA* – деутераномалија, *N* – нормалан колорни вид). Модификовано према [6].

FIGURE 4. Consequences of inter- and intragenic recombination. (A) Unequal intergenic recombination changes number of genes in the array; when the array is reduced to a single *L* gene, the result is deuteranopia. (B) Unequal intragenic recombination results in hybrid genes; colour vision phenotype depends on the structure of hybrid gene and its position in the array (each gene is represented by an arrow; *P* – protanopia, *D* – deuteranopia, *DA* – deuteranomalopia, *N* – normal colour vision).

Modified according to [6].

ном је реч о нуклеотидним заменама у самом гену или промоторском региону; код чак 86% носилаца мутација утврђена је идентична замена у промоторском региону *M* гена.

Дихромазија се ипак чешће јавља као последица неједнаке рекомбинације, која може довести до различитих исхода (Слика 4). Рецимо, у једном низу може остати само један ген, и то *L* (у другом низу ће се онда наћи *M* ген више). Мушкарац који наследи такав низ од своје мајке биће „класичан” деутераноп са само једним геном (тзв. *single-gene deuteranop*). Такви случајеви чине мање од 50% свих деутеранопа [17]; већина иза нормалног *L* гена има хибридни или мутирани *M* ген. Хибридни гени се налазе у различитим комбинацијама са нормалним генима, а један од могућих исхода је да хибридни ген остане једини члан низа. То је случај код мање од 50% свих протанопа [17]; већина протанопа иза хибридног гена има један нормалан *M* ген или више њих.

Да ли ће доћи до анопије или аномалије зависи од места размене. Састав хибридног *L-M* гена одређује да ли ће се он „понашати” као *M* или само као *M*-сличан (ако кодира аномални пигмент чији се λ_{max} донекле разликује). Исто важи и за хибридни *M-L* ген: од његовог састава зависи да ли ће хибридни пигмент бити исти као нормални *L* (последица је деутеранопија) или промењене осетљивости спектра (настаје деутераномалија).

Аномалије показују значајну индивидуалну варијабилност; различите су тежине, од врло благих до екстремних. Особе са благим аномалијама могу бити и несвесне тога, док оне с екстремним имају проблеме с разликовањем боја сличне дихроматима. Велика варијабилност аномалних трихромата може се објаснити постојањем различитих типова хибридних гена (који се мање или више разликују од нормалних *L* и *M* гена), комбинованих с једном од алел-

ских варијанти нормалног гена. Један од најважнијих фактора који утичу на тежину аномалије је $\lambda_{\max}$ аномалног пигмента – уколико је већа разлика спектралних осетљивости нормалног и аномалног пигмента, хроматска дискриминација ће бити боља.

Критична за појаву аномалије је позиција хибридног гена у низу [29, 30]. Само прва два гена у низу одређују фенотип у погледу колорног вида [6, 25], што објашњава различите аномалије у осовини црвено-зелено, као и појаву да неке особе имају нормалан колорни вид иако поседују и хибридне гене. Утврђено је да 4-8% мушкараца са нормалним колорним видом има, поред *L* и *M* гена, и хибридне гене, који очигледно не утичу на разликовање боја [13, 31]. Мушкарци који имају три гена – *L*, *M* и хибридни *M-L* – имаће или деутан дефекат или нормални колорни вид, у зависности од тога да ли се хибридни ген налази на другој или трећој позицији [23]. Ако се нађе даље од друге позиције, хибридни ген се не експримира или бар не у мери довољној да наруши трихроматски вид. Сматра се да је разлог удаљеност од контролног региона (*LCR*), који је неопходан за транскрипцију.

Код жена је ситуација још сложенија. Пошто оне имају два *X* хромозома, наведени облици дихромазије или аномалне трихромазије испољавају се само када се нађу у хомозиготном стању. Међутим, код жена које су хетерозиготи, као последица деактивације једног од *X* хромозома, ретинални мозаик чепића састоји се од мешавине нормалних и измењених сегмената. Ако деактивација није равномерна и случајна, ако се чешће деактивира „нормални” *X* хромозом, и код хетерозигота може доћи до испољавања извесног недостатка у колорном виду. Савремена истраживања молекулске основе ових поремећаја показала су да су могуће и сложене комбинације. На пример, описана је жена са благим обликом протаномалије која је хетерозигот са два различита хибридна гена [32].

Тритан дефекти

Наследни тритан дефекти настају услед губитка или поремећаја функције *S* опсина, односно услед промена у *S* гену. Промене *S* опсина утичу на способност разликовања боја у љубичастом, плавом и плавозеленом делу спектра. Начин наслеђивања је аутозомно доминантан са непотпуном пенетрабилношћу. *S* ген се, за разлику од *L* и *M* гена, налази на хромозому 7 и није члан низа; нема суседних гена са високим степеном хомологије, па неједнака размена овде нема значајну улогу. Урођени тритан дефекти су ретки (од 1:13.000 до 1:65.000) [33, 34] и није их лако открити. У вези с тим постоји низ проблема: теже дијагностиковање, мање очигледне сметње, непотпуна пенетрабилност, као и чињеница да су стечена оштећења колорног вида најчешће тритан типа [35, 36].

Тританопија показује непотпуно испољавање. Различита пенетрабилност и експресивност, као и велика унутарпородична варијабилност у резултатима тестова описани су још раније у низу радова [37, 38]. У вези с тим поставља се и питање како разликовати тританомалију од непотпуно испољене тританопије. Неки аутори зато сматрају да тританомалија и не постоји

као одвојен ентитет [6]. До сада је код тританопа идентификовано више тачкастих мутација које за последицу имају замену аминокиселина на одговарајућим местима у *S* опсину [39, 40], а замене су такве да озбиљно нарушавају структуру и стабилност пигмента.

Монохромазије

S монохромазија

S монохромазија је врло редак поремећај до којег долази услед губитка функције *L* и *M* пигмента, а повезан је са знатно смањеном оштрином вида. Од фоторецептора функционишу само *S* чепићи и штапићи. Особе с овим поремећајем обично се сматрају потпуно слепим за боје, али постоји могућност да имају извесан резидуални дихроматски вид, базиран на интеракцији *S* чепића и штапића у мезопским условима. Посебни тестови дизајнирани су да открију монохромате, као и да разликују *S* монохромазију од монохромазије штапића [6].

Генетички узрок *S* монохромазије су промене у низу опсинских гена на *X* хромозому [41, 42]. То могу бити делеције заједничког контролног региона или мутације које деактивирају појединачне гене. Хетерогеност генотипова је велика, што указује на то да постоји више различитих мутационих путева који доводе до губитка функције и *L* и *M* опсина [25] у једном или у два корака. У првом случају, делеције различите величине захватају контролни регион (*LCR*) на почетку низа и тиме спречавају експресију гена у низу. Двостепене промене одигравају се на различите начине: на пример, може доћи до тачкасте мутације у низу који је претходно сведен на само један ген [43]. *S* монохромазија се наслеђује као *X*-везана рецесивна особина, чија се учесталост процењује на 1:100.000, мада тачне бројке нису познате [6]. Сви до сада описани субјекти су мушкарци, што је и очекивано, с обзиром на то да је поремећај врло редак.

L монохромазија и *M* монохромазија

L монохромазија и *M* монохромазија се називају још и „потпуна ахроматопсија с нормалном оштрином вида”. Описан је врло мали број особа с овим поремећајем, а ниједан случај није прихваћен као потпуно аутентичан [6]. Овакви поремећаји су екстремно ретки (процењује се око 1:10.000.000), а могу бити, делимично или потпуно, и последица пострецепторског оштећења.

Ахроматојсија

Потпуна ахроматопсија (или монохромазија штапића) настаје услед губитка функције свих чепића (када је функција чепића делимично очувана, реч је о непотпуној ахроматопсији). То је врло редак поремећај; наслеђује се аутозомно рецесивно. Одликују га потпуно неразликовање боја, фотофобија, врло

смањена оштрина вида. С обзиром на класификацију поремећаја, преовлађује став да урођене ахроматопсије треба сврстати у синдроме дисфункције чепића [44] и да их не треба мешати са прогресивним дистрофијама чепића, јер нису прогресивне и не воде слепилу. Процене учесталости су малобројне, али већина сматра да су око 1:50.000 [6]. С обзиром на начин наслеђивања, не изненађује податак о честом консангвинитету родитеља. Изузетак у погледу учесталости је атол Пингелап у западном Пацифику, где је та бројка 4-10% и који је постао познат као „острво слепих за боје”. Овако висока учесталост иначе ретког наследног обољења објашњава се еволуционим ефектом [46-48], последицом тога што се крајем 18. века становништво острва свело на свега двадесетак особа, од којих је једна била носилац мутације.

Иако је испољавање овог поремећаја једнако губитку сва три типа опсинских гена, узроци су другачији [49-53]. Молекуларногенетичке анализе повезале су ахроматопсију са мутацијама гена који кодирају елементе специфичне за чепиће – α и β субјединице протеина канала (CNGA3 и CNGB3, гени на хромозомима 2 и 8), као и α субјединицу трансдуцина (GNAT2, ген на хромозому 1). Тренутно најактуелнија истраживања у области молекулске основе аномалија колорног вида везана су управо за ову проблематику [25, 44, 54-58].

ЗАКЉУЧАК

Огроман напредак у познавању молекулске основе различитих поремећаја и обољења остварен је последњих година, а највеће достигнуће је упознавање структуре генома човека. „Пројекат хуманог генома”, међународни подухват који је трајао 13 година, привукао је изузетну пажњу фебруара 2001. године, када је објављено да је позната структура нашег генома у првој, грубој верзији [59, 60]. Процена укупног броја гена код човека недавно је смањена са првобитних 35.000 на 20.000-25.000. Ова истраживања већ су дала многе значајне резултате, а нови резултати, посебно у погледу очувања здравља и продужетка живота, тек се очекују. Молекуларногенетичке анализе омогућиле су да се 150 година после Далтонове смрти утврди да он није био протаноп већ деутераноп – што отвара нове могућности и подручја примене. Иако још не постоји начин лечења урођених аномалија колорног вида, савремена истраживања у области молекуларне генетике колорног вида убрзано дају одговоре и на преостала нерешена питања.

ЛИТЕРАТУРА

- Huddart J. An account of persons who could not distinguish colours. *Philos Trans R Soc Lond* 1777; 67:260-5.
- Dalton J. Extraordinary facts relating to the vision of colours, with observation. *Mem Literary Philos Soc Manchester* 1798; 5:28-45.
- Earle P. On the inability to distinguish colours. *Am J Med Sci* 1845; 9:346-54.
- Horner JF. Die Erbllichkeit des Daltonismus. In: *Amtlicher Bericht über die Verwaltung des Medizinalwesens des Kantons Zurich vom Jahr 1876*; p.208-11.
- Wilson EB. The sex chromosomes. *Arch Mikrosk Anat Enwick-*

- lungsmech 1911; 77:249-71.
- Sharpe LT, Stockman A, Jägle H, Nathans J. Opsin genes, cone photopigments, color vision and color blindness. In: Gegenfurtner KR, Sharpe LT, editors. *Color Vision: From Genes to Perception*. London: Cambridge University Press; 1999. p.3-51.
- Cvetković D. Komparativna primena različitih metoda za dijagnozu kongenitalnih anomalija kolornog vida. *Acta Ophthalmol Jug* 1966; 4:217-30.
- Cvetković D. Klasifikacija i kliničko ispitivanje kolornih anomalija. *Acta Ophthalmol Jug* 1978; 16:194-7.
- Cvetković D. Predlog za jedinstven stav u određivanju viđenja boja u industriji i saobraćaju. *Acta Ophthalmol Jug* 1977; 10:163-74.
- Melamud A, Hagstrom S, Traboulsi E. Color vision testing. *Ophthalmic Genet* 2004; 25(3):159-87.
- Miyahara E, Pokorny J, Smith VC, et al. Computerized color-vision test based upon postreceptor channel sensitivities. *Vis Neurosci* 2004; 21:465-9.
- Nathans J, Thomas D, Hogness DS. Molecular genetics of human color vision: the genes encoding blue, green, and red pigments. *Science* 1986; 232:193-202.
- Drummond-Borg M, Deeb SS, Motulsky AG. Molecular patterns of X chromosome-linked color vision genes among 134 men of European ancestry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86:983-7.
- Verrilli BC, Tishkoff SA. Signatures of selection and gene conversion associated with human color vision variation. *Am J Hum Genet* 2004; 75(3):363-75.
- Winderickx J, Lindsey DT, Sanocki E, Teller DY, Motulsky AG, Deeb SS. Polymorphism in red photopigment underlies variation in colour matching. *Nature* 1992b; 356:431-3.
- Winderickx J, Battisti L, Hibiya Y, Motulsky AG, Deeb SS. Haplotype diversity in the human red and green opsin genes: evidence for frequent sequence exchange in exon 3. *Hum Molec Genet* 1993; 2:1413-21.
- Sharpe LT, Stockman A, Jägle H, et al. Red, green and red-green hybrid pigments in the human retina: correlations between deduced protein sequences and psychophysically-measured spectral sensitivities. *J Neurosci* 1998; 18:10053-69.
- Deeb SS, Motulsky AG. Disorders of color vision. In: Traboulsi IE, editor. *Genetic Diseases of the Eye*. London: Oxford University Press; 1998. p.303-25.
- Nathans J. The evolution and physiology of human color vision: insights from molecular genetic studies of visual pigments. *Neuron* 1999; 24:299-312.
- Wolf S, Sharpe LT, Schmidt H, et al. Direct visual resolution of gene copy number in the human photopigment gene array. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40:1585-9.
- Neitz M, Neitz J. Numbers and ratios of visual pigment genes for normal red-green color vision. *Science* 1995; 267:1013-6.
- Winderickx J, Battisti L, Motulsky AG, Deeb SS. Selective expression of human X chromosome-linked green opsin genes. *Proc Nat Acad Sci* 1992a; 89:9710-4.
- Hayashi T, Motulsky AG, Deeb SS. Position of a "green-red" hybrid gene in the visual pigment array determines colour-vision phenotype. *Nature Genet* 1999; 22:90-3.
- König A, Dieterici C. Die Grundemphindungen und ihre Intensitäts-Vertheilung im Spektrum. Berlin: Sitzungsberichte Akademie der Wissenschaften; 1886. p.805-29.
- Deeb SS. Molecular genetics of color-vision deficiencies. *Vis Neurosci* 2004; 21:191-6.
- Hunt DM, Dulai KS, Bowmaker JK, Mollon JD. The chemistry of John Dalton's color blindness. *Science* 1995; 267:984-8.
- Winderickx J, Sanocki E, Lindsey DT, Teller DY, Motulsky AG, Deeb SS. Defective colour vision associated with a missense mutation in the human green visual pigment gene. *Nature Genet* 1992c; 1:251-6.
- Ueyama H, Li YH, Fu GL, et al. An A-71C substitution in a green gene at the second position in the red/green visual-pigment gene array is associated with deutan color-vision deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(6):3357-62.
- Yamaguchi T, Motulsky AG, Deeb SS. Visual pigment gene structure and expression in human retinae. *Hum Molec Genet* 1997; 6:981-90.
- Balding SD, Sjoberg SA, Neitz M, Neitz J. Pigment gene expression in protan color vision defects. *Vis Res* 1998; 38:3359-64.
- Deeb SS, Lindsey DT, Hibiya Y, et al. Genotype-phenotype relationships in human red/green color-vision defects: molecular and psychophysical studies. *Am J Hum Genet* 1992; 51:687-700.

32. Hayashi T, Omoto S, Kubo A, Nishio Y, Kitahara K. A protanoma-lous female whose genotype of red/green visual pigment genes was determined by molecular analysis of her family members. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2004; 108:489-95.
33. Wright W D. The characteristics of tritanopia. *J Ophthal Soc Am* 1952; 42:509-21.
34. Kalmus H. The familial distribution of congenital tritanopia with some remarks on some similar conditions. *Ann Hum Genet* 1955; 20:39-56.
35. Cvetković D. Kolorni vid kod glaukoma. *Acta Ophthalmol Jug* 1967; 5:258-83.
36. Cvetković D. Simpleks glaukom. In: Cvetković D, Kontić Đ, Hentova-Senčanić P. Glaukom. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1996. p.177-97.
37. Neuhaan T, Kalmus H, Jaeger W. Ophthalmological findings in the tritans. *Mod Problems Ophthal* 1976; 17:135-42.
38. Went LN, Pronk N. The genetics of tritan disturbances. *Hum Genet* 1985; 69:255-62.
39. Weitz CJ, Miyake Y, Shinzato K, et al. Human tritanopia associated with two amino acid substitutions in the blue-sensitive opsin. *Am J Hum Genet* 1992a; 50:498-507.
40. Weitz CJ, Went LN, Nathans J. Human tritanopia associated with a third amino acid substitution in the blue-sensitive visual pigment. (Letter) *Am J Hum Genet* 1992b; 51:444-6.
41. Nathans J, Davenport CM, Maumenee IH, et al. Molecular genetics of human blue cone monochromacy. *Science* 1989; 245:831-8.
42. Nathans J, Maumenee IH, Zrenner E, et al. Genetic heterogeneity among blue-cone monochromats. *Am J Hum Genet* 1993; 53:987-1000.
43. Crognale MA, Fry M, Highsmith J, et al. Characterization of a novel form of X-linked incomplete achromatopsia. *Vis Neurosci* 2004; 21:197-203.
44. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The cone dysfunction syndromes. *Br J Ophthalmol* 2004a; 88:291-7.
45. Brody JA, Hussels I, Brink E, Torres J. Hereditary blindness among Pingelapese people of Eastern Caroline Islands. *Lancet* 1970; 1:1253-7.
46. Carr RE, Morton NE, Siegel IM. Pingelap eye disease. *Lancet* 1970; 2:667 [letter].
47. Carr RE, Morton NE, Siegel IM. Achromatopsia in Pingelap Islanders. Study of a genetic isolate. *Am J Ophthalmol* 1971; 72:746-56.
48. Cvetković D. Efekat veličine osnivačke populacije na genetičku varijabilnost kvantitativnih osobina kod *Acanthoscelides obtectus* [doktorska disertacija]. Beogradu: Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu; 1991.
49. Arbour NC, Zlotogora J, Knowlton RG, et al. Homozygosity mapping of achromatopsia to chromosome 2 using DNA pooling. *Hum Molec Genet* 1997; 6:689-94.
50. Kohl S, Marx T, Giddings I, et al. Total colourblindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nature Genet* 1998; 19:257-9.
51. Wissinger B, Jagle H, Kohl S, et al. Human rod monochromacy: linkage analysis and mapping of a cone photoreceptor expressed candidate gene on chromosome 2q11. *Genomics* 1998; 51:325-31.
52. Milunsky A, Huang X-L, Milunsky J, DeStefano A, Baldwin CT. A locus for autosomal recessive achromatopsia on human chromosome 8q. *Clin Genet* 1999; 56:82-5.
53. Winick JD, Blundell ML, Galke BL, Salam AA, Leal SM, Karayior-gou M. Homozygosity mapping of the achromatopsia locus in the Pingelapese. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1679-85.
54. Aligianis IA, Forsheue T, Johnson S, et al. Mapping of a novel locus for achromatopsia (ACHM4) to 1p and identification of a germline mutation in the alpha subunit of cone transducin (GNAT2). *J Med Genet* 2002; 39:656-60.
55. Michaelides M, Aligianis IA, Ainsworth JR, et al. Progressive cone dystrophy associated with mutation in CNGB3. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004b; 45:1975-82.
56. Pina AL, Baumert U, Loyer M, Koenekoop RK. A three base pair deletion encoding the amino acid (lysine-270) in the alpha-cone transducin gene. *Mol Vis* 2004; 10:265-71.
57. Rosenberg T, Baumann B, Kohl S, Zrenner E, Jorgensen AL, Wissinger B. Variant phenotypes of incomplete achromatopsia in two cousins with GNAT2 gene mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:4256-62.
58. Trankner D, Jagle H, Kohl S, et al. Molecular basis of an inherited form of incomplete achromatopsia. *J Neurosci* 2004; 24:138-47.
59. Lander ES, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001 (February 15); 409:860-921.
60. Craig Venter, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001 (February 16); 291:1304-51.

INHERITED COLOUR VISION DEFICIENCIES – FROM DALTON TO MOLECULAR GENETICS

Dragana CVETKOVIĆ¹, Dobrosav CVETKOVIĆ²

¹Faculty of Biology, Belgrade; ²Institute for Eye Diseases "Prof. Dr. Đorđe Nešić", Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

In recent years, great advances have been made in our understanding of the molecular basis of colour vision defects, as well as of the patterns of genetic variation in individuals with normal colour vision. Molecular genetic analyses have explained the diversity of types and degrees of severity in colour vision anomalies, their frequencies, pronounced individual variations in test results, etc. New techniques have even enabled the determination of John Dalton's real colour vision defect, 150 years after his death. Inherited colour vision deficiencies most often result from the mutations of genes that encode cone opsins. Cone opsin genes are linked to chromosomes 7 (the S or "blue" gene) and X (the L or "red" gene and the M or "green" gene). The L and M genes are located on the q arm of the X chromosome in a head-to-tail array, composed of 2 to 6 (typically 3) genes – a single L is followed by one or more M genes. Only the first two genes of the array are expressed and contribute to the colour vision phenotype. The high degree of homology (96%) between the L and M genes predisposes them to unequal recombination, leading to gene deletion or the formation of hybrid genes (comprising portions of both the L and M genes), explaining the majority of the com-

mon red-green colour vision deficiencies. The severity of any deficiency is influenced by the difference in spectral sensitivity between the opsins encoded by the first two genes of the array. A rare defect, S monochromacy, is caused either by the deletion of the regulatory region of the array or by mutations that inactivate the L and M genes. Most recent research concerns the molecular basis of complete achromatopsia, a rare disorder that involves the complete loss of all cone function. This is not caused by mutations in opsin genes, but in other genes that encode cone-specific proteins, e.g. channel proteins and transducin.

Key words: colour vision; molecular genetics; colour vision deficiencies; opsin genes

Dragana CVETKOVIĆ
Biološki fakultet
Univerzitet u Beogradu
Studentski trg 16, 11000 Beograd
Tel.: 011 187 266
E-mail: dragana@bf.bio.bg.ac.yu

ОСНОВИ АГРЕСИВНЕ РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ ПОСЛЕ ЛИГАМЕНТОПЛАСТИКЕ ПРЕДЊЕ УКРШТЕНЕ ВЕЗЕ

Емилија ДУБЉАНИН-РАСПОПОВИЋ¹, Марко КАДИЈА², Драгана МАТАНОВИЋ¹

¹Центар за физикалну медицину и рехабилитацију, Клинички центар Србије, Београд;

²Институт за ортопедску хирургију и трауматологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Рехабилитација после лигаментопластике предње укрштене везе (*ligamentum cruciatum anterium* – *LCA*) суштински се изменила у току последње деценије када је Шелбурн (*Shelbourne*) увео агресивни постоперациони приступ, почев од првог постоперационог дана. Напредак у рехабилитацији омогућен је развојем саме хируршке технике, као и охрабрујућим резултатима хистолошких студија који се односе на зарастање самог графта. Због сложене природе ове области, без обзира на велики број научних радова, и даље није постављен „златни стандард“ у рехабилитационом приступу. У овом прегледу приказујемо основне принципе рехабилитације после артроскопске реконструкције *LCA* у односу на актуелне ставове, као и значај појединих поступака у превенцији компликација у постоперационом току. Посебно су издвојени и објашњени значај обима покрета, ослонца и схеме хода, мобилизације чашице, антиедематозне и аналгетске мере, истезање, као и значај вежби равнотеже и проприоцепције. Наглашене су функционалне предности јачања мускулатуре у оквиру вежби затвореног ланца, као и њихов утицај на сам графт у односу на вежбе отвореног ланца. Разлучени су предуслови за повратак спортисте преоперационом нивоу активности и истакнуте специфичности рехабилитације у односу на избор графта. Сложеност ове повреде и њеног лечења изискује лечење у високоспецијализованим установама уз за то специјално обучени кадар. У ишчекивању резултата нових клиничких истраживања, која треба да омогуће постављање „златног стандарда“ у рехабилитационом току, треба поштовати објашњене принципе.

Кључне речи: *LCA*; рехабилитација

УВОД

Питање оптималног лечења нестабилности колене после руптуре предње укрштене везе (*ligamentum cruciatum anterium* – *LCA*) једна је од врло актуелних тема савремене ортопедске хирургије и рехабилитације. Висока инциденција ове примарно спортске повреде и последично прогресивно пропадање свих структура зглоба основа су великог интересовања за ову тему.

Велики број компликација који је пратио конзервативни постоперациони рехабилитациони режим наметнуо је потребу за променама у рехабилитационом приступу. Највећи допринос промени принципа постоперационог режима у последњој деценији инициране су одличним резултатима Шелбурновог (*Shelbourne*) [1] убрзаног рехабилитационог протокола у коме се одбацује ортоза, омогућавају рани ослонац до границе комфора и повратак функционалним активностима када болесник осети да је за њих спреман. Овакав рехабилитациони тренд поткрепљен је и охрабрујућим закључцима хистолошких студија заснованих на хуманим препаратима који говоре у прилог виталности графта већ три недеље после реконструкције, чиме се потврђује његово функционисање више у смислу биолошке него некрозне структуре у раном постоперационом периоду. Такође, новија истраживања говоре у прилог стимулацији графта оптималном количином стреса [2].

Познато је да је непосредно по реконструкцији графт најслабији на месту фиксације. Управо због веће иницијалне снаге графта која омогућава зарастање по типу кост-за-кост, „*bone-tendon-bone*“ пателарни аутографт (*BPTB*) сматра се златним стандардом

LCA реконструкције. Иако је доказано да је тај тип зарастања јачи и бржи од зарастања типичног за мекоткивни *semitendinosus gracilis* (*STG*) графт, истраживања говоре у прилог чињеници да је иницијална снага примарно одређена методом фиксације, а не избором самог графта, при чему се као супериорна наметнула фиксација интерферентним шрафовима [3, 4]. Данас хирурзи имају све мање дилема око избора графта и начина фиксације, а тежиште интересовања је остало на позиционирању тунела графта и избору између тзв. *single-bundle* (једноструког снопа) или *double-bundle* (двоструког снопа) реконструкције. Упркос свим овим сазнањима, златни стандард у постоперационој рехабилитацији после *LCA* није дефинисан. Наш циљ је био да истакнемо најважније аспекте агресивног рехабилитационог приступа у односу на тренутна научна становишта.

ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ РЕХАБИЛИТАЦИЈЕ

Обим покрета

Рано увођење вежби за рестаурацију обима покрета неопходно је за спречавање компликација насталих после операције, као што су артрофиброза и пателофеморални (ПФ) бол [5]. У том смислу у прве две три недеље после операције неопходно је инсистирати на постизању пуног обима екстензије, јер она води оптималном позиционирању графта у интеркондиларном ночу фемура и спречава прекомерно крвављење, које је праћено стварањем ожиљног ткива и последичним стварањем Киклопсове лезије.

Ослонац и схема хода

Рано увођење пуног ослонца обезбеђује оптималан ниво стреса који је неопходан за линеарну оријентацију колагених влакана у оквиру процеса лигаментизације, чиме се стварају предуслови за формирање снажног и функционалног графта. Важно је од самог почетка инсистирати на нормалној техници хода која избегава позицију „закључаног” колена и поспешује његову нормалну флексију током целог циклуса хода. На тај начин се спречава схема хода која избегава коришћење квадрицепса [6].

Мобилизација чашнице

Губитак пателарне мобилности често је повезан с ограничењем покрета после операције и у екстремним случајевима развојем *patellae inferae*. Стога се са мобилизацијом пателе почиње у оквиру ране рехабилитације и на њој инсистира у првих пет-шест недеља после хируршког лечења.

Антиедематозне и аналгетске мере

Од изузетног је значаја од првог постоперационог дана примењивати адекватне антиедематозне и аналгетске поступке како би се омогућила брза прогресија опоравка и спречило прекомерно стварање гранулационог ткива. У том смислу важно је поштовати принцип *RICE* (одмор, лед, компресија, елевација). Поред криотерапије, у акутној фази се саветује и примена ласера, дијадинамичких струја (*DDS*), нискофреквентног магнетног поља (*NFM*) и *TENS* (транскутана електростимулација нерава) адекватних модалитета [7, 8]. По преласку на амбулантно лечење после 4-7 дана може се наставити са применом ласера, *NFM*, *DDS*, ултразвука и интерферентних струја. Полазећи од чињенице да у раној постоперационој фази постоји извесан степен имобилизације због бола и отока после хируршког лечења, без обзира на режим рехабилитације, сматра се да електростимулација (ЕС) натколоне мускулатуре има извесан ефекат који се смањује пропорционално са способношћу активне контракције. Због тога се саветује примена ЕС само у првих шест недеља после операције [9]. Од медикаментне терапије примењују се антиинфламациони лекови већ 48 часова после операције.

Истезање

Истезање задње ложе натколенице и потколенице, почев од првог постоперационог дана, помаже контроли бола који настаје рефлексно када је колено у положају флексије и представља кључни моменат у постизању пуне пасивне екстензије. Пуна екстензија се постиже у зависности од фазе опоравка, пасивним или активним истезањем. Приликом истезања је важно поштовати мере које фаворизују феномен пузања и пластичну деформацију, тј. примењивати силе ниског интензитета у току дужег временског периода при вишим температурама.

Јачање и вежбе отвореног и затвореног ланца

Са програмом јачања почиње се првог постоперационог дана. У акутној постоперационој фази иницијација вољне контракције статичким вежбама за квадрицепс ствара основу за прогресију програма јачања. Важност раног јачања квадрицепса лежи у покретању пателе и периартикуларних ткива (чиме се спречава настанак постоперационе артрофиброзе), одржавању екстензије која је претходно постигнута пасивно, превенцији измењене схеме по типу занемаривања квадрицепса [10]. У акутној фази спроводе се и вежбе равног подизања ноге у све четири равни покрета кука, са постепеним додавањем оптерећења. Важно је водити рачуна о правилном односу јачања квадрицепса и хамстрингса с обзиром на то да је снага хамстрингса 65% снаге квадрицепса. Такође, пре него што се оствари пун обим флексије, вежбе за јачање задње ложе не смеју се изводити с оптерећењем. Када се оствари ход с ослонцем, уводе се вежбе затвореног ланца.

У последњој деценији прошлог века у клиничкој пракси се јавила тенденција примене вежби затвореног ланца у рехабилитацији повреда горњих и доњих екстремитета. Њихова примена у рехабилитацији *LCA* заснива се на ставовима да вежбе затвореног ланца боље опонашају функционалне захтеве у односу на вежбе отвореног ланца, као и да вежбе затвореног ланца изазивају мању тибиофеморалну транслацију у односу на вежбе отвореног ланца. Вежбе отвореног ланца контракцијом агониста доводе до изолованог покрета датог зглоба. Насупрот томе, вежбе затвореног ланца доводе до симултаних покрета у свим зглобовима екстремитета и ко-контракцијом мишића датог екстремитета, због чега се сматрају више физиолошким. Међутим, иако вежбе затвореног ланца можда јесу функционалније, оне не доводе до максималне активације мишића и оптималног развоја снаге, те су зато додатне вежбе отвореног ланца важне за постизање пуне мишићне функције [11, 12]. Друга претпоставка која фаворизује примену вежби затвореног ланца у односу на вежбе отвореног ланца заснива се на њиховом утицају на тибиофеморални зглоб. У вежбама затвореног ланца тибијална транслација је мања, а самим тим је мање и оптерећење графта захваљујући компресији зглоба и удруженој контракцији квадрицепса и хамстрингса, која делује антагонистички у односу на предњу транслацију коју изазива активност квадрицепса. Иако су вежбе затвореног ланца постављене као стандард у рехабилитационим протоколима који се примењују после повреде или реконструкције *LCA*, нека новија истраживања показују да су разлике између вежби отвореног и вежби затвореног ланца у погледу њиховог утицаја можда преувеличане, нарочито после шесте постоперационе недеље [12]. Због тога и не постоји консензус око оптималног рехабилитационог програма после реконструкције *LCA* у погледу вежби отвореног и затвореног ланца. Од нових проспективних студија очекује се да дефинитивно разјасне разлике између утицаја ова два типа вежби на *LCA* или графт, као и да дају јасне путоказе у смислу када и у ком обиму

покрета су дате вежбе безбедне. Док нови резултати не буду дали подробније информације, рехабилитациони протоколи би требало да уврсте и један и други тип вежби, јер њихова комбинација највише користи пуном повратку физичкој активности. Поштујући тренутна научна становишта, са вежбама отвореног ланца не треба почињати пре шесте недеље од операције, јер већина досадашњих истраживања потврђује њихову безбедност тек после овог периода. Такође, препорука је да тренинг у који се те вежбе уводе буде строго контролисан у смислу обима покрета, који у почетку треба да је 90-40° флексије, да би се током следећих шест недеља обим покрета постепено повећавао на 90-10° флексије [12].

Вежбе равнотеже и проприоцепције

Једна од последица повреде зглоба колена је дисрупција механорецептора и парцијална диференцијација зглоба, која спречава адекватну контролу неуромускулатуре [11]. Из истог разлога повреде колена не повлаче само лигаментну нестабилност, већ и недостатак координације [13]. Верује се да реконструкција *LCA* има позитиван утицај на побољшање проприоцепције. Оно што остаје неразјашњено јесте којим механизмом хируршки захват утиче на побољшање проприоцепције, као и који је одвојен допринос операције и рехабилитације овом феномену [11]. Ипак, садашња сазнања из ове области довољна су да вежбе проприоцепције и агилности означе важним компонентама сваког озбиљног рехабилитационог протокола после лигаментопластике *LCA*, које су неопходна карика у обнављању функционалне стабилности хируршки леченог колена [14]. Ово је утолико важније зато што се сматра да је потпуно успостављање неуромускуларне контроле после повреде или операције предуслов за повратак спортисте жељеним активностима. Уопштено говорећи, методолошки принципи тренирања проприоцепције заснивају се на основном принципу „од једноставног ка сложеном”: од статичких ка динамичким оптерећењима, од покрета на обе ноге ка покретима на једној нози, од вежби с отвореним очима ка вежбама са затвореним очима, од стабилних ка нестабилним подлогама, од спорих ка брзим покретима, од контролисаних ка неконтролисаним покретима, од једноставних ка сложеним захтевима [15].

Период припреме за повратак преоперационим активностима

Преглед литературе различитих протокола за *LCA* показује да се спортисти дозвољава да почне с трчањем од пете недеље до седам и по месеци после операције. Повратак спортским активностима саветује се у различитим протоколима у периоду од четвртог до дванаестог месеца. Временски оквири су арбитрарни. Много важније је да спортиста испуни одређене критеријуме пре него што му се дозволи повратак игри. Тим критеријумима је обухваћено следеће: колено без отока и бола, пун обим покрета, за-

довољавајући резултати изокинетичких тестирања на 180, 240, 300 степени за квадрицепс и хамстрингсе, тестова лакситета зглоба (*KT-1000* артрометријско тестирање и варус-валгус тест), проприоцептивног теста (по могућству на одговарајућој апаратури), потпуног програма дозирања (трчања), као и два функционална теста које изабере лекар [16].

Специфичност рехабилитације у односу на избор графта

Избор *BPTB* графта везан је за извесне специфичне рехабилитационе изазове, који се углавном односе на морбидитет места са којег се узима графт. Инсулт екстензорног механизма који настаје применом овог графта може да ограничи прогресију јачања квадрицепса и доведе до ПФ бола, док пребрза прогресија може да иритира ослабљену пателарну тетиву. Зато је важније у раној фази контролисати отицање и бол, како би се на најмању могућу меру свео њихов рефлексни инхибициони утицај на екстензорни апарат. Такође, уочена је и дуготрајна нелагодност у подручју донорног места после узимања ткива за пателарни лигамент [17]. Мобилизација чашнице и рана пуна пасивна екстензија код *BPTB* графта су од нарочитог значаја ради превенције инфрапателарног контрактурног синдрома. Код болесника са *STG* графтом важно је имати у виду смањену чврстину графта, тј. већу вероватноћу за његову елонгацију при излагању стресу. Због тога је нарочито важно избежавати вежбе отвореног ланца у критичном обиму покрета. Такође треба опрезно напредовати са вежбама активне флексије с оптерећењем или без њега, како би се омогућила регенерација места са којег су узете тетиве. Међутим, у каснијем постоперационом периоду пажња се мора посветити јачању хамстрингса, јер узимање ткива за овај тетивни графт код неких болесника изазива слабост хамстрингса [17].

ЗАКЉУЧАК

Агресиван рехабилитациони протокол даје потпуно нову димензију хируршком приступу лечења дефицита предње укрштене везе. Рана рехабилитација смањује постоперациони морбидитет и спречава настанак фаталних компликација у смислу дубоке венске тромбозе и плућне емболије, скраћује дужину болничког лечења (три-четири дана у нашим условима), повећава мотивисаност болесника да се подвргну хируршком лечењу и омогућава убрзани повратак свакодневним животним и радним активностима. Овакав вид лечења захтева да физијатар детаљно познаје и разуме хируршке технике, као и све елементе рехабилитационог протокола, како би се за сваког болесника сачинио оптималан постоперациони рехабилитациони програм. Свакодневни тимски рад са физиотерапеутом неопходан је ради адекватног спровођења и индивидуалног дозирања терапије за сваког болесника која треба да омогући безбедан и брз опоравак. Услови за овакву рехабилитацију могући су само у специјализованим установама ко-

је поседују неопходну опрему и, што је много важније, адекватно обучен кадар. Од правилно дизајнираних проспективних студија у будућности очекује се да у спрези са сазнањима биомеханичких испитивања и потпуним расветљавањем биолошких процеса који се одвијају на графту и његовој непосредној окоolini изврше детаљну анализу свих наведених принципа рехабилитације и омогуће постављење рехабилитационог стандарда на основу метаанализа.

ЛИТЕРАТУРА

- Shelbourne K, Gray T. Anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous patellar tendon graft followed by accelerated rehabilitation. A two-to nine-year follow up. *Am J Sports Med* 1997; 25(6):786-95.
- Rougraff B, Shelbourne K. Early histologic appearance of human patellar tendon autografts used for anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1999; 7(1):9-14.
- Steiner M, Hecker A, Brown C, et al. Anterior cruciate ligament graft fixation: comparison of hamstring and patellar tendon grafts. *Am J Sports Med* 1994; 22(2):240-6.
- Howell S, Hull M. Aggressive rehabilitation using hamstring tendons: Graft construct, tibial tunnel placement, fixation properties, and clinical outcome. *Am J Knee Surg* 1998; 11:120-27.
- Noyes F, Mangine R, Barber S, et al. Early knee motion after open and arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1987; 15(2):149-60.
- Noyes F, Dunworth L, Andriacchi T, et al. Knee hyperextension gait abnormalities in unstable knees: recognition and preoperative and retraining. *Am J Sports Med* 1996; 24(1):35-45.
- Martin T, Saciri V, Veselko M, et al. Progressive loss of knee extension after injury. Cyclops syndrome due to a lesion of the anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med* 2001; 29(5):545-48.
- Ohkoshi Y, Ohkoshi M, Nagasaki S, Ono A, et al. The effect of cryotherapy on intraarticular temperature and postoperative care after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1999; 27(3):357-62.
- Paternostro-Sluga T, Fialka C, Alacamligioglu Y, et al. Neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament surgery. *Clin Orthop* 1999; (368):166-75.
- Lewek M, Rudolph K, Axe A, et al. The effect of insufficient quadriceps strength on gait after anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Biomech* 2002; 17(1):56-63.
- Lephart S, Fu F. Proprioception and neuromuscular control in joint stability. *Human kinetics*; 2000.
- Mikkelsen S, Werner S, Eriksson F, et al. Closed kinetic chain alone compared to combined open and closed kinetic chain exercises for quadriceps strengthening after anterior cruciate ligament reconstruction with respect to return to sports: a prospective matched follow-up study. *Am J Knee Surg* 2000; 8(6):337-42.
- Lysholm M, Ledin T, Odkvist M, et al. Postural control – a comparison between patients with chronic anterior cruciate ligament insufficiency and healthy individuals. *Scand J Med Sci Sports* 1998; 8(6):432-8.
- Henriksson M, Ledin T, Good L, et al. Postural control after anterior cruciate ligament reconstruction and functional rehabilitation. *Am J Sports Med* 2001; 29(3):359-66.
- Rebel S. Koordinatives Training nach VKB-Operation. *Sportverletz Sportschaden* 2000; 14:12-9.
- Ellenbecker T. Knee ligament rehabilitation. London: Churchill Livingstone; 2000.
- Frank C, Jackson D. The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(10):1556-76.

BASIC PRINCIPLES OF AGGRESSIVE REHABILITATION AFTER ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION

Emilija DUBLJANIN-RASPOPOVIĆ¹, Marko KADIJA², Dragana MATANOVIĆ¹

¹Centre for Physical Medicine and Rehabilitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade;

²Institute of Orthopaedic Surgery and Traumatology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Rehabilitation after ACL (anterior cruciate ligament) reconstruction has drastically changed over the last decade, with the adoption of a more aggressive approach, right from the first day after surgery. Progress in the effectiveness of rehabilitation is based on improvements in operative techniques, as well as on the encouraging results of histological studies regarding graft healing. Despite a huge amount of research papers on this topic, a rehabilitation golden standard still has not been established, due to the complexity of this problem. In this review, we point out the basic principles of rehabilitation after arthroscopically assisted ACL reconstruction based on actual practices, as well as the importance of specific procedures for the prevention of complications during the postoperative period. The importance of range-of-motion exercises, early weight bearing, an appropriate gait scheme, patella mobilisation, pain and oedema control, as well as stretching and balance exer-

cises is explained. The functional advantages of closed kinetic chain exercises, as well as their influence on the graft are also described, in comparison to open kinetic chain exercises. The fundamentals of returning to sports are revealed and the specific aspects of rehabilitation regarding graft choice are pointed out. While waiting for new clinical investigations, which are expected to enable the establishment of a rehabilitation golden standard, the outlined principles should be followed. The complexity of this injury requires treatment in highly specialised institutions.

Key words: ACL; rehabilitation

Emilija DUBLJANIN-RASPOPOVIĆ
Đorđa Radojlovića 29, 11000 Beograd
Tel.: 011 367 0710
E-mail: zulekule@net.yu

ЕТИОЛОШКИ ЧИНИОЦИ ЛЕВОРУКОСТИ

Сања МИЛЕНКОВИЋ, Горан БЕЛОЈЕВИЋ, Радојка КОЦИЈАНЧИЋ

Институт за хигијену и медицинску екологију, Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Латерализованост обележава екстремитете и чула једне стране тела који су везани аферентним и еферентним путевима са примарним моторним и сензорним пољима хемисфера са супротне стране. Доминантна латерализованост је појава водећег екстремитета или водећег чула при вршењу сложених психомоторних активности. Латерализованост се јавља као дешњаштво и леваштво истовремено, равноправно по функцији, симетрично по начину обављања активности. Доминантна латерализованост се јавља као дешњачка, што је најчешће, или по типу леваштва, што је знатно ређе. У објашњењу настанка латерализације највише је прихваћена генетска теорија. Према тој теорији, обрасци асиметрије мождане организације (анатомске, функционалне и биохемијске) су строго генетски детерминисани. Међутим, немогућност да се јасно покаже повезаност између генетских фактора и леворукости упутила је истраживаче да детаљније испитају и утицај средине на појаву леворукости. Посебна пажња посвећена је интраутеринској средини и факторима који делују у току интраутеринског развоја, од којих су најзначајнији полни хормони и излагање ултразвуку. Процењује се да се пет додатних случајева недешњачке латерализованости јавља на сваких сто мушкараца који су били изложени ултразвуку *in utero* у поређењу са неизложенима. Социо-културолошка пресија над леворуким људима раније је била много више изражена него данас, што потврђују научни налази о томе да има 13% леворуких међу двадесетогодишњацима и мање од 1% међу осамдесетогодишњацима.

Кључне речи: латерализованост; леворуконост; генетски фактори; полни хормони; ултразвук

УВОД

Појам латерализованости означава екстремитете и чула једне стране тела који су везани аферентним и еферентним путевима са примарним моторним и сензорним пољима хемисфера са супротне стране. Доминантна латерализованост подразумева појаву водећег екстремитета или водећег чула при вршењу сложених психомоторних активности. Доминантна латерализованост најчешће се јавља као дешњачка, док је леваштво знатно ређе [1]. Латерализованост није искључиво одлика човека или других топлокрвних сисара. Истраживања у молекуларној биологији, испитивања структуре протеина, покретљивости бактерија и унутарћелијске латерализације код цилијата показује значајну, универзалну природу латерализованости у живим системима [2]. Асиметрија мождане организације потврђена је, на пример, код пацова [3] и птица певачица [4].

Међу истраживачима још не постоји сагласност о томе ко се заправо може сматрати леворуким, која је етиологија леворукости, као и који је проценат леворуких људи у општој популацији [5, 6]. Постоје контроверзни одговори на питање да ли је за критеријум леворукости довољна рука којом се пише или процену треба вршити на основу додатних параметара које садрже поједини упитници [7]. Засад не постоји сагласност у литератури да ли је леворуконост превасходно одређена генетским утицајем или интраутеринским утицајем хормона на мозак у току развоја или можда с оба наведена фактора [8]. Људи који су леворуки, према налазима неких аутора, представљају 6-14% целокупне популације [9]. Код нас је проценат леворуких људи у општој популацији 5-10%, посматрано од неразвијених ка развијеним срединама, где је социо-културолошка пресија мање изражена [1]. Према нашем истраживању спроведеном на узорку од 2.546 деце узраста од 11 до 14 година, проценат

леворуке деце био је 7,6% [10]. У већини студија о леворукости указано је на то да се леворуконост чешће јавља код мушкараца [11, 12].

Људи живе у десноруко-дизајнираном свету у коме су леворуки принуђени на свакодневно прилагођавање. Прве озбиљније тешкоће у прилагођавању леворука деца испољавају у школском узрасту, када су могуће учестале неуротске тегобе код њих у односу на десноруку децу [13, 14] и тешкоће у учењу писања [15]. Леворуконост је на рационалном нивоу прихватљива, али у свакодневном животу увек приметимо да неко пише левом руком као неку малу необичност [12].

ЕТИОЛОГИЈА ЛЕВОРУКОСТИ

Теорије за објашњење настанка леворукости засноване су на генетским, патолошким и социо-културолошким чиниоцима [6].

Генетски чиниоци

Познат је научни став да је лева хемисфера мозга уобичајено доминантна за говор и моторне активности, док је десна хемисфера одговорна за уметничке склоности, оријентацију у простору, пажњу и многе аспекте емотивног живота. У објашњењу настанка латерализације највише је прихваћена генетска теорија. Према овој теорији, обрасци анатомске, функционалне и биохемијске асиметрије мождане организације код људи су, као и у животињском свету, строго генетски детерминисани [9]. Научници су генерално прихватили да постоји ген који одређује положај центра за говор у левој хемисфери мозга. Код дешњака је уобичајено да се центар за говор налази у левој хемисфери. Код око 70% леворуких људи цен-

тар за говор се такође налази у левој хемисфери, док је код 30% њих у десној или се протеже кроз обе мождане хемисфере. Ово се коси са традиционалним начелом да је за леворуке људе доминантна десна хемисфера мозга, те данас неки истраживачи чак сматрају да доминантност руке и церебрална доминација не морају уопште бити повезани. Ако су оба родитеља леворука или је леворука само мајка, постоји већа могућност да и њихова деца то буду. Према резултатима неких истраживања, вероватноћа за добијање леворуке деце је 9% ако су оба родитеља деснорука, 19% ако је један родитељ деснорук а други леворук, односно 26% ако су оба родитеља леворука [12, 16]. Друге студије су показале да је вероватноћа за добијање леворуке деце чак 40% ако су оба родитеља леворука [17]. Ипак, генетски чиниоци нису довољни за објашњење етиологије леворукости. Потврда за овакав став су резултати истраживања на једнојајчаним близанцима. Ако је леворукост искључиво генетски условљена, оба једнојајчана близанца имала би истоветну доминантну латерализованост. Међутим, истраживања су показала да је само у 76% случајева јављања леворукости код једнојајчаних близанца она присутна код оба [18].

Патолошки чиниоци

Ако би жива бића генетски била предодређена да буду деснорука, онда је леворукост, како неки аутори сматрају, неуспех да се буде деснорук. Научници су покушавали да објасне који је тип развојне „грешке” направљен. Гешвинд (*Geschwind*) и Галабурда (*Galaburda*) [9] су предложили могуће факторе који воде развојним променама и неправилној можданој доминацији. Посебну пажњу посветили су интраутеринској средини и факторима који делују у току интраутеринског развоја. У материци и мушки и женски фетуси деле исте материнске и хормоне плаценте. Утврђено је да полни хормони, а посебно тестостерон, могу утицати на пролиферацију и миграцију неурона у мозгу фетуса у критичним периодима у току развоја, делујући на одговарајуће хормонске рецепторе и ензиме. Рецептори за тестостерон утврђени су у нервним и другим ткивима у организму [9]. У експерименталним студијама је, применом радиоимуноесеј метода, показано да се титар тестостерона у плазми мушких фетуса пацова нагло повећава ако је мајка изложена стресу [19]. Када се у мушком фетусу развију тестиси, ниво тестостерона се повећава до високих вредности. Нагло повећање нивоа тестостерона у материци под утицајем стреса, комбинован са додатним тестостероном из тестиса, може изазвати успорен и неправилан развој посебно леве хемисфере мозга, јер се она спорије развија од десне. Ово може бити и једно од објашњења зашто леворуких особа има више међу мушкарцима. Вероватно је да се леворукост код особа женског пола пре може повезати с повећаном осетљивошћу рецептора за тестостерон, него са повишеним нивоом овог хормона *in utero* [9].

С обзиром на велику раширеност примене ултразвука у пренатусној дијагностици, постављена је хипотеза о повезаности излагања ултразвуку *in utero* и

каснијој леворукости. Лонгитудинална проспективна студија латерализованости спроведена је у Норвешкој на 2.161 детету до узраста од осам-девет година чије су мајке у току трудноће биле укључене у контролисани рандомизирани оглед рутинске ултрасонографије. Утврђено је да је однос могућности (*odds ratio* – OR) за недешњачку латерализованост био за 32% већи код деце која су била изложена ултразвучном прегледу *in utero* између 18. и 32. недеље трудноће, него код деце контролне групе, која нису била изложена прегледу ултразвуком *in utero* (OR=1,32; 95% интервал поверења 1,02-1,71) [20]. Исти аутори су у метаанализи две проспективне студије показали да је ова повезаност статистички значајна само код децака, тако да се може проценити да се пет додатних случајева недешњачке латерализованости јављају на сваких 100 мушкараца који су били изложени ултразвуку *in utero* [21]. У каснијој ретроспективној студији на кохорти шведских регрута рођених у периоду од 1973. до 1978. године, од којих је 6.858 било изложено ултразвуку *in utero*, а 172.537 нису, потврђени су налази Салвесена (*Salvesen*) и сарадника [22]. У периоду од 1973. до 1975. године, када је ултразвук тек почео да се уводи и није се још често примењивао, није утврђена разлика у леворукости. Међутим, за мушкарце рођене у периоду 1976-1978, када је примена ултразвука постала чешћа, ризик за леворукост био је значајно већи код испитаника изложених ултразвуку *in utero* него код неизложених (OR=1,32, 95% интервал поверења 1,16 -1,51) [22]. С обзиром на конзистентност резултата епидемиолошких студија, може се претпоставити да енергија коју мозак мушког фетуса прима у току излагања ултразвуку може утицати на миграцију неурона [8].

Социјални и културолошки чиниоци

Током људске историје леворукост се доводила у везу са „ђаволом”, слабошћу, женским родом, односно неподобношћу или лошом навиком коју треба мењати превежбавањем на дешњаштво [2, 17]. Савремени став неуропсихологије развојног доба јесте да се превежбавање сме вршити само до четврте године, и то у строго ограниченим индикацијама, као што су повреде или одузетост леве руке, лезије доминантне хемисфере мозга или амбивалентност латерализованости. Наиме, проблематично је шта се при превежбавању догађа са самом личношћу детета. Превежбавање може представљати атак на интегритет осећајног става детета према себи самоме, при чему се може јавити муцање као последица неуспешне превежбаности у целини [1].

Многе студије показују смањивање броја леворуких с годинама. Истраживања показују да има 13% леворуких међу двадесетогодишњацима и мање од 1% леворуких међу осамдесетогодишњацима [12, 23]. Овај налаз би се могао објаснити тиме да је социо-културолошка пресија над леворуким људима раније много више била изражена него данас, када је овај став знатно либералнији, али и претпоставком о скраћеном животном веку код леворуких људи [24].

ЗАКЉУЧАК

Засада не постоји сагласност међу истраживачима да ли су у етиологији леворукости пресудни генетски, патолошки или социо-културолошки чиниоци. Полигенетско објашњење које узима у обзир и спољашње факторе је најприхватљивије објашњење за сада. Међутим, неки аутори сугеришу патолошко порекло леворукости које је условљено оштећењем у левој хемисфери мозга пре или за време рађања. Леворукост се, посебно код особа мушког пола, повезује са факторима који делују на мождану организацију у току интраутеринског развоја, од којих су најзначајнији тестостерон и излагање ултразвуку. Многе студије указују на опадање леваштва с годинама старости, што се објашњава тиме да је социо-културолошка пресија над леворуким људима раније била много више изражена. Постоје и хипотетичка тумачења о скраћеном животном веку код леворуких људи.

ЛИТЕРАТУРА

- Bojanin S. Neuropsihologija razvojnog doba i opšti redukativni metod. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1985.
- Turner BS. Left handedness. BMJ 1993; 307(6919):1577-8.
- Diamond MC, Johnson RE, Ingham CA. Morphological changes in the young, adult and aging rat cerebral cortex, hippocampus, and diencephalon. Behav Biol 1975; 14:163-74.
- Nottebohm F. Brain pathways for vocal learning in birds: A review of the first ten years. Prog Psychobiol Physiol 1980; 9:85-124.
- Perelle IB, Ehrman L. An international study of human handedness: the data. Behav Genet 1994; 24(3):217-27.
- Reiss M, Reiss G. Current aspects of handedness. Wien Klin Wochenschr 1999; 111(24):1009-18.
- Gabbard C. Considering handedness in studies involving manual control. Motor Control 1998; 2(1):81-6.
- Salvesen KÅ. Ultrasound and left-handedness: a sinister association? Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19:217-21.
- Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization: biological mechanisms, association and pathology: I. A hypothesis and a program for research. Arch Neurol 1985; 42:428-59.
- Milenković S, Kocijančić R, Belojević G. Left handedness and spine deformities in early adolescence. Eur J Epidemiol 2004; 19(10):969-72.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. Neuropsychologia 1971; 9:79-113.
- Paul D. Left-Handed Helpline. Manchester: Dextral Books; 1994.
- Kocijančić R. Psihofiziologija rasta i razvoja. In: Kocijančić R, editor. Higijena. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p.311-33.
- Milenković S, Kocijančić R, Belojević G. Levorukost i neurotske tegobe kod školske dece u pubertetskom periodu. XVI stručni sastanak preventivne medicine Timočke Krajine – Ekološka istina 2003, Tehnički fakultet Bor, Univerzitet u Beogradu; 2003. Zbornik radova, p.427-9.
- Kocijančić R. Školska higijena. In: Kocijančić R, editor. Higijena. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. p.276-309.
- Levy J, Reid M. Variations in cerebral organization as a function of handedness, hand posture in writing and sex. J Exp Psychol: General 1978; 107:119-44.
- Coren S, Halpern DF. Left-handedness: a marker for decreased survival fitness. Psychol Bull 1991; 109(1):90-106.
- Coren S. Twinning is associated with an increased risk of left-handedness and inverted writing hand posture. Early Hum Dev 1994; 40(1):23-7.
- Ward IL, Weisz J. Maternal stress alters plasma testosterone in fetal males. Science 1980; 207(4428):328-9.
- Salvesen KÅ, Vatten LJ, Eik-Nes SH, Hugdahl K, Bakkevig LS. Routine ultrasonography in utero and subsequent handedness and neurological development. BMJ 1993; 307(6897):159-64.
- Salvesen KÅ, Eik-Nes SH. Ultrasound during pregnancy and subsequent childhood non-right handedness: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13(4):241-6.
- Kieler H, Cnattingius S, Haglund B, Palmgren J, Axelsson O. Sinistrality—a side-effect of prenatal sonography: a comparative study of young men. Epidemiology 2001; 12(6):618-23.
- Halpern DF, Coren S. Handedness and life span. N Engl J Med 1991; 324:998.
- Milenković S, Belojević G, Kocijančić R. Levorukost i očekivano trajanje života. Naučno stručni skup „EkoIst '04“, Tehnički fakultet Bor, Univerzitet u Beogradu; 2004. Zbornik radova, p.553-5.

AETIOLOGICAL FACTORS IN LEFT-HANDEDNESS

Sanja MILENKOVIĆ, Goran BELOJEVIĆ, Radojka KOCIJANČIĆ

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

ABSTRACT

Lateralisation associates the extremities and senses of one side of the body, which are connected by afferent and efferent pathways, with the primary motor and sensory areas of the hemisphere on the opposite side. Dominant laterality denotes the appearance of a dominant extremity or sense in the performance of complex psychomotor activities. Laterality is manifested both as right-handedness or left-handedness, which are functionally equivalent and symmetrical in the performance of activities. Right-handedness is significantly more common than left-handedness. Genetic theory is most widely accepted in explaining the onset of lateralisation. According to this theory, the models of brain organisation asymmetry (anatomical, functional, and biochemical) are strongly, genetically determined. However, the inability to clearly demonstrate the association between genetic factors and left-handedness has led researchers to investigate the effects of the environment on left-handedness. Of particular interest are the intrauterine environment and the factors influencing foetal development, of

which hormones and ultrasound exposure are the most significant. It has been estimated that an extra five cases of non-right-handed lateralisation can be expected in every 100 males who were exposed to ultrasound *in utero* compared to those who were not. Socio-cultural pressure on left-handed individuals was much more severe in the past, which is confirmed by scientific findings that left-handedness is present in 13% of individuals in their twenties, while in less than 1% of individuals in their eighties.

Key words: laterality; left-handedness; genes; sex hormones; ultrasound

Goran BELOJEVIĆ
Institut za higijenu i medicinsku ekologiju
Medicinski fakultet
Dr Subotića 8, 11000 Beograd
Tel.: 011 361 2762
E-mail: gogibel@eunet.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 12. 4. 2005. године.

ЈУБИЛЕЈ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА У БЕОГРАДУ* ОСНИВАЊЕ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

Радоје ЧОЛОВИЋ

Да би се надокнадило вишевековно кашњење у развоју школства, за време Првог српског устанка 1808. године у Београду је основана Велика школа, која је радила до 1813. Године 1838. у Крагујевцу је основан Лицеј као двогодишња школа, која је 1840. продужена на три године, а 1841. године премештена у Београд. Године 1853. донет је Закон о Лицеју. Од 1857. до 1863. године капетан Миша Анастасијевић изградио је здање по пројекту архитекте Јана Неволле (тзв. Капетан-Мишино здање, у коме се данас налази ректорат Универзитета у Београду), потрошивши 100.000 ћесарских дуката и посветио га свом отаџбини за просвету.

Почетком 1860. године Попечитељство просвете Кнежевине Србије основало је одбор са задатком да изради план за оснивање научних завода у Србији. Одбором је руководио архимандрит Гаврило Поповић, професор Лицеја и његов бивши ректор. У њему су били и Константин Бранковић, професор Лицеја а касније професор Велике школе и њен ректор, др Јанко Шафарик, лекар, професор и бивши ректор Лицеја, и још три члана. Одбор је већ у марту 1860. године Попечитељству просвете поднео предлог „Основе наше научне зграде”, у коме је писало да су Србији потребне основне школе за мушку и женску децу, свеучилиште у коме би били и лекарски факултет и низ других школа. Веровало се да би се на лекарском факултету школовали не само лекари за потребе Србије, већ и млади припадници словенских народа који су се још налазили у саставу Отоманског царства. Одбор је проценио да би се за потребе лекарског факултета, поред неопходних „справа”, морало обезбедити најмање по 24.000 талира годишње. За почетак, Одбор је препоручио да се оснује школа за бабице. Дана 27. септембра 1863. године кнез Михаило Обреновић је донео указ о проглашењу Закона о Великој школи, која је у свом саставу имала правнички, јевтаственички и технички факултет, а на српску нову годину, 14. јануара 1864. године, отворио је школу у Капетан-Мишином здању.

На Лицеју, а касније Великој школи, неколико лекара држало је предавања из више предмета: др Вук Маринковић и др Јанко Шафарик предавали су физику а др Лазар Докић, др Аћим Медовић, др Милан Јовановић Морски, др Јован Валента, др Милан Јовановић Багут, др Ђорђе Јовановић и др Војислав Ђорђевић упоредну анатомију, физиологију, хигијену, судску медицину, ботанику, зоологију, минералогiju и геогнозију. Настава на овим катедрама била је на завидном нивоу. За неке предмете били су написани

квалитетни уџбеници, а свршени дипломци су, најчешће без тешкоћа, настављали и с успехом завршавали најбоље факултете широм Европе.

Оснивање Српског лекарског друштва и његови састанци подизали су ниво стручног и научног рада лекара, посебно у Београду, тако да је 1876. године др Јосиф Панчић предложио оснивање медицинског факултета као најбољег начина да се у Србији обезбеди потребан број лекара. Његов предлог није наишао на одзив. Ускоро су уследили српско-турски ратови, па је његов предлог био и заборављен.

Седмог децембра 1879. године у Народној скупштини разматрана је „Предуготовна радња за реформу санитетске струке у Србији”. У дискусији је изражена бојазан што су лекари у Србији највећим делом странци, па је народни посланик Василије Павић тражио да се *Велика школа дијели на сјейен универзитетима, па да се на школи наши синови сјере за докторе, те да они лече свој народ*. Учествојући у дискусији, др Владан Ђорђевић је оспорио сваку помисао о оснивању медицинског факултета, пошто он захтева огромну научењачку снагу, *... професорски кор који немамо и који не можемо имати још за 30 година, јер Медицински факултет захтева тако огромне и скупоцене научне збирке какве не можемо за дуго времена добити, па даш када бисмо имали новаца за то, па се заложио да је дође да ми до 20 до 30 ишћомаца о државном трошку шљемо на сјеране универзитете за лекарске науке, па ћемо за ње до шест година оиети имати све наше синове за лекаре*.

Дана 28. децембра 1879. године донет је Закон о народном санитетском фонду, а 30. марта 1881. Закон о уређењу санитетске струке и заштити народног здравља, који је предвидео да се до 1888. године оснују школа за лекарске помоћнике и школа за бабице. Оснивање медицинског факултета није ни поменуто. За школовање лекара било је предвиђено да се и даље шаљу државни питомци (стипендисти) на стране медицинске факултете.

Године 1888. „Српске новине” су писале да *ми још за чийаве деценије нећемо бити у стању да осјивимо нашу живу жељу да нашу Велику школу подијемо на сјейен универзитетима*, а да у исто време Хрвати *имају Универзитет већ 14 година* и да је *Зајред већ дао 100.000 динара за подизање медицинског факултета, док Београд... ништа*, као и да се у Загребу увелико ради на *појунавању Хрватској универзитетима факултетом медицинским*.

Године 1895. Уредништво „Српског архива за целокупно лекарство” покренуло је у рубрици „Јавна

* Предавање које је 9. децембра 2005. године, у скраћеној верзији, аутор одржао на прослави 100. годишњице од доношења Закона о Универзитету, којим је било предвиђено и оснивање Медицинског факултета, и 85. годишњице почетка наставе на Медицинском факултету.

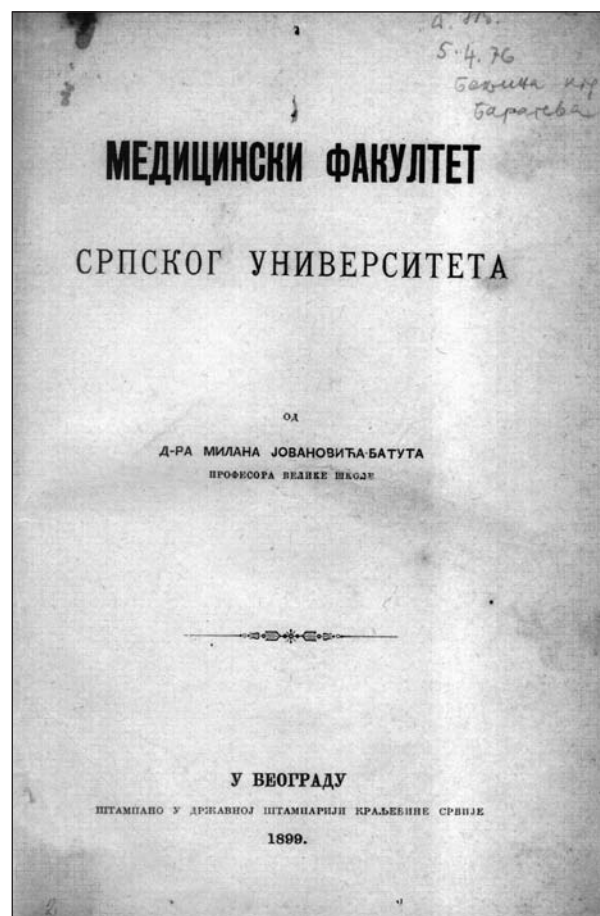
реч” питање образовања помоћног лекарског особља, тј. *школе за лекарске помоћнике, бабице, долничаре, „Самаријане”, нудиље и десинфекторе*. Позив није изазвао скоро никакву реакцију. Једино се уредник „Српског архива” др Јован Данић огласио чланком „Школа за бабице”. Следеће године (1896) др Иван Лазаревић из Аранђеловца оглашава се у „Српском архиву за целокупно лекарство” чланком „Најпре школа за примаље (бабице) и лекарске помоћнике, па онда постепено и медицински факултет”, у коме побија тврдње противника оснивања факултета да би он Србију препунио лекарима и тиме учинио да опадне вредност и углед лекара, да не би имали добар факултет који би давао довољно теоријски и практично спремне лекаре и да не би имали довољно материјала за практично вежбање ђака, потребних препарата и кабинета за учење. Он је тврдио и да би се правилним изборима оних који *владају науком и стиркуом* могли обезбедити квалитетни наставници и да би се домаћинским располагањем новцем Санитетског фонда могле изградити зграде института и клиника и да би у току неколико година било могуће отварање медицинског факултета. *Најважније је да се... лекари из целе Србије заинтересују за њу ствар, и да њај инјерес пренесу на њудлику*. Ни овај, као ни поменути чланак др Јована Данића код лекара нису изазвали већу реакцију, тако да је изгледало да за та питања лекари у Србији немају нарочито интересовање.

На прослави 25. годишњице Српског лекарског друштва 1897. године председник др Михаило – Мика Марковић је рекао и ово: *...Само ако љолийичке љрилике дозволе... ускоро код нас љонићи ће фармацеујиска и ветјеринарска школа, школа за лекарске љомоћнике и дабице а зајшм и медицински факултјетј, на коме ће срјска и јујословенска омладина уојшјте, на свом слајшком машјерњем језику своју жељу моћи да задовоље*. Три године касније (1898), за време владе др Владана Ђорђевића, одлуком Народне скупштине Краљевине Србије основана је „Универзитетска комисија” са задатком да припреми предлог о подизању Велике школе на степен универзитета. Поред чланова Српске академије наука Стојана Бошковића, председника комисије, Љубомира Краљевића, Андре Николића и Петра Ђорђевића, у комисији су били и професори Велике школе Никола Стаменковић, Војислав Бакић, Драгољуб Мијушковић, Ђорђе Станојевић, Богдан Гавриловић и др Милан Јовановић Батут. Комисија је дала предлог да се *на будућем срјском универзјтјетју има основати и медицински факултјетј*.

Крајем 1898. године већ поменути др Иван Лазаревић поново се огласио у „Српском архиву за целокупно лекарство” чланком „О подизању српског универзитета”, у коме се поново снажно заложиио за оснивање медицинског факултета, понављајући и употребљавајући ранију аргументацију, у уверењу да *већ имамо извешјан број сјецјалистја који би моћи бијш настјавници, а уколико недостјаје, можемо их са стјране добити*. *Наћи ће се од Срда и Словенаца који су доценш, који би код нас дошли*. Ни после овог чланка није било озбиљније реакције у лекарским круговима.

Да би што снажније поткрепио то питање, др Милан Јовановић Батут је 25. октобра 1899. године издао студију на 124 стране „Медицински факултет Српског Университета” (Слика 1), у којој је настојао да одговори на три питања: 1. Да ли Србији треба медицински факултет?; 2. Има ли код нас могућности за медицински факултет?; 3. Би ли Медицински факултет створио у земљи лекарски пролетаријат? Др Батут је дошао до закључка да је *Универсјтетј без медицинској факултјетја нејошјун, ља да баш за љшо с научне стјране не може одјоварати оним задаћама шјшо их је љо својој сушјтини на седе љримио*, да је медицински факултет *прека љошреда и са национално-љолийичкој љедишјта*, те да смо на међи и раскрсници *истјока и зајада, дакле, шјакорећи целом светју на видику, ља шјшо љошрешимо, или само закаснимо, јако нам се види, а љонекад и немилице светји*. Он је био убеђен да *шја усјтанова има код нас свих љојодада за достјојан ојстјанак и љприродни најпредак* и да би нас *шја важна кулшурна усјтанова сјшала сразмерно незнашних жршјава*, те да је *наша родољубива дужност да љрисјтујимо шјом важном љослу, шје да медицински факултјетј шјшо љре љроради и љодмири бијшне и неодољиве љошреде нашеј народа и државе*. Закључио је да оснивање медицинског факултета представља *насушну љошреду срјској народа*.

Мора се рећи да ни ова расправа није дала очекиване ефекте. Код већине лекара владало је уверење да још није време за оснивање медицинског факултета. Године 1900. др Михаило Петровић, начелник



СЛИКА 1. Насловна страна Батутове студије

хирушког одељења Моравске сталне војне болнице у Нишу, у „Српском архиву за целокупно лекарство” објављује чланак „Је ли медицински факултет у Србији најакутнија санитарска потреба?”, у коме је дошао до закључка да Србији није *пошребан медицински факултет, бар за сада, ради образовања сојствених лекара*. Мислио је да је боље зидати болнице по Србији, којих није било или које су биле у јадном стању и слабо опремљене, као и да су за оснивање факултета неопходне озбиљне припреме, а да би оснивање факултета требало да буде круна свеукупног напретка. Из овог чланка провејава бојазан да би се сва постојећа средства Санитетског фонда утрошила за оснивање медицинског факултета, а да би за највећи број становника Србије *недо било високо а клинике далеко*. Тврдио је да Србији није потребан толики број лекара колико је израчунао др Батут и да је за сада исплатљивије школовање лекара на страним медицинским факултетима. *Подигнимо најпре болнице, а оставимо, бар за сада (1899) факултет, а кад се одиста укаже и пошреба, приправљајући међушим ширен за ту леуу установу, иако, да у свако доба можемо једним пошезом йера са надлежној месту отворити уис ђака на наш српски факултет. Народ ће нас имати... веће користи од тога да добије најпре неколико уређених и добрих болница, где ће се лечити и излечити... но што би му йружило то задовољство... да зна да се у Београду отвори... медицински факултет*. Он је био уверен да *не бисмо имали за сада ни довољно људи ни најпошредније ученике* и да ће се факултет тек моћи основати *на стабилнијем ширену... но што бисмо моћи то чинити данас кад свега тога још нема*.

На овај чланак одговорио је др Ђока Николић, не у „Српском архиву за целокупно лекарство” већ у часопису „Звезда”, који је уређивао књижевник Јанко Веселиновић. Др Николић је био уверен да се др Петровић огрешио о *објективност* о *расправљању истакнутој иштиња и унео елементе чисто субјективне йрироде*. Будући да је био уверен да здравствене прилике и особине нашега народа имају неке специфичности које се могу изучити само у нашој средини, др Николић каже да је *сасвим йиродно да нам научна и йрактична сирема сйраних медицинских факултета не може дајти све оно што нам шреба, иа би, баш тога ради, било пошредно да се поштарамо за свој сојствени факултет, јер се тамо не обраћа никаква йажња на здравствене йрилике наше земље и на особине нашега народа колико би се то могло чинити на домаћем факултету*. Он наводи да су неке друге европске земље оснивале медицинске факултете и у много горим условима него што су тада били у Србији. Очигледно прекоревашући утицајне српске лекаре да се у суштини супротстављају или у најмањој мери да су пасивни по питању оснивања медицинског факултета, Николић наводи како се *Збор лијечника Хрватске и Славоније већ годинама залаже да се на Заједничком свеучилишту оснује и медицински факултет иако је Хрватска мања и сиромашнија од Србије, а има већ одавно сразмерно више лекарих снага од нас*. Видећи у томе једну од главних препрека оснивању медицинског факултета, он критикује нарочито београдске лекаре па каже да *изве-*

сне йрилике лекарској сйалежа у Београду йоказују већ од дуже времена озбиљне симптоме и сичујасне и несумњиве знаке жестоке, заштрене, очајне иа – то где када – баш и недостојне борбе међу лекарима. Данас је она *шек у йрвом зачетку, и води се махом из неке сујете и амбиције, а не баш за ону коју насушној хледа*. Побивајући бојазан др Петровића да ће у Србији доћи до хиперпродукције недовољно спремних лекара, он каже *да је добро уређен медицински факултет... најснажнија одбрана од... шарлатана у медицини – од лекарској йролетеријаша, и положио се за што хитније оснивање факултета*. Већ сама чињеница да ову расправу др Николић није штампао у часопису Српског лекарског друштва, како би било нормално очекивати, говори да је Уредништво „Српског архива за целокупно лекарство” углавном било на становишту др Петровића.

У свом реферату „Лаборемус” на Првом конгресу српских лекара и природњака, одржаном од 5. до 8. септембра 1904. године, имајући на уму изградњу нових болница, др Владан Ђорђевић је рекао да *на Врачару крај Београда ниче најлепше цвеће српске човечности, српске културе и неће дуго трајати а тај Врачар йокриће она идеална хуманистичка колонија Србије која је йредвиђена санистичком реформом од 1881. године и она ће шек пошати солидан шемељ за медицински факултет Српској Универзитети*. На крају овог конгреса његов гост професор Јарослав Хлава је рекао да је *йрви српски конгрес сиремио материјал за будући лекарски факултет*.

Расправе о оснивању медицинског факултета су се поново активирале 1904. године, како се приводио крају предлог закона којим се Велика школа подиже на степен универзитета. Закон о Универзитету донет је 12. марта 1905. године. У члану 4. Закона писало је да Универзитет има пет факултета: богословски, филозофски, правнички, медицински и технички. У члану 6. Закона писало је да редовно учење у медицинском факултету траје 10 семестара а у осталим по осам. У члану 28. Закона каже се и ово: *За оснивање медицинској факултета и йодизање пошредних зграда уносиће се сваке године у државни буџет нарочити йозиција а сем тога пошставиће се нарочити одбор са задатком да се сйара око свих йриремних йослова, као што су сисстематско йирпремање анатомској и другој насйавној материјала из наших болница и других завода; йирпремање йојединих болничких одељења, йодесних за клинике; изашиљање йишмоца за сйецијално изучавање йојединих медицинских сйрука ишд, а за оснивање нових и йоуњавање сйарих кадинета, лабораторија и семинара сйавиће се у државни буџет нарочити кредити*.

На основу тог закона, министар просвете је јуна 1905. године основао тзв. комисију за Медицински факултет, у којој су били ректор, неколико професора Универзитета, шефови војног и цивилног санитета, управник и шефови свих одељења Опште државне болнице, која је имала задатак да поднесе извешај о најпречим пословима и потребама око оснивања медицинског факултета. Ова комисија је основала две поткомисије. Једну поткомисију чинила су три лекара и архитекта Андра Стефановић, професор Универзитета. Њен задатак је био да у кругу Опште

државне болнице одабере места за изградњу зграда за институте и клинике факултета. У другој поткомисији били су др Милан Јовановић Батут, председник, и чланови др Милан Радовановић, управник Опште државне болнице, и др Едуард Михел, шеф просектуре ове болнице. Њен задатак је био да процени шта од материјала треба да се прикупи да би настава могла да почне. Ова поткомисија дошла је до прорачуна да би се током две-три године у буџету морало обезбеђивати по 200.000 динара годишње како би се створио фонд за изградњу зграда клиника и института. Комисија је од владе тражила 4.000 динара годишње на име трошкова (рецимо за судове и групе пошреде шћо се морају куйићи). Како на захтев комисије и њен елаборат влада није дала ни одговор ни средства, јуна 1906. године престао је рад и комисије и поткомисија.

На 33. Главном годишњем скупу СЛД одржаном 14. септембра 1905. године др Милош Ђ. Поповић је рекао да је време *да се оздиљно мисли на оснивање медицинској факултетеа*, јер *до већеј броја лекара можемо доћи само тако ако будемо у земљи имали медицинску школу...*, те да Српско лекарско друштво узме на се иницијативу и да се *пошљу свршене лекари конкурсом... као државни иишћомци за јоједине дисциплине, за које данас немамо сиремних људи...*, да би на најбољим Евројским клиникама и инстћишћуиима, сиремајући се за свој јозив... сиремали и срјску штерминологију за свој јредмеј. Његов предлог није ни узет у разматрање, већ је прослеђен Управном одбору Друштва на даљи поступак. Иницијативе за оснивање медицинског факултета постепено су замрле.

Године 1910. др Лазар Генчић, хирург, изнео је предлог да се установи Министарство народног здравља, коме би *јрва шачка јројрама дила сћваранье медицинској факултетеа у Беојраду*. Дана 6. октобра 1910. године др Алекса Стојковић и др Павле Јефтић поднели су Управном одбору Српског лекарског друштва писани предлог за оснивање медицинског факултета, јер *ће једино тако бити могуће јојунити велике јразнине у лекарском кадру, па су предложили да Управни одбор о шћоме учини мојшћивсану јредсћавку влади и шефовима сћранака и шћо ускоро, а јо мојшћиву да одбор и лично корјорашћивно јредсћане јо шћој сћвари код шћих факћора и Краља, као и да Одбор... умоли владу шће да она јошће на сћрану 15 лекара у јносћрансћиво, шће да јроведу шћри јодине сиремајући се за будуће доценће медицинских јрана и да се умоли влада и начелник санишћеа за јродујење зиданја долничких зјрада... које ће, јоред садашњих, јослужити за будуће клинике и њихове јомоћне инстћишћуије*. Неуморни и непоколебљиви др Милан Јовановић Батут у часопису „Здравље” 1910. године пише: *Ја сам јуно убеђен да Србија неће имати све дошће јошћредан број лекара да би их јо јошћреди мојла и јо самом народу расћоредити, докле јод не додије свој медицински факултети*.

Петог марта 1911. године др Војислав Субботић, председник СЛД, сазвао је седницу Српског лекарског друштва да би се поново покренуло питање оснивања медицинског факултета. Др Субботић је на састанак позвао и др Милована Миловановића,

председника владе, др Андру Николића, председника Народне скупштине, и неколико политичара, посланика и професора Универзитета. У уводној речи др Субботић је, између осталог, рекао: *Од вајкада је медицина важна јрана кулћурној животиа народа, а центри у којима се она јаји и учи извори су ујлива и ујишћјаја, који дојиру честћо и до удаљених јокрајина и народа. Пишћанье о оснивању медицинској факултетеа на срјском универзитетћу значајно је јо народ и јо државу, не само сћћоја шћћо од њејовој јовољној решења зависи умнојоме дудућностћ народној здравља, медицинских знаностћи и медицинској сћћалеја у Срдији, нећо и сћћоја шћћо је с њим шћесно сћћојен јравилни развипћак срјској универзитетћа и срјске науке у оишће*.

На састанку је затим др Батут одржао предавање „Медицински факултет у Србији”, који је био скраћена верзија његове раније поменуте студије из 1898. године. Тада је рекао да у Европи једино Србија и Црна Гора немају своје медицинске факултете и да, ако би се за Црну Гору могло наћи оправдање, оправдања за Србију не може бити јер је *у Срдији већ од јосћанка државе ваљало мислити на шћу бишћну јошћреду своја животиа и своје самосћћалностћи*. Утисак који је предавање др Батута оставило, по свему изгледа, био је веома добар. Нажалост, уследила је дискусија у којој је неколико лекара оспоравало потребу за оснивањем медицинског факултета. Изгледа да је најштетнија била дискусија др Светозара Марковића, који је, износећи доста јаке аргументе, био не само против оснивања факултета, већ је грубо напао политичаре *који за ових јоследњих 30-40 јодина нису дринули о држави и њеним јошћредама, нећо о јартишћкој јолишћници, те да је боље да немамо медицинској факултетеа нећо да ја имамо, ја да буде сакћи, као шћћо имамо јуно друћих сакашћих сћћвари, шћаквих за које народ даје мнојо новаца а од њих нема никакве корисћи*. Мора бити да се његова дискусија и сличне дискусије нису нимало свиделе присутним високим политичарима. Ни дискусија др Лазара Генчића није била од користи јер, иако се изјаснио за оснивање факултета, његова дискусија се у контексту претходне могла схватити скоро негативном. Ни бројне интервенције председника Субботића, Батута и Ђоке Николића нису могле поправити у основи лош утисак. Све у свему, седница је, без сумње, оставила прилично мучан утисак и закључена је без икакве одлуке, с тим да је одлучено да се настава касније. Настављена је 12. марта, али без присуства политичара. Поново је уследила дуга и супротстављена дискусија. На крају је једва усвојена представка да *Срјско лекарско друшћиво јоднесе меродавним факћорима: Круни, Краљевској Влади и Народној скупшћини добро мојшћивсану јредсћавку, у којој ће јражити да се законске одредбе о јодизању Медицинској факултетеа шћћо јре у дело јриведу*. Противници оснивања издејствовали су да се на крају представке дода и формулација *с шћим да се даље јосћћуи јо јравилима Лекарској Друшћива*. Изабрана је и „Комисија за медицински факултет” у саставу др Милан Јовановић Батут, др Војислав Субботић, др Ђока Николић и др Едуард Михел. Зато није чудо што је представка практично остала без одзива.

Године 1912. у „Српском архиву за целокупно лекарство“ др Тома Лeko пише да оишћи ниво научној образовања нашеј медицинској светиа у Срдији не да се... иодићи ни најбољим радовима јојединаца и да је за то иошредно једно медицинско научно шело, један медицински факултешет, али, вероватно мислећи на Српско лекарско друштво, са жалошћу констатује да код нас, и ио на једном меродавном месту, влада дубоко уверење да нам је једна иаква установа не-иошредна.

Питање оснивања факултета поново је постављено тек када су од Скупштине затражена велика средства за школовање лекара и њихову специјализацију. Наиме, у јесен 1912. године Народној скупштини је предложено да се из Санитетског фонда издвоји 1.500.000 динара ради упућивања 45 питомаца на студије медицине и 18 лекара на специјализацију у иностранство. Када је предлог стигао пред Скупштински одбор за финансије којим је руководио др Лазар Пачу, он је поставио питање зашто се не би приступило оснивању медицинског факултета као рационалнијем решењу. Одбор се с тим сагласио и то мишљење прослеђено је министру унутрашњих дела, са којим се и он сагласио, и Скупштини је послат допис у коме је писало:

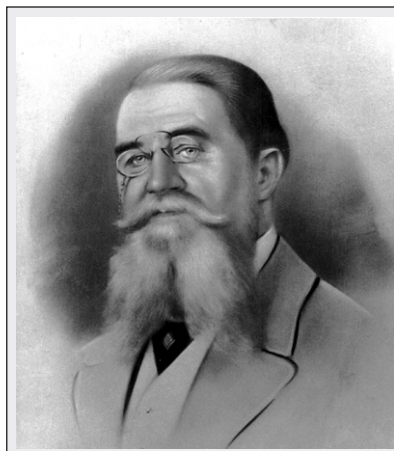
Госјодин министар унутрашњих дела,... у брзи за народним здрављем, иоднео је иредлој о шиљању већеј броја иишћомаца на изучавање медицине. Одбор је узео у оцену иоменући иредлој, иа је иосле свестра-ној разматрања о њему, нашао да се шиљањем иишћомаца, иако у великом броју, како се иредлаже, неће моћи ни иако брзо, ни у довољној мери задовољити иако ирешине иошреде народној здравља. Четрдесет и иет иишћомаца, у овој великој оскудици у лекарима, само би донекле и иривремено задовољило иошреде наше земље. Да би се иошреде иошћуније задовољиле, морао би се слаћи у краћим размацама времена мноћо већи број иишћомаца и ио неиресћано, иишћо би у нашем дућету сћално иредсћављало знаћну суму. С иравом смо се онда морали иишћати – заишћо се иим новчаним средсћивима не би моћо издржавати медицински факултешет, који је већ и иредвићен законом Универзитета и који се и сћоћо иредо оствари-ишћи?

По нашем уверењу, издаци за издржавање медицинској факултешета не би били већи од издациа на иај

иовешћани број иишћомаца, који би се морао иредвићати, а којим се оиет не би моће измирићи иошреде земље, јер иошћулација расте, а и лекари се шроше, сћаре и умиру. А саираћене долнице и оне које се ио расиореду новца Санићетској фонда имају још саиради-ишћи овде у Београду биће довољне да служе као клинике Медицинској факултешета. Ошћварањем Медицинској факултешета у Београду ми дисмо добили мноћо већи број кандидатиа за медицину од броја иишћомаца који би се на сћрани моћли школоваћи. Наши Медицински факултешет моћо би снабдевати и нашу ошћибину и војску и срћске крајеве нашим лекарима. Пићање о квалићету лекарском ииме би било решено...

Са ових разлоја Одбор је иредложио і. министру да свој иредлој у овом смислу и измени. Г. министар је одмах на ио ирисићао. Ми имамо часћ иредложити Народној скупшћини да изволи решити: да се сума иредложена за шиљање четрдесет иет иишћомаца на сћрану ради изучавања медицине сматра као извршн илој за оснивање Медицинској факултешета за време од оснивања Универзитета до данас, а на основу члана 38. Закона о Универзитету. Уједно Одбор иредлаже да се ради ирииреме свећа иишћо је иошредно за остварење Медицинској факултешета у најкраћем року у сћоразуму са і. министром унутрашњих дела и с Универзитетом све учини како је иредвићено у на-иред иоменућом члану.

Наступајући балкански ратови прекинули су ове напоре. И поред велике помоћи страних санитетских мисија, ови ратови су још једном показали колико недовољно лекара има Србија. Зато су на почетку 1914. године др Милан Јовановић Батут и др Војислав Ј. Субботић добили задужење да напишу нацрт за организацију рада медицинског факултета. Одбор је потом упутио предлог Народној скупштини и влади да се медицински факултет оснује. Предлог је прихваћен, па је Стојан Протић, министар унутрашњих дела, у марту 1914. године омогућио одлазак лекарске комисије у европске универзитетске центре ради упознавања организације и рада медицинских факултета. У комисији су били хонорарни универзитетски професор хигијене и судске медицине др Милан Јовановић Батут (Слика 2), шеф Хирушког одељења Опште државне болнице др Војислав Ј. Субботић (Слика 3) и шеф Просектуре Опште државне болнице др Едуард Михел (Слика 4). Током



СЛИКА 2. Др Милан Јовановић Батут



СЛИКА 3. Др Војислав Ј. Субботић



СЛИКА 4. Др Едуард Михел

шест недеља чланови комисије обишли су 17 медицинских факултета у Италији, Француској, Швајцарској, Немачкој, Чешкој и Румунији, укључујући и земље сличне величине Србији, бирајући градове сличне величине Београду.

По повратку, комисија је поднела реферат на основу којег је министар унутрашњих дела Стојан Протић крајем маја 1914. године, *ценећи велики научни, национални и културни значај медицинског факултета за Краљевину Србију*, донео Решење о оснивању Медицинског факултета у саставу Универзитета у Београду. Оснивање Медицинског факултета онемогућило је избијање Првог светског рата 29. јула 1914. године. У овом рату Србија је изгубила половину својих лекара, укључујући и неке који су били предвиђени за осниваче катедри и прве наставнике, као што су др Едуард Михел, др Тома Леко и други.

Од доношења решења министра Стојана Протића о оснивању Медицинског факултета до почетка његовог рада протекло је шест година. На првој седници Универзитетског савета одржаној 28. марта 1919. године прочитан је акт број 4801/1919, у којем Љубомир Давидовић, министар просвете, захтева да се од нове школске године (1919/1920) у Београду отворе Медицински и Пољопривредни факултет и да Универзитетски савет одреди чланове комисије за ове факултете. За чланове комисије универзитетског оснивачког одбора за Медицински факултет одређени су др Милан Јовановић Батут, професор Велике школе у пензији и хонорарни професор Универзитета, др Војислав Ј. Субботић, шеф Хируршког одељења Опште државне болнице, др Живојин Ђорђевић, биолог и професор Филозофског факултета, и др Никола Вулић, хемичар и професор Универзитета.

На деветој седници Универзитетског савета прочитан је акт министра просвете од 11. септембра 1919. године којим је Ректорат Универзитета обавештен да су указом од 9. септембра 1919. године за редовне професоре Медицинског факултета постављени др Војислав Ј. Субботић, хирург, и др Милан Јовановић Батут, професор Велике школе у пензији и хонорарни професор Универзитета за хигијену. Поред регента Александра, указ је потписао и министар просвете Павле Маринковић. Проф. др Милан Јовановић Батут и проф. др Војислав Ј. Субботић су 10. децембра 1919. године изабрали др Драга Перовића, управника Анатомског института Свеучилишта у Загребу, за редовног професора нормалне и топографске анатомије. Избор је потврђен указом од 17. децембра 1919. године. Тако је створен колегијум од три редовна професора.

Узима се да је првом седницом колегијума, која је одржана 6. фебруара 1920. године, почео рад Медицинског факултета. На тој историјској седници за декана је изабран проф. др Милан Јовановић Батут, а за продекана проф. др Војислав Ј. Субботић. Колегијум је на истој седници за редовног професора на Катедри опште патологије са патолошком анатомијом и хистологијом изабрао др Ђорђа Јоанновића, дотадашњег професора патологије Медицинског факултета у Бечу. С ове седнице колегијум је упутио допис Министарству војске и морнарице с молбом да се за Анатомски институт Медицинског факултета при-

времено уступи зграда у кругу војне болнице у Београду, а Министарству народног здравља да уступи зграду за Институт за физиологију. Дописом од 5. маја 1920. године Министарство војске и морнарице обавестило је Медицински факултет да ће на две године уступити зграду Заразног одељења Војне болнице Прве армијске области у Београду, а Министарство народног здравља уступило је зграду Туберкулозног одељења Опште државне болнице.

Правдајући се здравственим разлозима, проф. Драго Перовић је 9. априла 1920. године поднео оставку на место професора систематске и топографске анатомије и вратио се у Загреб. Јавила се опасност да се са наставом неће моћи почети у јесен 1920. године. Јуна месеца 1920. године, за време конгреса хирурга у Паризу, продекан проф. др Војислав Субботић позвао је др Ника Миљанића, који је специјализирао хирургију и неколико година радио на Клиници за анатомију у Паризу, да дође у Београд и оснује Анатомски институт, што је он прихватио. Тако је 13. августа 1920. године Савет Медицинског факултета за хонорарног професора дескриптивне и топографске анатомије изабрао др Ника Миљанића. Колегијум је одлучио и да до избора одговарајућих наставника наставу из биологије, хемије и физике држе професори Филозофског факултета Живојин Ђорђевић, Сима Лозанић и Ђорђе Станојевић.

На седници одржаној 10. октобра 1920. године колегијум је за контрактуалног редовног професора физиологије изабрао др Рихарда Буријана, професора физиологије на Медицинском факултету у Лајпцигу и директора Физиолошког одсека Зоолошке станице у Напуљу, а 29. октобра за хонорарног професора хистологије и ембриологије изабрао је др Александара Ђ. Костића. После обављених избора наставника за предмете из прве године, септембра 1920. године извршен је упис 286 студената за школску 1920/1921. годину.

Настава на Медицинском факултету почела је 9. децембра 1920. године. У свечаној сали старе зграде Универзитета, у данашњем Капетан-Мишином здању (Слика 5), декан је у присуству ректора, неколико професора београдског универзитета и свих професора Медицинског факултета краћим говором свечано отворио Медицински факултет Универзитета у Београду. Затим је првој генерацији студената, уписаној школске 1920/1921. године, професор дескриптивне и топографске анатомије др Нико Миљанић (Слика 6) одржао своје приступно предавање. Тако је почела настава на Медицинском факултету у Београду. Тај дан се од 1970. године слави као дан Медицинског факултета. Часови анатомије и даље су одржавани у свечаној сали старе зграде Универзитета и били су теоријски. Практична настава из анатомије почела је када је завршено уређење просторије Заразног одељења Војне болнице Прве армијске области у Београду и када је било омогућено снабдевање института лешевима. У међувремену, набављени су још неколико костура, атласи и остала учила.

Наредних месеци и година изабирани су и други професори и настава се полако уређивала. Но, постојање факултета није било сасвим обезбеђено. Непуну годину од оснивања јавиле су се иницијативе да се он укине. Тај захтев правдан је тврдњама да је за



СЛИКА 5. Капетан-Мишино здање

Краљевину Срба, Хрвата и Словенаца довољан Медицински факултет у Загребу и да факултет у Београду нема услова за рад. Године 1921. Скупштина Краљевине образовала је комисију са задатком да испита рад тек основаног факултета. Једног дана комисија се изненада појавила на тада једином институту – Анатомском – и у њему затекла више од 200 младих људи који су радили као њечеле, људи одушевљења за свој будући позив, тако да је Институт учинио ипак довољан утисак на комисију, да је њен извештај изишао најповољнији за наш млади факултет.

Четири године касније Стјепан Радић, министар просвете Краљевине Срба, Хрвата и Словенаца, затражио је да се, из финансијских разлога, затворе неки факултети а међу њима и Медицински факултет у Београду. Уследила је огорчена реакција јавности, а нарочито Српског лекарског друштва, које је издало изјаву у којој је, између осталог, писало: *Српско лекарско друштво најјенеричније пројесћује пројив намера њ. министра просвете да укине Медицински факултет у Београду. Друштво њу намеру сматра као изненадни и чудноват најад представника просвете у влади, који је учинио мучан утисак на српске лекаре. Госјодин министар просвете не сме заборавити да су културне њековине српској народа нејрикосновена својина Срба, до које се дошло не само њешким материјалним жрјивама у борбама за ослобођење свих српских земаља, у којима је њоложило живије 50% српских лекара, ње да ње ње културне њековине бранији не само српски лекари, нећо и сав српски народ.*



СЛИКА 6. Проф. др Нико Миљанић

Факултет се одржао, а његова педагошка и научна активност је унапређивана. Већ 29. априла 1926. године промовисани су први доктори медицине. Факултет је добио финансијску помоћ, тако да је завршена изградња зграда Анатомског и Патолошког института, Интерне пропедевтичке, прве и друге Интерне клинике. После неколико година наизглед мирног развоја Медицинског факултета, управо у годинама када су почели да се приводе крају радови на изградњи института и клиника, свет је захватила тешка економска криза која није мимоишла ни нашу земљу. И Медицински факултет је осетио последице ове кризе, па је велики број помоћног особља почетком 1927. године био отпуштен. Због све теже економске ситуације у земљи, почетком 1928. године почело се поново размишљати и о затварању Медицинског факултета. Факултет је доживљавао тешке тренутке и 1938. године, када су факултетске клинике биле одвојене од Опште државне болнице. Па ипак, упркос бројним тешкоћама, факултет се полако развијао, тако да је пред рат у свему постигао завидан ниво педагошког, здравственог и научног рада.

Најтеже дане Медицински факултет је доживео током Другог светског рата. Настава је била прекинута. Неколико зграда института и клиника факултета, као и клиника Опште државне болнице биле су оштећене, а учила, научне и збирке за наставу делом или потпуно уништени или изгубљени. Најтежа оштећења доживео је један од најлепших објеката факултета – Институт за хистологију и физиологију, који је био скоро до темеља срушен. После рата је обновљен, али му првобитни изглед није у потпуности враћен. После рата зграда гинеколошко-акушерске клинике у изградњи, у улици др Субботића број 10, постала је Управна зграда Медицинског факултета, у којој се он и данас налази. У њој су биле смештене и библиотека и Управа стоматолошког, а једно време и Фармацеутског факултета. Библиотека Медицинског факултета је у међувремену пресељена у објекат у кругу старе Војномедицинске академије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Predugotovna radnja za reformu sanitetske struke u Srbiji. Srp Arh Celok Lek 1880; (VI):467, 476-7.
2. Škola za lekarske pomoćnike, babice, „Samarijane“, bolničare, nudilje i desinfektore. Srp Arh Celok Lek 1895; (7-8):204.
3. Lazarević I. Najpre škola za primalje (babice) i lekarske pomoćnike, pa onda postepeno medicinski fakultet. Srp Arh Celok Lek 1896; (5):156-215; (4):215-9.

4. Danić J. Škola za babice. Srp Arh Celok Lek 1896; (9):215-9.
5. Lazarević I. O podizanju Srpskog Univerziteta. Srp Arh Celok Lek 1899; (11):535-42.
6. Petrović M. Je li medicinski fakultet u Srbiji najakutnija sanitetska potreba ili ne? Srp Arh Celok Lek 1900; (1):1-13; Srp Arh Celok Lek 1899; (2):62-70.
7. Nikolić Đ. Medicinski fakultet srpskog univerziteta (povodom Batutove knjige). Zvezda 1900; 1(2):77-91; 1(3):333-45.
8. Jovanović MB. Medicinski fakultet Srpskog Univerziteta. Beograd: Državna štamparija; 1899.
9. Đorđević V. Laboremus: Pozdrav Prvom kongresu srpskih lekara i prirodnjaka. Prvih 100 godina u razvitku lekarske struke u Srbiji. Prvi kongres lekara i prirodnjaka. Beograd 1905; knj. 1, p.45-69.
10. Jovanović MB. Medicinski fakultet u Srbiji. Srp Arh Celok Lek 1911; (6):320-46.
11. XII redovni sastanak (SLD), 5. marta 1911. godine. Srp Arh Celok Lek 1911; (6):346-56.
12. Trideset treći glavni godišnji skup. Srp Arh Celok Lek 1905; (12):558-9.
13. II vanredni sastanak (SLD), 12. marta 1911. godine. Srp Arh Celok Lek 1911; (6):356-86.
14. Trideset deveti glavni godišnji skup 8-9. septembra 1911. Srp Arh Celok Lek 1911; (11):654.
15. Vardar, kalendar za prostu godinu 1927. Beograd: Kolo srpskih sestara; 1926. p.139-42.
16. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1920-1935. Beograd; 1935.
17. Pedeset godina Medicinskog fakulteta u Beogradu 1920-1970. Beograd; 1970.
18. Stanojević V. Početak stvaranja Srpskog lekarskog kadra. Spomenica 1872-1972. Beograd: SLD; 1972. p.1-5.
19. Stanojević V. Stvaranje lekarskog kadra u Srbiji. Osnivanje SLD i rad do obustave u Drugom evropskom ratu. Spomenica 1872-1972. Beograd: SLD; 1972. p.6-21.
20. Stanojević V. Udeo SLD i njegovih članova u stvaranju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Spomenica 1872-1972. Beograd: SLD; 1972. p.137-46.
21. Pedeset godina Klinike za infektivne bolesti „Dr Kosta Todorović“ u Beogradu (1926-1976). Beograd; 1976.
22. Prilog za istoriju Klinike za očne bolesti „Prof. dr Đorđe Nešić“ u Beogradu. I. Beograd: Institut za očne bolesti, Klinički centar Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu; 1986.
23. Profesori Medicinskog fakulteta u Beogradu u sećanju generacije studenata upisane na Medicinski fakultet u Beogradu 1946. godine. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1999.
24. Savićević M. Profesori Medicinskog fakulteta od osnivanja do pedesetih godina XX veka. Beograd: Medicinski fakultet; 2003.
25. Savićević M. Osnivanje medicinskog fakulteta. In: Savićević M, editor. Profesori medicinskog fakulteta od osnivanja do pedesetih godina XX veka. Drugo dopunjeno i prerađeno izdanje. Beograd; 2003. p.21-45.
26. Subotić VM. Pedesetogodišnja istorija Srpskog lekarskog društva (1872-1922). Beograd: Srpsko lekarsko društvo; 1922. p.39-45.

Радоје ЧОЛОВИЋ

Институт за болести дигестивног система
Клинички центар Србије
Др Косте Тодоровића б, 11000 Београд
Тел.: 011 361 56 55
E-mail: marcolov@eunet.yu

МЕДИЦИНСКО ВЕШТАЧЕЊЕ

Александра БАЈИЋ-МИЛОСАВЉЕВИЋ, Соња ОРОЗОВИЋ

Републички фонд за пензијско и инвалидско осигурање запослених, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Рад је настао у покушају да се медицинско вештачење, као један од аспеката професије лекара, приближи младим колегама. С обзиром на то да не постоји катедра на Медицинском факултету, не постоје ни уџбеници медицинског вештачења, а знања о томе нигде нису обједињена и морају се скупљати из више извора. Рад лекара вештака није усмерен на унапређење здравља болесника, већ на остваривање права која зависе од здравственог стања. Лекар вештак утврђује медицинске чињенице које могу имати правни значај, чиме представља спону између медицине и права, а ефекти те споне задиру и у сфери финансија. Медицинско вештачење је интердисциплинска делатност и лекар вештак мора да има и нека знања изван медицинске науке, тј. знања о потенцијалном правном значају медицинских чињеница. Аутори овог текста су професионални лекари вештачи и желели су да младим колегама приближе управо та знања изван медицине која су неопходна у медицинском вештачењу. То су знања о правима која њихови болесници могу остварити кроз осигурање (здравствено, инвалидско, у осигуравајућим друштвима) или на суду, о поступку за остваривање тих права, законској регулативи и етичким принципима. Налаз вештака (експертско мишљење, експертиза) је парамедицински документ који се издаје у унапред утврђене сврхе за остваривање неког права. Изван остваривања тих права налаз вештака не сме да се користи, јер је он „власништво“ оне инстанце која га је тражила; налаз судског вештака је интерни акт Суда, а налаз вештака пензијског и инвалидског осигурања је интерни акт Фонда за пензијско и инвалидско осигурање запослених. Налаз вештака дат на захтев болесника припада болеснику, али га он може користити само у сврхе које је прецизно навео пре вештачења. Када болесник поднесе институцији захтев за остваривање неког права и уз захтев приложи медицинску документацију о свом здравственом стању, мора бити свестан да је на ту институцију пренео обавезу чувања лекарске тајне, те да лекарска тајна више није само лекарска.

Кључне речи: медицина; вештачење; експертиза; осигурање

УВОД

С развојем друштва уочено је да здрава популација у свакој заједници ефикасније ради и привређује, а да болесни и слаби појединци успоравају процес рада или су из тог процеса, због болести или немоћи, искључени. Тако се јавила потреба да друштво законима утврди одговарајуће бенефиције ради заштите у случају болести или повређивања. Друштво је утврдило нека права за заштиту болесних особа која здрави људи немају. С усвајањем ових права која су везана за оштећење здравља јавила се и потреба за специфичном категоријом лекара који морају бити упознати с правним регулисањем одређених медицинских проблема. Јавила се потреба за лекаром вештаком којом, поред медицинских стручних знања, мора поседовати и знања о могућим правима која произлазе из потребе оболелих или здравствено оштећених појединаца. Ово значи да лекар вештак није лекар који спроводи испитивање и лечење, иако се, на први поглед, чини да би било логичније да онај који је лечио болесника уједно и одлучује о степену онеспособљености те особе и чије му је опште здравствено стање добро познато. Ипак, детаљније разматрање показује да проблем није тако једноставан. Због тога морамо размотрити ко може, а ко не може бити лекар вештак у правним проблемима појединих категорија оболелих или повређених појединаца.

КО НЕ МОЖЕ БИТИ ЛЕКАР ВЕШТАК

Успешно излеченом болеснику није потребна додатна заштита. Такав болесник је користио своја права из здравственог осигурања, па са излечењем

нема потребе за посебним привилегијама које могу да користе они који због болести или неадекватног лечења имају додатну потребу за заштитом. Излечењем престају права из здравственог осигурања и лекар који је лечио оболелу особу не улази у евентуалне правне импликације свога болесника, осим када га суд позове као сведока за потребе вештачења које суд поверава одговарајућем лекару вештаку.

Када лекар није могао да излечи болесну особу, односно када је болест оставила, у неком степену, нежељене последице, намећу се два проблема, и то: уколико после лечења остану трајне последице у великом степену, болесник ће остварити одговарајућа већа права, иако то може значити да спроведено лечење није било довољно добро или чак да је било неадекватно; насупрот оваквом исходу, последице болести и лечења могу оставити оштећења у мањем степену, јер је лечење било боље (успешније), па ће такав болесник остварити мања материјална права. Из управно реченог јасно је да је у питању проблем из којег произлази конфликт интереса између болесника и лекара који га је лечио. Наравно, конфликт интереса ће кулминирати када оштећени болесник покрене судски поступак против свог лекара због несавесног или неадекватног лечења, па се питање арбитража преко лекара вештака намеће као неминовност.

Да би избегао овакве ситуације, лекар који лечи болесника мора у току лечења да га позитивно мотивише, односно да научи болесника да се понаша као зрела особа, да прихвати своју болест као реалност, да сарађује што је могуће више, што значи да редовно узима преписану терапију и да се придржава одговарајућих ограничења у исхрани, да промени штетне навике и тако преузме део одговорности

за своје успешно лечење. Овакви поступци су неопходни како би се спречиле секундарне или терцијарне добити од болести. Корист од болести ће као психолошка потреба утицати на болесникову негативну мотивисаност за излечење и условити тзв. јатрогенизацију (бекство у болест), као облик регресивног понашања ради остваривања „користи од болести и лечења”, што може довести у заблуду околину, па и лекаре вештаке. Према томе, циљ наведеног поступка је да оболела особа увиди своје проблеме реално и да прихвати евентуална ограничења у лечењу и излечењу. Када лекар и болесник дођу до сазнања да су постигли оно што су највише могли, болесника и даље треба суочавати са делом његове обавезе у настојању да се одржи постигнуто стање у току лечења. Потреба за позитивном мотивацијом остаје и даље, уз уважавање чињенице да мотивација није увек свесна и рационална, већ да постоје и бројни несвесни механизми који утичу на усмереност и жељу за излечењем или успоравање излечења, што је „корист” од болести или јатрогенизација.

Као што се из изложеног види, лечење је сложен проблем који захтева сарадњу и поверење између лекара и болесника. Изостанак ова два фактора значајно умањује позитиван исход почетка лечења. Због тога је у сваком лечењу од битног значаја емпатија, што подразумева позитивни емотивни трансфер између лекара и болесника у вези с питањем објективности просуђивања (процењивања) степена привилегија које болесник у разним прописима може или не може да оствари. Свакако да изван овакве ситуације (ситуације везане емпатијом) може бити само лекар који није лечио болесника, па се намеће закључак да лекар који је лечио оболелу особу не може бити објективан у евалуацији здравственог стања када су у питању проблеми у вези с правним нормама. Треба истаћи да лекар који је лечио болесника може о здравственом стању свог болесника сведочити на суду, а понекад може иницирати вештачење здравственог стања свог болесника када сматра да за тим постоји потреба.

У ком степену је ово битно показује и чињеница да је у многим земљама правна регулатива која се односи на медицинска вештачења искључила војне лекаре с образложењем да су подложни ланцу командовања и да због тога не могу бити потпуно самостални у овој врсти оцењивања. Стога из горенаведеног произлазе основни разлози зашто лекар који је лечио болесника не може бити вештак способан да пружи објективну евалуацију здравственог стања тог болесника. Због тога је лекар који је лечио искључен из учешћа у процени права болесника проистеклих услед његове болести. Овакав лекар је субјективан и зато је већина закона у свету искључила лекара који је лечио оболелу особу као потенцијалног вештака.

КО МОЖЕ БИТИ ЛЕКАР ВЕШТАК

На почетку треба нагласити да не постоји катедра на медицинским факултетима која оспособљава лекара за послове вештака. Лекара вештака има међу специјалистима патологије, судске медицине, меди-

цинске генетике, биохемије, али и хирургије, интерне медицине, офталмологије, дерматовенерологије, неурологије, психијатрије и многих других грана медицине. Специјалиста судске медицине свакако ће успешније утврдити чињенице које су значајне за насилну смрт. Специјалиста психијатрије ће свакако успешније вештачити урачунљивост починиоца кривичног дела. Специјалиста медицине рада ће прецизније вештачити оштећење здравља изазвано професионалном болешћу, док ће специјалиста ортопед прецизније вештачити оштећења здравља изазвана преломом кука на радном месту. Ниједан од њих неће моћи квалитетно и ефикасно да вештачи у свим случајевима. Оно што је заједничко свима њима јесте да прецизно знају правни значај одређених медицинских чињеница, као што су насилна смрт, урачунљивост, професионална болест, повреда на раду, губитак радне способности.

Где су вештачи стекли и где стичу сазнања о правном значењу медицинских чињеница? Као што је речено, катедре нема. Учи се од старијих лекара, колега вештака, од правника из професионалних контаката, на организованим интердисциплинским семинарима и консултацијама, на разним другим формалним и неформалним разговорима, из доступне литературе. Пошто је лекар вештак спона између медицинске и правне науке, он утврђује врсту и степен оштећења здравља и право на компензацију. Да би то постигао, лекар вештак не сме да се креће по маргинама медицинске науке, повлађујући приватним или интересима друштвених група, као што су осигуравајућа друштва, или да штити државне касе на штету оболелих или пострадалих особа, мора бити високостручан с осведоченим моралним квалитетима, коме друштво може да укаже поверење у заштити највиших вредности хуманог друштва, који ће се непристрасно поставити између интереса правде и интереса појединаца, друштвених група или центара моћи. Најзад, лекар вештак није научни радник, он је најчешће лекар специјалиста без академских звања и титула, а бави се практичним радом с елементима истраживачког рада и повремено елементима подучавања млађих колега.

ВРСТЕ МЕДИЦИНСКИХ ВЕШТАЧЕЊА

Врсте медицинских вештачења су: парамедицинска вештачења, вештачења за остварење права из здравственог осигурања, вештачења за потребе осигуравајућих друштава, вештачења за потребе из инвалидског осигурања и медицинска вештачења за потребе судова.

ПАРАМЕДИЦИНСКА ВЕШТАЧЕЊА

Студент медицине први пут озбиљније размишља о медицинском вештачењу при крају студија, када почиње да учи судску медицину и први пут види на делу правни значај медицинских чињеница. Видеће, на пример, како одређена подударност ДНК двеју особа види утврђивање очинства, како из тог

очинства произлази обавеза издржавања или како одређена подударност ДНК води утврђивању починитеља силовања или убиства. Студент медицине је тада суочен с новом реалношћу. Он, који је желео само да лечи људе, вођен принципом хуманости, одједном схвата како његов налаз може да представља опасно оружје, инструмент који некога може одвести на дугогодишњу робију или му, пак, растурити породицу. С друге стране, његов налаз може некоме донети материјалне погодности, одштету или ренту. Изненађен овим сазнањем, студент ће се потрудити да на то више не мисли, како би се што успешније могао посветити преосталим испитима и завршетку студија. Потом се (најчешће) запошљава у некој од установа здравствене заштите и почиње да се бави својом професијом.

Бављење медицинском професијом подразумева примање болесника, узимање анамнезе, преглед, спровођење допунских дијагностичких поступака, најчешће у тимском раду, утврђивање прво радне, а потом и коначне дијагнозе. Затим, спровођење различитих терапијских поступака, контролних прегледа болесника и на крају рехабилитацију. О свему томе, тј. о свом раду, лекар здравствене заштите издаје здравствену медицинску документацију из које се може видети: зашто се болесник обратио лекару, шта је лекар прегледом утврдио, које је допунске дијагностичке процедуре извршио, која је дијагноза постављена као радна, која је дијагноза коначна и чиме је то потврђено, који су терапијски поступци примењени, који су ефекти лечења, да ли је болесник рехабилитован, који су ефекти рехабилитације, какав је налаз при физичком прегледу после лечења, те да ли даље лечење може побољшати здравствено стање болесника.

Сврха издавања медицинске документације је што ефикасније лечење болесника и што боља координација тима који то лечење спроводи. Ради што бољег и ефикаснијег лечења, неки болесници се ослобађају обавезе рада, тј. добијају право на поштеду од посла, односно боловање. Право на поштеду од посла није везано за процену да болесник није способан за рад, већ је везано за процену да ће поштеда од рада убрзати лечење и излечење болесника. Лекар здравствене заштите процењује да ли поштеда од рада испуњава своју сврху, тј. да ли се здравствено стање болесника побољшава или не мења, погоршава или болесник умире. Осим прве могућности, која говори да је лечење добро и да даје резултате, уколико се реализују остале могућности, види се да нешто није у реду, тј. да је негде у лечењу направљена грешка, да је лечење неадекватно или да је болест од које болесник болује само делимично или никако излечива, или да болесник не сарађује у лечењу, не пије лекове и даље упражњава штетне навике, или је рентно мотивисан, па му је важније остваривање неке добити (користи) него излечење.

На захтев болесника да му се изда лекарско уверење о здравственом стању ради остваривања права за решавање стамбеног питања, што нема никакве везе с медицином или лечењем, лекар с правом мора знати шта болесник од њега тражи. Ово је у вези с прописима који кажу: *Лекар здравствене заштите*

ће може издаћи и парамедицинску документацију која не служи у сврху лечења (само изузетно) на иницијативи пацијента, уз најлашу шрошкова издавања тој парамедицинској документацији, најлашу ипаксе, уз обавезу навођења ипакне сврхе издавања документације, ипак да се ипак не може користи ипак у друге сврхе. Оваква парамедицинска документација најчешће се издаје у форми: лекарскокомисијској извештаја и лекарској уверења. Ова документација се најчешће издаје у сврху заснивања радног односа, решавања стамбеног питања, полагања возачког испита, констатовања телесних повреда и слично.

Истичемо да парамедицинска документација није предвиђена здравственим осигурањем. Здравствено осигурање не признаје и не плаћа трошкове њеног издавања. Уколико су спроведена допунска испитивања болесника, резултати се могу навести у парамедицинској документацији, а уколико та испитивања нису спроведена, а требало би их спровести, морају се и наплатити. Издавање парамедицинске документације на захтев болесника практично је једини облик медицинског вештачења који се, према важећим прописима, може спроводити у систему здравствене заштите, односно у већини установа система здравствене заштите. Парамедицинска документација се не сме издати никоме другом, нити на захтев било кога другог осим болесника лично, јер би то представљало повреду лекарске тајне и грубо нарушавање интиме болесника. Парамедицинска документација се не сме издати ни на захтев суда. Здравствена установа може и мора суду, на његов захтев, допустити увид у своју медицинску документацију која је служила у сврху лечења (здравствени картон, историју болести, медицински досије), али не сме издати парамедицинску документацију ником другом осим самом болеснику на његов изричит захтев. Тај документ мора имати све облике парамедицинског документа.

Постоји само веома мали број специјализованих здравствених установа које у посебним условима могу издати и парамедицинску документацију, углавном за потребе суда. То су: Институт за судску медицину, Одсек за судску психијатрију Института за психијатрију Клиничког центра Србије, Судскомедицински одбор Медицинског факултета. Оваква парамедицинска документација најчешће је резултат испитивања и посматрања починилаца или жртава тежких кривичних дела.

МЕДИЦИНСКО ВЕШТАЧЕЊЕ ЗА ОСТВАРИВАЊЕ ПРАВА ИЗ ЗДРАВСТВЕНОГ ОСИГУРАЊА

Болесна особа се, у жељи да се ослободи својих тегоба, обраћа лекару ради лечења. У нашем систему здравствено осигурање је обавезно за сва запослена лица, тј. за све који остварују неки стални приход својим радом, као и за чланове њихових породица по условима одређеним законом. Овако осигурање обезбеђује бесплатно лечење осигураним лицима у случају болести у државним установама здравствене заштите. Неосигурана лица која желе да се лече

у овим установама обавезна су и да га плате. Осигурана и неосигурана лица могу се обратити лекару у приватним здравственим установама (ординације, поликлинике, лабораторије), али ће такво лечење морати да плате и у тим установама неће моћи да обезбеде остваривање неких других права из области здравствене заштите, као што су: право на бесплатно лечење, право на поштеду од рада, право на утврђивање професионалне болести, утврђивање и издавање потврде о повреди на раду, право на бесплатно лечење у иностранству и право на добијање бесплатних лекова у иностранству. Ова права обезбеђује Фонд здравственог осигурања искључиво преко одговарајућих државних установа система здравствене заштите.

Уколико осигураник Фонда здравственог осигурања жели да оствари неко од ових права, он се мора обратити захтевом том фонду, а потом ће се о захтеву одлучивати.

Ево неколико примера:

1. Болесник се лечи код свог лекара, а његов лекар има законска овлашћења да му оправда поштеду у трајању од 10 до 15 дана. Ако се у том периоду лечење не заврши, болесник ће се захтевом обратити лекарској комисији дотичног дома здравља, која ће давањем комисијског експертног мишљења оправдати (или неће оправдати) даљу поштеду од рада. Ова комисија неће учествовати у лечењу болесника, неће се мешати у дијагностичке, нити терапијске процедуре, само ће дати мишљење о даљем праву на поштеду од рада.

2. У току лечења болесника примењен је скуп лек или лек који се не може набавити у нашој земљи. Да ли болесник има права на рефундирање трошкова набавке тог лека утврдиће, после подношења његовог захтева, одговарајућа комисија лекара формирана у филијали Фонда здравствене заштите. Ова комисија ће размотрити здравствено стање болесника осигураника и утврдити медицинску оправданост примене дотичног лека, односно да ли тај лек доприноси побољшању здравственог стања болесника осигураника. У складу с тим комисија ће одобрити или неће одобрити рефундирање трошкова за лек. Комисија ће обавити вештачење здравственог стања болесника осигураника ради остваривања права на бесплатну набавку лека.

3. Ако је, на пример, осигураник Фонда здравствене заштите задобио прелом потколенице на скијању, он има права на бесплатно лечење. Уколико је овакав прелом задобио на скијању у Швајцарској, лечење ће се спровести у тој земљи. Болесник осигураник ће имати право на рефундирање трошкова тог лечења ако после подношења његовог захтева надлежна комисија Дирекције Фонда здравственог осигурања утврди да је спроведено лечење било неопходно, хитно и урађено према савременим схватањима медицинске науке. Ова комисија ће обавити вештачење здравственог стања болесника осигураника ради остваривања права на рефундирање трошкова лечења у иностранству и о том издати експертно мишљење. Напомињемо да осигураник пре пута у иностранство треба да се обрати филијали Фонда здравствене заштите ради регистрације осигурања за вре-

ме боравака у иностранству, о чему ће се издати потврда, тзв. зелени картон. Тиме ће се озваничити осигурање здравља за време боравака у иностранству са којом постоји конвенција која регулише ова питања.

4. Радник је претрпео повреду на раду. Повреда на раду повлачи више различитих права, као, на пример, право на поштеду од рада са већим износом хранарине, остваривање права на инвалидску пензију под значајно повољнијим условима када се за то стекну услови. У случају повреде на раду послодавац издаје пријаву о повреди на раду која је тимски документ. Послодавац ће прецизно навести датум, тачно време, околности повређивања, сведоке, као и евентуално одговорна лица. Надлежна здравствена установа ће дати извештај лекара који је лечио повређеног радника, а надлежна инспекција рада потврдиће да је повреда настала у вези с радом, тј. да су повређени и његов послодавац у легалном радном односу заснованом на закону. Пријава о повреди на раду мора бити уредно евидентирана у филијали Фонда здравствене заштите и по потреби прослеђена комисији за правдање поштеде од рада под посебним условима. Ова комисија ће вештачити све околности датог случаја и утврдити оправданост или неоправданост даљег правдања поштеде од рада под посебним условима. Ова права се неће признати у случају да је повређена особа, на пример, била пијана или се повређила намерно.

5. Радник је оболео од болести за коју је надлежни лекар посумњао да је у вези са штетним агенсима радног места, те ће га одмах упутити у Институт за медицину рада, где ће се спровести испитивање, потврдити или искључити професионално обољење, а потом спровести одговарајуће лечење. Надлежна комисија Института за медицину рада даће експертно мишљење о здравственом стању болесника осигураника, те постојању професионалне болести. У случају потврде професионалне болести оболели радник има слична права као при повреди на раду, тј. право на поштеду од рада са већом хранарином, а у случају тежих трајних последица и право на инвалидску пензију под повољнијим условима. О овим правима ће даље одлучивати надлежни органи на основу експертног мишљења Института за медицину рада.

Ово би били најчешћи примери медицинског вештачења о правима из здравственог осигурања. У начелу, ова вештачења обављају специјализоване комисије лекара, о томе издају експертна мишљења која служе искључиво за остваривање права из здравственог осигурања и не могу се користити у друге сврхе, као ни остала парамедицинска документација.

Уколико се на права из здравственог осигурања наслањају нека друга права о којима се одлучује на другом месту (као што је, на пример, право на инвалидску пензију или право на обештећење од стране неког другог осигуравајућег друштва или у судској парници), ова документа за друге вештаке немају обавезујући значај осим ако то није прецизно законом утврђено. По закону, на пример, утврђивање професионалног обољења у искључивој је надлежности Института за медицину рада. Када надлежна комисија те установе утврди код неког радника професионално обољење, налаз те комисије је обавезују-

ћи за све: послодавац мора свог радника са професионалном болешћу склонити од даљег штетног дејства професионалних нокси, тј. обезбедити му други посао. Фонд за пензијско и инвалидско осигурање запослених (ПИОЗ) мора обештети свог осигураника оболелог од професионалне болести због мање зараде на том другом радном месту. Послодавац мора исплатити одштету раднику оболелом од професионалне болести уколико није спровео прописане мере заштите на раду. Међутим, уколико комисија Института за медицину рада утврди да је радник оболело од професионалне болести трајно неспособан за рад, она је изишла из оквира својих законских овлашћења, јер је закон није овластио за оцену опште радне способности. На основу оваквог мишљења оболели радник не може остварити право на инвалидску пензију јер такво мишљење није обавезујуће за вештака инвалидског осигурања који цени радну способност. На основу таквог мишљења оболели радник не може остварити право ни на обештећење од стране другог осигуравајућег друштва, јер ће му за остваривање тог права бити потребно мишљење вештака цензора тог друштва. Неће моћи да оствари ни права преко суда без налаза судског вештака. Принципијелно говорећи, сва вештачења обављају се на основу медицинске, а не парамедицинске документације, осим ако то није изричито предвиђено прописима.

Постоји још једна врста вештачења у здравственом осигурању коју треба посебно поменути – вештачење права на оцену радне способности. Надлежна комисија у дому здравља врши вештачење здравственог стања свог осигураника који је истовремено и осигураник Фонда ПИОЗ на околност оправданости упућивања на бесплатну оцену радне способности. Ова комисија ће после разматрања медицинске документације и прегледа осигураника утврдити да ли је лечење осигураника завршено, те да ли ће даље лечење допринети побољшању здравственог стања осигураника и да ли постоје трајна оштећења здравља. У случају такве оцено осигураник има право на бесплатну оцену радне способности, тј. на упућивање Фонду ПИОЗ ради давања оцено радне способности. Вештак инвалидског осигурања није у обавези да се сложи с мишљењем да је лечење завршено; он може сматрати да лечење није завршено и да постоји могућност да даље лечење допринесе побољшању здравственог стања осигураника, али је дужан да тачно наведе какво је испитивање и лечење неопходно. Фонд ПИОЗ дужан је да вештачење не наплати.

У принципу, да би се обезбедила пуна независност вештака, закон је утврдио да је притисак на вештака кривично дело и вештак није обавезан да прихвати мишљење ни другог вештака, нити другог лекара, као ни било ког другог стручњака, већ је обавезан само да размотри та мишљења, примени постулате медицинске науке и своје савести. Он је обавезан да донесе своје мишљење у складу са својим законским овлашћењима. Затрпавање вештака парамедицинском документацијом с обиљем туђих мишљења може значити и својеврстан притисак на њега. Вештак се на та мишљења неће обазирати, нити их посебно комента-

рисати, а главни ослонац у његовом налазу биће медицинска документација издата у сврхе лечења.

ВЕШТАЧЕЊЕ ЗА ПОТРЕБЕ ОСИГУРАВАЈУЋИХ ДРУШТАВА

У свим друштвима велика већина чланова друштва својим радом обезбеђује средства за своје и издржавање чланова своје породице. За велику већину људи радити значи живети, а не радити значи економски пропасти, како лично, тако и породично. Да би човек могао да ради, мора да буде релативно здрав (на ово „релативно” вратићемо се нешто касније). Оштећење здравља може настати природно (услед болести) и насилно (задесно, убилачки или самоубилачки), услед повреда, дејством физичких, хемијских или биолошких сила. Граница између болести и повреде није увек јасна и није је увек могуће прецизно утврдити. Смрт од болести је природна смрт, док је смрт од повреде насилна смрт.

Како држава има монопол над физичком силом, она има и обавезу да заштити своје грађане од насиља, тј. насилног оштећења здравља и насилне смрти. Уколико до оваквог оштећења здравља или смрти ипак дође, држава ће бити дужна да кривично гони починитеља насиља и побрине се да се они казне. Починитељ насиља биће обавезан да обештети жртву насиља за претрпљену материјалну и нематеријалну штету. Међутим, често се дешава да је починилац кривичног дела (насиља) сиромашан, те да не поседује никакве ресурсе из којих би могао да обештети онога којег је оштетио. Овакав развој догађаја не само да је могућ, већ је и врло чест. Људи су свесни да, ако се као оштећени нађу у оваквој ситуацији, немају од кога да траже надокнаду штете, а та штета понекад може бити толико велика да оштећени више није способан да ради и издржава своју породицу. Свесни да ризик од оваквог развоја догађаја постоји, људи су схватили да морају да се осигурају од таквог ризика, те су тако настала осигуравајућа друштва. Друштво и држава убрзо су увидели да осигурани чланови заједнице неће услед неспособности за рад пасти на терет заједнице, па су донели законе који су неке врсте осигурања прогласили за обавезне.

Систем осигурања функционише тако да сви осигураници имају обавезу уплаћивања одређене суме новца у касу осигуравајућег друштва, а уколико и када дође до оштећења њиховог здравља (природно, насилно или због старости), осигурани имају право на обештећење из заједничке касе које ће бити сразмерно степену оштећења здравља. Степен оштећења здравља процењиваће лекари вештаци које одреди администрација осигуравајућег друштва. Када лекар вештак обави процену оштећења здравља осигураника у складу с прописима који су установљени у осигуравајућем друштву, надлежни орган друштва доноси решење којим се, према оштећењу здравља, утврди висина обештећења, која се потом исплаћује осигуранику. Уколико осигураник није задовољан процененом степеном оштећења здравља и висином обештећења, даљу заштиту својих права затражиће пре-

ко суда тако што ће тужити осигуравајуће друштво, тражећи правичну надокнаду штете.

Због ширег друштвеног интереса, постоје обавезна осигурања. То су: 1. осигурање моторних возила, возача и путника (ово осигурање обештетиће возача, сувозача и путнике осигураног моторног возила од насилног оштећења здравља које може настати у јавном саобраћају услед непажње, зле намере или задеса трећег лица, тј. било ког учесника у јавном саобраћају); 2. дугорочно осигурање запослених особа (које склапају послодавци с осигуравајућим друштвима и ти уговори обезбеђују услове за обештетење осигураних лица за оштећење здравља настало на радном месту); 3. пензијско и инвалидско осигурање (запослених, радника самосталних и пољопривредних делатности); 4. пензијско и инвалидско осигурање војних лица. Због посебно великог друштвеног интересовања за пензијско и инвалидско осигурање, као и због масовности осигураника и огромне суме новца која фигурира у овом осигурању, оно је уређено посебним законом о пензијском и инвалидском осигурању, као и правилницима фондова који то осигурање спроводе (фонд запослених, фонд земљорадника, фонд приватних предузетника, војни пензионери фонд). Из тих разлога су у медицинском вештачењу у тим фондовима ангажовани професионални лекари вештачи, који су уједно и једини професионалци у овом послу, који се искључиво баве вештачењем и који не припадају систему здравствене заштите.

Поглавље о медицинском вештачењу за потребе инвалидског осигурања издвојићемо као засебно иако се то вештачење, по својој суштини, не разликује од медицинског вештачења за потребе других облика осигурања. Медицинско вештачење за потребе осигурања врше вештачи које именује осигуравајуће друштво у прецизно дефинисаном двостепеном поступку вештачења, налаз вештака даје се у прецизно дефинисаној форми налаза, а оцене и мишљења најчешће на обрасцу који је такође прецизно дефинисан и који по ставкама садржи медицинске чињенице значајне за остваривање предвиђених права. Лекар вештак треба да добро познаје прописе који се односе на поступак медицинског вештачења, на технику самог вештачења и медицинске критеријуме по којима се то вештачење врши. Свако осигуравајуће друштво или фонд настојаће да што боље дефинише правила поступка вештачења, као и правила и технике самог вештачења, али критеријуме за вештачење код појединих болесних стања, како би се избегло да се иста болесна стања вештаче на различите начине. Овде се мора истаћи да потпуно уређење ових критеријума није и дуго неће бити могуће, јер је савремена медицина на овој тачки развоја сачињена од 75% доктрине и 25% личног убеђења лекара. У оквиру тих 25% налази појединих вештака могу, а понекад и морају да се разликују. Да бисмо ово изразили фигуративно, приказаћемо следећи пример: свих 100% лекара знају да прелом бутне кости има за последицу бол. Мали проценат лекара је преживео прелом бутне кости и има сећање на претрпљени бол услед тог прелома. Мора се очекивати да такав лекар процењује бол код прелома бутне кости као тежи у односу на

лекара који такав прелом није преживео. Други пример: да ли ћете више веровати процени порођајног бола коју даје мушкарац гинеколог или процени коју даје жена гинеколог која је мајка троје деце? Јасно је да се субјективни фактор у медицинском вештачењу никада не може сасвим искључити. Потпуна објективност у медицинском вештачењу је само идеал коме треба тежити и апсолутно никада не треба одустати од те тежње.

ВЕШТАЧЕЊЕ ЗА ПОТРЕБЕ ИНВАЛИДСКОГ ОСИГУРАЊА

Права из инвалидског осигурања настала су као цивилизацијска тековина како би се људи осигурали за случај да услед тешких болести или тешких трајних последица повреда постану неспособни да својим радом обезбеде егзистенцију себи и својој породици. Због свог посебног друштвеног значаја, ово осигурање је обавезно за све који организованим радом обезбеђују средства за живот. Права из инвалидског осигурања обезбеђују се преко Фонда за пензијско и инвалидско осигурање.

Фонд ПИОЗ је заједничка каса у коју они који раде обавезно уплаћују своје доприносе и из те касе бивају исплаћене њихове пензије када услед старости или тешке болести постану неспособни за рад према условима који су уређени Законом о пензијском и инвалидском осигурању. Јасно је да неки осигураници не доживе да остваре неко од ових права; у том случају чланови њихових породица, по условима предвиђеним истим законом, остварују право на породичну пензију. Уколико преминули осигураник нема чланове породице који могу остварити ово право, његови уплаћени доприноси се сматрају солидарним уплатама Фонду. Као право из инвалидског осигурања постоји још и право на новчану накнаду за туђу негу и помоћ, као и право на новчану накнаду за телесно оштећење уколико је оно настало као последица повреде на раду или професионалне болести.

Администрација Фонда ПИОЗ искључиво располаже средствима Фонда и именује своје професионалне лекаре вештаке, у чијој је искључивој надлежности вештачење здравственог стања осигураника, ради остваривања права из инвалидског осигурања. Ниједна друга инстанца нити институција не може обавити вештачење здравственог стања осигураника ради остваривања права из инвалидског осигурања, јер ниједна друга инстанца нити институција нема за то законска овлашћења. Уколико такво вештачење буде ипак обављено изван Фонда ПИОЗ, без обзира на стручни ауторитет лекара који је такво вештачење обавио, оно неће обавезивати никога, посебно не вештаке инвалидског осигурања, нити ће произвести правно дејство, јер (узмимо просту аналогију) нико не може распоређивати новац у туђој кући.

Лекар вештак инвалидског осигурања је професионалац и стално је запослен у Дирекцији Фонда ПИОЗ. Његов искључиви задатак је вештачење здравственог стања осигураника Фонда ради остваривања права из инвалидског осигурања у прецизно дефинисаном двостепеном поступку вештачења.

Поступак вештачења радне способности у првом степену покреће се захтевом који осигураник подноси администрацији Фонда по предвиђеној процедури: осигураник са својом медицинском документацијом одлази у надлежни диспанзер медицине рада Дома здравља, где му надлежни лекар даје извештај о здравственом стању на обрасцу број 1. Потом се тај извештај заједно са целокупном медицинском документацијом о лечењу проследи надлежној комисији Фонда здравственог осигурања, која ће утврдити да даље лечење не може битно побољшати здравствено стање осигураника, да су постојећа болесна стања оставила трајне последице, те да је потребно оценити радну способност. Тек тада, на основу сагласности те комисије, подноси се захтев за оцену радне способности Фонду ПИОЗ (о овоме смо већ писали код права из здравственог осигурања). У Фонду ПИОЗ захтев бива примљен, прослеђен одговарајућој правној служби која, по службеној дужности, тражи медицинско вештачење и прослеђује предмет лекару вештаку првостепеног органа вештачења. Вештак ће извршити увид у целокупну медицинску документацију у предмету, непосредан преглед осигураника, а потом дати свој налаз, оцену и мишљење на одговарајућем обрасцу. То мишљење прегледава вештак претходне контроле налаза, те ако контрола да сагласност, првостепени орган ће на основу тог мишљења донети решење.

Уколико осигураник није задовољан оценом свог здравственог стања, те степеном остварених права, он ће у остављеном року уложити жалбу и тако покренути другостепени поступак вештачења, у коме ће се поново утврдити здравствено стање осигураника, те медицинске чињенице значајне за остваривање тражених права. За разлику од вештака у првостепеном поступку, вештак другостепеног органа вештачења није у обавези да изврши непосредан преглед осигураника, јер има пред собом налаз при прегледу вештака ПОВ (првостепени орган вештачења). Вештак ДОВ (другостепени орган вештачења) донеће своје мишљење најчешће на основу медицинске документације у списима, а када оцени да за то постоји потреба, може извршити и непосредни преглед осигураника. Ово истичемо јер је то често предмет жалбе осигураника.

Вештак ДОВ даће свој налаз, оцену и мишљење на одговарајућем обрасцу који је прописан Законом. На основу тог мишљења донеће се решење по прибављању сагласности претходне контроле налаза у другостепеном поступку у две могуће варијанте. Уколико се вештак ДОВ у потпуности сложи са мишљењем вештака ПОВ, надлежна правна служба донеће другостепено решење. Уколико осигураник није задовољан степеном остварених права, на овакво решење он нема право жалбе већ може уложити тужбу надлежном окружном суду. Уколико се вештак ДОВ не сложи са мишљењем вештака ПОВ, пут је нешто другачији. Надлежна правна служба ДОВ доноси решење (другостепено) којим се поништава првостепено решење и предмет враћа првостепеном органу вештачења ради доношења новог првостепеног решења. На овакво ново првостепено решење поново је дозвољена жалба која се сматра жалбом у извршењу

решења и та жалба поново покреће другостепени поступак вештачења.

То би био уобичајени пут кретања једног предмета по захтеву осигураника за оцену радне способности. Готово идентичан је пут кретања предмета по захтеву странке за оцену способности за рад члана породице покојног осигураника ради остваривања права на породичну пензију. Поступак за оцену телесног оштећења, као и потребе за туђом негом и помоћи је нешто једноставнији. Захтев се директно предаје надлежној филијали Фонда ПИОЗ, није потребно мишљење надлежног лекара медицине рада Дома здравља, нити сагласност Комисије здравственог осигурања. Осим овога, пут кретања предмета је исти као код вештачења по захтевима за оцену радне способности.

Телесно оштећење се вештачи према прецизно утврђеној листи телесних оштећења, а осигураник има право на новчану накнаду уколико је телесно оштећење последица повреде на раду или професионалне болести. Вештачи инвалидског осигурања дужни су да цене и телесно оштећење настало на основу других болести и повреда јер постоје права из ПИОЗ везана за телесно оштећење, као што је, на пример, право на радни стаж с увећаним трајањем у висини од 70% и више код осигураника код којих је утврђено телесно оштећење за време током којег су са таквим телесним оштећењем радили. На утврђено телесно оштећење могу се „наслањати” и друга права изван пензијског и инвалидског осигурања која су регулисана другим прописима (на пример, олакшице при додели стана, ослобађање пореза при куповини ортопедских помагала, право на увоз аутомобила прилагођених за инвалиде и слично).

Потреба за туђом негом и помоћи постоји када осигураник постане потпуно беспомоћан. Таквим се, по важећим прописима, сматрају: потпуно слепа лица према критеријумима Светске здравствене организације, лица са тешком примарном интелектуалном инсуфицијенцијом (IQ испод 35), лица са тешком деменцијом и тешком терминалном разградњом личности, потпуно непокретна лица која нису у стању да се крећу самостално ни у оквирима стана, ни уз употребу ортопедских помагала. Ранији прописи предвиђали су потребу за туђом негом и помоћи друге групе за делимично беспомоћна лица, као и потребу за туђом негом и помоћи у виду појачане бриге и надзора за децу ометену у психофизичком развоју, али су ова права укинута и остају код оних код којих су већ утврђена према ранијим прописима.

Вештачење радне способности се обавља према савременим сазнањима медицинске науке, као и према утврђеним критеријумима за оцену радне способности у обимној постојећој медицинској литератури. Ти критеријуми се стално дограђују и усаглашавају са новим сазнањима медицине, а Фонд ПИОЗ редовно организује семинаре за своје лекаре вештаке за иновацију знања и критеријума.

Лекар вештак инвалидског осигурања је професионални вештак, он је потпуно самосталан у свом раду (раније инвалидске комисије лекара више не постоје), нико му не може наредити да некога огласи или не огласи неспособним за рад. Он има свој фак-

симил и округли печат које нико други не може да користи, такође има и свој меморандум, што значи да лекар вештак представља институцију у институцији. Он је дужан да се стриктно држи правила поступка у вештачењу, као и прописане форме у којој треба да да свој налаз, оцену и мишљење. Такође је дужан да се придржава утврђених медицинских критеријума у свом раду, те да стриктно штити како форму, тако и суштину свога рада. Повреда форме повлачи дисциплинску одговорност, а повреда суштине вештачења и кривичну. Вештак је дужан да одбије вештачење уколико нису испуњени сви услови да се оно обави у складу с медицинском науком и Законом или ако се давањем налаза вештака ремети двостепеност поступка вештачења. Такође је дужан да, с обзиром на то да има врло велика овлашћења, стриктно пази да та овлашћења макар и нехотично не злоупотреби или дозволи да их злоупотреби неко треће лице.

Имајући у виду велики друштвени и цивилизацијски значај обавезног инвалидског осигурања, чија је главна сврха у томе да се из процеса рада издвоје тешко оболели чланови заједнице, а инвалидском пензијом обезбеде средства за њихов даљи живот, лекар вештак одлучује у којој то тачки оштећења здравља осигураника настаје потпуни губитак радне способности. Одређивање те тачке је веома одговоран посао и у њој се среће чудан дуализам овог посла: да би био одговоран заједници за свој рад, лекар вештак мора да буде потпуно самосталан у раду, тј. да одговара само својој савести. Када је та тачка утврђена, лекар вештак је одговоран свакоме ко његову одговорност затражи.

Овде дотичемо филозофску мисао да је слободан онај ко прихвата пуну одговорност за своје поступке. Знајући колики напор људи често улажу да би побегли од овакве слободе (читај: одговорности), јасно је да су за обављање посла лекара вештака инвалидског осигурања неопходни лична, емотивна и професионална зрелост и интегритет, као и за све одговорне послове у медицинској струци. Уколико је вештак изложен било каквом притиску, често веома суптилно, а понекад и зачуђујуће директно, мора бити способан да се том притиску одупре и не дозволи да он утиче на његово мишљење. Ако неке дате незаслужену инвалидску пензију, ви сте му дали огромну привилегију. Материјално, то је исто као да сте му поклонили стан који ће издавањем доносити доживотну ренту. То је поклон какав нећете добити ни од најрођенијих, нити од оних који вас највише воле. Морално, то значи да сте узели из касе намењене тешко болеснима и дали неке ко није тешко болестан, а при том га још и ослободили обавезе да својим радом доприноси друштву и зарађује свој хлеб. Стога није чудно што се у захтевима за оцену радне способности понекад крије и не баш часна, свесна или несвесна рентна мотивација подносилаца захтева. Оваква мотивација биће чврсто усмерена на остваривање привилегије и неће при том бирати средства за остварење свог циља – ренте. Притисци подносилаца оваких захтева почињу још у току лечења и усмерени су на лекаре здравствене заштите ради добијања медицинске документације и поштеде од рада. Касније се настављају и на лекаре вештаке инвалид-

ског осигурања. Ови притисци су различити, у зависности од структуре личности онога ко их врши: агресивни психопата упутиће директну претњу, неки пут та претња ће бити мање директна по типу „биће свашта”. Хистерични или депресивни неуротичари претиће самоубиством, а незреле личности претиће притужбом код претпостављених („тужићу те тати”). Ови исти често ће бити крајње субмисивни, улагиваће се вештаку, повлађиваће максимално нарцизму вештака, представљајући га као „богом даног”, који одлучује о њиховој судбини, животу и смрти. Они са параноидним цртама одбијаће да разговарају са вештаком под изговором да је сигурно корумпиран („све су то лопови”). Нећемо помињати детаљније лагање, прећуткивање битних података и слично. Својеврстан притисак на вештака представља и истицање у први план сиротиње и беде у покушају изазивања сажаљења, јер предмет вештачења није финансијско стање осигураника већ здравствено. Понекад, по медицинској документацији коју имамо испред себе, видимо да је лекар здравствене заштите „попустио” под притиском, идући линијом мањег отпора, и издао медицински документ који није довољно утемељен на здравственом стању осигураника. Понекад и вештак инвалидског осигурања подлегне притиску и изда налаз, оцену и мишљење које је недовољно утемељено на здравственом стању осигураника. Фонд ПИОЗ заштитио се од оваквих ситуација институцијом претходне контроле налаза у оба поступка, и у првостепеном и у другостепеном поступку вештачења. Вештак претходне контроле налаза провериће да ли је мишљење његовог колеге довољно утемељено на здравственом стању осигураника, па ако утврди да није, ставиће примедбу на налаз вештака по којој је овај дужан да поступи и отклони недостатке свог НОМ. Без сагласности претходне контроле налаза, налаз лекара вештака не производи правно дејство и на основу таквог налаза не може се донети решење. Претходна контрола налаза интервенише и у ситуацијама када је притисак на вештака произвео негативан контратрансфер, те је вештак био превише строг и није узео у обзир сва реално утврђена оштећења здравља осигураника.

Ово би у кратким цртама биле специфичности медицинског вештачења за потребе инвалидског осигурања, мада је, наравно, суштина вештачења иста као и код сваког другог медицинског вештачења: утврђивање трајног оштећења здравља ради остваривања права.

У овом тексту нисмо желеле да говоримо о критеријума према којима се вештачење врши. Говорити о критеријумима је превише обиман посао и вишеструко превазилази намену овог текста. Практично, цела медицина представља критеријуме за вештачење. Свака грана медицине има своје критеријуме за утврђивање медицинских чињеница које могу имати значај у остваривању права, а врсту и степен тих права одређују важећи закони и други прописи. Током времена усавршавају се критеријуми и закони, критеријуми се прилагођавају законима и обрнуто. Оно што увек стоји као основни постулат у вештачењу јесте да тешко болестан човек не сме бити оштећен у остваривању својих права. Ниједном лекару не треба додатно

објашњавати шта је то тешка болест и шта је то тежак функционални испад. То је нешто што сваки лекар већ одавно зна. Сваки лекар такође зна да у вештачењу не постоји радна дијагноза, већ фигурира само коначна дијагноза, доказана према постулатима савремене медицинске науке. Када у налазу вештака, у делу дијагнозе, видите ОБС, то значи само једно: вештак мора дати оцену да лечење (и испитивање) није завршено, јер коначна дијагноза није утврђена, па самим тим није сигурно ни да је спроведено лечење било адекватно. Ниједног лекара не треба подсећати на то да коначна дијагноза мора бити потврђена објективним дијагностичким поступцима бар онолико колико је неопходно за дијагностички минимум. Навешћемо само један пример: деменција је тешко оштећење психичког здравља код особе. Ако у налазу лекара пише дијагноза деменције, поред те дијагнозе мора писати и каузална одредница те деменције. На пример, сенилна деменција код особе од 95 година је логична и неће захтевати никакве даље доказе. Али, посттравматска деменција код особе старе 45 година захтеваће много додатних доказа. Мора постојати налаз психолога из којег ће се јасно видети степен детериорације психичких функција изражен кроз коефицијент детериорације, коригован у односу на онај који је очекиван за старосну доб осигураника, а мора постојати и неуропсихолошко тестирање које ће показати да постоје и неуропсихолошки испади типични за повређени део мозга. Уз ову дијагнозу морају постојати чврсти докази, тј. медицинска документација, о претрпљеној повреди мозга (фокусној или дифузној) која је била такве врсте и степена да је могла оставити трајно оштећење ткива мозга. Такође, мора постојати и детаљан неуролошки налаз с испадима који ће, по утврђивању локализације, потврдити анатомска оштећења можданог ткива. Пожељно је да постоји и налаз СТ ендокранијума који визуелизује ово оштећење, као и ЕЕГ налаз који ће показати електрофизиолошко стање повређеног региона. Без свега овога дијагноза посттравматске деменције „виси у ваздуху” и вештак не мора и не сме да је прихвати као такву. Како његов посао није да врши испитивање и лечење осигураника, он ће или сматрати да испитивање и лечење није завршено, или да је дијагноза дата произвољно, те да није утемељена на здравственом стању осигураника.

Вештаку инвалидског осигурања не треба никаква документација „за излазак на ИК”, какву често виђамо у списима предмета наших осигураника. Вештаку је потребна само изворна медицинска документација о озбиљном испитивању и лечењу тешких болесних стања са доказаном коначном дијагнозом и резултатима лечења. Не требају му никакви „предлози за прву категорију инвалидности”, јер прва категорија инвалидности више није предвиђена Законом о пензијском и инвалидском осигурању. Такве предлоге нико не тражи, они представљају својеврстан притисак на вештаке, тј. *vitium artis*, јер са таквим предлогом лекар здравственог осигурања излази из оквира својих надлежности. Таквим предлогом лекар вештак је унапред стављен у ситуацију да буде „негативац који ускраћује”, за разлику од „доброг доктора који даје све што му се тражи”.

МЕДИЦИНСКО ВЕШТАЧЕЊЕ ЗА ПОТРЕБЕ СУДА

Починилац кривичног дела угрозио је нека права друге особе због чега се и његова права сужавају и може бити подвргнут обавезном испитивању и лечењу у специјализованој затвореној медицинској установи. Та установа ће о резултатима тог посматрања, испитивања или лечења обавестити суд који је наложио смештање у специјализовану установу. Жртва кривичног дела, уколико се то дело гони од стране суда, по службеној дужности има право на бесплатно испитивање и евалуацију последица кривичног дела по своје здравствено стање како би се починилац кривичног дела казнио. На пример, жртва силовања има право да се медицинским процедурама о трошку заједнице утврде све чињенице које ће помоћи да се починилац силовања осуди за своје недело. Жртва убиства биће детаљно испитана и медицински прегледана ради утврђивања што више чињеница које би могле помоћи идентификацији починиоца убиства. Починилац кривичног дела, међутим, има право да му се о трошку заједнице утврди урачунљивост у моменту извршења кривичног дела, тј. да ли је *tempore criminis* био способан да контролише своје поступке и схвати њихов значај. Тако смо прешли на терен медицинског вештачења за потребе суда у кривичном поступку.

У кривичном поступку ће, према одлуци суда, медицинско вештачење дати надлежна судскомедицинска установа или лекар појединац, судски вештак, којег именује суд. У поступку вештачења утврдиће се различите медицинске чињенице које имају правни значај. Вештачиће се, на пример, тежина задобијених телесних повреда, време смрти, тачан узрок смрти, оштећење здравља услед тровања, алкохолисаност, дејство опојних дрога и слично. У кривичном поступку који се води по приватној тужби тужилац ће сносити трошкове медицинског вештачења, а уколико се утврди да је тужба основана, имаће право на обештећење.

Обештећења, тј. одштетни захтеви, решавају се по приватној тужби у парничном поступку. Ово подразумева трошкове лечења, трошкове набавке ортопедских помагала, као и накнаду нематеријалне штете настале услед претрпљеног бола, претрпљеног страха, трајне душевне патње услед инвалидности, наружења и нарушавања угледа и части. У парницама које се воде ради обештећења суд ће ангажовати лекаре вештаке који ће на основу медицинских чињеница утврдити у којој мери је оштећени трпео бол, страх или има трајне душевне патње. Према процени суда, ангажоваће се комисија лекара вештака или судско-медицински одбор уколико је то потребно.

За потребе суда повремено се вештачи и тзв. пословна способност, тј. способност грађанина да схвати значај правних радњи које је предузео или намерава да предузме, те способност грађанина да се стара о својим интересима. У принципу, сваки грађанин је пословно способан док се не докаже да није. Вештачење пословне способности обавља комисија од два лекара вештака.

Предмет вештачења може бити и способност тесатора (грађанина који пише тестамент) да слободно изрази своју вољу. И овде важи правило да се тесаторска способност подразумева, а неспособност се мора доказивати. И овде вештачење обавља комисија коју чине два лекара вештака.

Поново истичемо да је лекар који је леčio оштећеног искључен из медицинског вештачења за потребе суда. Када се вештачење обави, а нека од страна у спору није њиме задовољна, истаћи ће примедбу да је вештачење несавесно, нестручно, пристрасно. Приговор несавесности отпада ако вештачење садржи све потребне елементе, о приговору стручности могу се изјашњавати само подједнако или више стручни, а приговор пристрасности биће апсолутно одбијен ако лекар вештак и онај чије се здравствено стање вештачи нису ни у каквом сродству, пријатељству или непријатељству и немају никакав заједнички нити супротан интерес. Према важећим прописима, судскомедицинске вештаке именује Министарство правосуђа на предлог Окружног суда.

ПРЕДУСЛОВИ ЗА ВАЛИДНО ВЕШТАЧЕЊЕ

1. Независност вештака: нико не сме наметати вештаку своје мишљење, вештак није дужан да се приклони било чијем мишљењу. Вештак не сме да подлеже никаквом ланцу командовања, а притисак на вештака је кривично дело. Он не сме бити ничим уцењен нити застрашен.

2. Савесност вештака: мишљење вештака мора бити донето на основу темељног испитивања расположиве медицинске документације са налазом при детаљном непосредном прегледу (уколико је непосредни преглед могућ и неопходан) или без њега. Налаз вештака мора формално да садржи све предвиђене елементе на основу којих је мишљење донето и мора садржати логично објашњење тог мишљења.

3. Стручност вештака: вештак мора да поседује доказе о својој стручности, тј. диплому Медицинског факултета, како о основним студијама, тако и о положеном специјалистичком испиту, а такође и одређено искуство у стручном раду. Такође, мора имати и знања о правном значају медицинских чињеница.

4. Непристрасност вештака: онај ко тражи мишљење вештака тражи конкретно мишљење баш тог одређеног вештака појединца. Мишљење тог вештака биће непристрасно ако с особом чије се здравствено стање вештачи није у сродству, није у пријатељству нити непријатељству, нема никакав заједнички интерес и нема никакав супротан интерес. Ако су ови услови испуњени, сам вештак мора бити свестан да је његово мишљење ипак субјективно (самим тим што је само његово), али мора преузети пуну одговорност за настојање да га учини што објективнијим. За њега никако неће представљати увреду ако се затражи мишљење још неког вештака.

5. Одговорност вештака: постоји ако је вештак био несавестан, нестручан, пристрасан и ако је своје мишљење дао по наговору, наређењу или под претњом, или је давањем тог мишљења стекао противправну

имовинску корист. Одговорност постоји и ако вештак прекорачи своја овлашћења давши мишљење недовољно утемељено на здравственом стању испитаника. Он је дужан да одбије вештачење ако постоји могућност да вештачење буде невалидно.

ЗАКОНСКА РЕГУЛАТИВА О МЕДИЦИНСКОМ ВЕШТАЧЕЊУ

Медицинско вештачење, као једна, могло би се рећи, интердисциплинска делатност, спона између медицине и права, а с ефектима који задиру и у сфере финансија и економије, регулисано је са више закона:

- Медицинско вештачење ради остваривања права из области здравствене заштите и здравственог осигурања регулисано је Законом о здравственој заштити и припада ресору Министарства здравља. Лекаре вештаке одређују установе здравствене заштите и Фонд здравствене заштите.
- Медицинско вештачење за потребе суда регулисано је Законом о кривичном поступку и Законом о парничном поступку, припада ресору Министарства правде. Лекари вештачи регистровани су на списку сталних судских вештака који је регистрован код надлежног окружног суда. На тај списак лекари вештачи долазе после конкурса Министарства правде.
- Медицинско вештачење за потребе пензијског и инвалидског осигурања регулисано је Законом о пензијском и инвалидском осигурању, као и Правилником Фонда пензијског и инвалидског осигурања (има више оваквих фондова), припада ресору Министарства за рад, запошљавање и социјалну политику.
- Медицинско вештачење за потребе осигуравајућих друштава регулисано је правилницима одговарајућих друштава и припада ресору Министарства финансија.
- Закон о саобраћају такође има неке одредбе које се односе на вештачење здравственог стања у вези са способношћу управљања моторним возилом, локомотивом или летелицом.

ЗАКЉУЧАК

Овај текст о медицинском вештачењу написан је да би се на једном месту у кратким цртама нашли чињенице и законска регулатива, постулати и дилеме у раду вештака медицинске струке. Лекари веома добро знају шта значи одговорност у раду. У њиховим рукама су људски живот и веома моћна средства која на тај живот могу утицати. Они су навикли да с великим опрезом у раду користе та средства ради излечења болесника. Навикли су да веома пажљиво користе опасне лекове, опасне инструменте и апарате за добробит болесника. Међутим, неопходно је да с истим опрезом и пажњом користе речи у својим налазима како се не би десило да, подржавајући нереалне аспирације својих болесника, буду злоупотребљени и њихово знање и њихова личност, као и углед ме-

дицинске професије. Јасно је да је хумано и професионално у раду здравственог радника и лекара да се учини све што је потребно да би се спасао нечији живот, побољшало нечије здравље, омогућило да нечије дете здраво дође на свет. Због тога здравствени радник може себи дозволити и да се помало умеша у живот свог болесника, утичући, на пример, на то да се овај одрекне својих штетних навика. Лекар може дозволити себи и да сазна неке тајне свог болесника, али свакако треба да избегне да чувањем тих тајни постане саучесник у некој нечасној делатности. Жеља да се помогне болеснику да буде здравији никако не сме да прерасте у жељу да му се помогне у свему, поготово не у покушају остваривања интереса. За интересе болесника није задужен његов лекар, већ адвокат, брокер, пријатељ, рођак и сл.

Искуство је показало да је неопходно оштро разграничење лечења од медицинског вештачења како би се сузбиле нереалне аспирације на остваривање права, сачувао и реалан приватан и реалан друштвени интерес, а лекари и медицинска наука заштитили од злоупотребе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон o penzijskom i invalidskom osiguranju. Službeni glasnik Republike Srbije br. 34/2003.
2. Закон o zdravstvenom osiguranju. Službeni glasnik Republike Srbije br. 18/92, 26/93, 53/93, 67/93, 48/94, 25/96, 46/98, 54/99, 29/2001, 18/2002, 80/2002 i 84/2004.
3. Закон o upravnom postupku. Službeni list SRJ br. 33/97 i Službeni list SFRJ br. 4/77, 36/77, 6/80, 36/80, 43/82, 69/82, 72/82, 58/84, 74/87 i 57/89.
4. Законik o krivičnom postupku. Službeni list SRJ br. 70/2001, 68/2002 i Službeni glasnik RS br. 58/2004.
5. Законik o parničnom postupku. Službeni list SRJ br. 20/90, 27/90, 35/91, Službeni list SRJ br. 27/92, 16/93, 31/93, 41/93, 50/93, 24/94, 12/98, 15/98, 3/2002 i Službeni glasnik RS br. 125/04.
6. Kecmanović D, et al. Psihijatrija. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1986.
7. Milovanović M. Sudska medicina. Beograd – Zagreb: Medicinska knjiga; 1970.
8. Kapamadžija B. Forenzička psihijatrija. Novi Sad: Dnevnik; 1989.
9. Pravilnik o obrazovanju i načinu rada organa veštačenja Fonda PIOZ. Službeni glasnik Republike Srbije br. 46/2003.
10. Grupa autora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Radna sposobnost i invalidnost. Čakovec – Zagreb; 1987.
11. Zbornik radova sa prvog savetovanja lekara veštaka Fonda PIOZ; 2001; Zlatar.
12. Zbornik rada sa drugog savetovanja lekara veštaka Fonda PIOZ; 2004; Zlatibor [in press].
13. Grupa autora. Sudskomedicinsko veštačenje neimovinske štete u Medicini rada. Zbornik radova sa trećeg seminara; 2003; Beograd.

PROVIDING EXPERT MEDICAL TESTIMONY

Aleksandra BAJIĆ-MILOSAVLJEVIĆ, Sonja OROZOVIĆ
Pension Fund, Belgrade

ABSTRACT

This paper represents an effort at making expert medical testimony, one field of the medical profession, more accessible to our junior medical colleagues. As there is no department for expert medical testimony at the Belgrade School of Medicine, neither textbooks on providing expert medical testimony, experiences and knowledge are not unified and have to be collected together from many sources. The work of the medical expert is not aimed at improving the health of a patient, but on the realisation of a patient's rights, which very often depend on the patient's health. The medical expert confirms medical facts, which may be of legal significance, and, consequently represents a link between medicine and the law. The effects of that link also impinge into the financial sphere. Expert medical testimony is, therefore, an interdisciplinary activity and the medical expert must also have knowledge outside of medical science, in other words, knowledge of the potential legal sig-

nificance of medical facts. The authors of this paper are professional medical experts and wanted to make precisely that knowledge, which falls outside of medicine but is essential in medical testimony, more accessible to their junior colleagues. This is knowledge of the rights on which their patients can rely from insurance companies (based on health or invalid insurance) or in court. Such knowledge can also help their patients with legal regulations, ethical principles, and establishing their legal rights.

Key words: medicine; expert testimony; expertise; insurance

Aleksandra BAJIĆ-MILOSAVLJEVIĆ
Republički fond za penzijsko i invalidsko osiguranje
zaposlenih
Dr Aleksandra Kostića 9, 11000 Beograd
Tel.: 011 206 1080

ПРИМ. ДР ПРЕДРАГ Ј. КЛИСИЋ (1921–1995)

Четвртог децембра 1995. године навршило се десет година од смрти прим. др Предрага Клисића, познатог ортопедског хирурга светског ранга. Прим. др Предраг Клисић припадао је првој групи ортопедских хирурга који су се школовали у београдској ортопедској школи и полагали специјалистички испит из ортопедије (шести по реду 1950. године). Одрастао је у лекарској породици уз оца Јована Клисића, уролога (школованог у Одеси и Паризу), и мајку Славку Михајловић-Клисић, гинеколога (школованог у Женеви). Родитељи др Клисића имали су приватни санаторијум „Свети Ђорђе” тридесетих година, а мајка је била један од оснивача Енглеске болнице (касније Железничке болнице) и оснивач Женске странке између два рата. Нешто од особина старинских лекара наследио је и др Клисић, а то је посвећеност и преданост свом позиву и својим малим болесницима. Др Предраг Клисић био је редак спој лекара практичара и лекара теоретичара. Осим медицинског знања, поседовао је и огромно опште образовање. Био је један од ретких ортопеда из целе бивше Југославије који је био признат у целом свету, држао предавања на више америчких универзитета и чија је хируршка техника лечења урођеног ишчашења кука објављена у Кембеловој „Оперативној ортопедији”.

Његов лик ће код оних који су имали ту част и привилегију да га лично знају остати вечно у сећању као узор постојања млађим колегама и својеврстан споменик једног времена које се не може поновити. Свима нама то је узор лекара коме треба тежити. Високих моралних квалитета, критичан и према другима и према себи, умро је на ногама док је чекао аутобус којим је требало да оде у болницу, да ради, иако је већ био у пензији.

Прим. др Клисић био је и политички веома критичан, покушавајући деведесетих година 20. века да врати старе грађанске вредности и углед и статус лекарске професије. Писао је и критичка писма правосвештенству, указујући на потребу повратка народу тиме што би се богослужења вршила на српском, а не на старословенском језику, сматрајући да би се ти-



ме и утицај Цркве проширио на младе. Указивао је и на хигијенске пропусте употребе исте чаше при причестима. Др Клисић је био национално освешћен и волео је свој народ у најпозитивнијем смислу те речи.

Иза себе је оставио наследнике, своје млађе колеге, који су продужили школу хирургије кичменог стуба и дејчег кука коју је др Клисић увео. У свету је данас признат израз „развојни поремећај кука” (*congenital hip disease*) уместо израза „урођено ишчашење кука” (*congenital dislocation of the hip*). Бавио се и превентивом, пропагирајући широко преповијање, очему сведоче и филмови и међународни пројекти. Запажене су и његове

студије о Лег-Калве-Пертесовој (*Legg-Calve-Perthes*) болести. Др Вилијем Крејг (*William Craig*), шеф Службе за ортопедију кука у Лос Анђелесу, поводом тога је забележио: „Др Клисић и остали доктори из мале земље као што је Југославија учинили су више у промоцији разумног, ефективног начина лечења Лег-Калвеовог синдрома него доктори из било које друге земље на свету.”

Др Клисић је био члан Америчке ортопедске асоцијације, Јапанске ортопедске асоцијације и Друштва за изучавање сколиозе (*Scoliosis Research Society*). Био је почасни члан Педијатријског ортопедског удружења северне Америке и Европског педијатријског ортопедског удружења (*EPOS*) посмртно. У стручном раду објавио је, поред бројних чланака, и књигу „Развојни поремећај кука у новорођенчета и одојчета” 1991. године.

Високообразовани лекар, прави интелектуалац, др Предраг Клисић је остао узор за сваког младог лекара и ортопеда, али је питање да ли је у данашњем времену уопште могуће постићи живот и успех др Предрага Клисића ван земље, чије име и дело остају као светао спомен на лекара и научника коме су његово доба и његова средина остали дужни, што је, како време одмиче, све јасније.

Др Александар ЛЕШИЋ

* Рукопис је достављен Уредништву 7. 9. 2005. године.

ИЗВЕШТАЈ О РАДУ АКАДЕМИЈЕ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ЗА 2005. ГОДИНУ

Протеклу 2005. годину одликовале су бројне активности Академије и почетак припрема за обележавање тридесетогодишњице рада Академије (1976-2006).

Седнице Председништва и Научног већа Академије

У току 2005. године одржане су четири седница Председништва и Научног већа Академије којима су претходиле седнице Секретаријата Академије. На седницама су разматрани предлози кандидата за годишње награде Српског лекарског друштва, процењивана је реализација плана рада Академије за 2005. годину, покренута иницијатива за предлагање нових чланова Академије и припремљен план рада за 2005. годину. Председништво је покренуло иницијативу да се уради монографија о тридесетогодишњем раду Академије и упутило молбу проф. Кости Костићу да буде аутор овог дела.

На седници Председништва и Научног већа одржаној 2. фебруара 2005. године председник Академије проф. др Драгослав Стевовић је замолио да га, због породичних обавеза, Председништво разреши дужности председника. Председништво је захвалило професору Стевовићу на дотадашњем руковођењу Академијом, као и на његовом подстицању и афирмацији рада Академије. На истој седници је за председника Академије предложен и једногласно изабран проф. др Радмио Јовановић.

На седници Председништва и Научног већа од 17. маја 2005. договорене су појединости о организацији годишње скупштине Академије и план активности за обележавање 30 година од оснивања Академије. Одлучено је да се припреми нови суплемент – биографије чланова са биографијама новоизабраних чланова и оних чије биографије нису објављене у претходне две књиге. Такође су разматрана и решавана друга текућа питања рада Академије.

Награде Српског лекарског друштва за 2005. годину

Истакнутим члановима Академије додељене су најзначајније награде Српског лекарског друштва: награда Велики печат додељена је проф. др Константину Бранковану, награда за животно дело додељена је проф. др Петру Драчи, награде за научноистраживачки рад додељене су проф. др Слободану Голубовићу и проф. др Миодрагу Чолићу, дописном члану САНУ.

Научни скупови

Протекла је још једна година богата бројним научним скуповима који представљају најзначајнији вид рада Академије. Списак скупова који следи говори о актуелности и значају тема којима су били посвећени тематски скупови и предавања редовних и новоизабраних чланова (Табела 1).

Сви научни скупови су били веома добро организовани и већина је окупила велики број слушаалаца. Два научна скупа пратиле су публикације са текстовима одржаних предавања у издању Академије медицинских наука СЛД. То су публикације: „Новине у дијагностици и терапији карцинома дојке“, коју су уредиле Вера Шобић, Љиљана Вучковић-Декић и Зора Нешковић-Константиновић, и публикација „Гојазност – колико смо близу етиопатогенетског и терапијског решења“, коју је урадила Татјана Ивковић-Лазар. Публикације су обогатиле и научне скупове за које су припремљене и Академију.

Предавања редовних чланова Академије

Академија медицинских наука организовала је два научна скупа на којима су предавања одржали редовни чланови Академије. Дана 22. марта 2005. године Сретен Била и Иван Тулић су одржали предавање „Индукција овулације у поступку вантелесног оплођења – методе лечења инфертилитета с освртом на новине у асистираној репродукцији“, а 9. маја 2005. Слободан Радмановић је одржао предавање „Гојазност деце и адолесцената“.

Приступна предавања почасних и новоизабраних ванредних чланова Академије

Прим. др Драгољуб Иванковић, почасни члан Академије, одржао је на Годишњој скупштини Академије медицинских наука СЛД 25. маја 2005. године приступно предавање „Породична медицина“. Проф. др Константин Викторович Судаков из Москве одржао је 10. новембра 2005. године приступно предавање под називом *Motivation and reinforcement: system neurophysiological mechanisms* на Првом конгресу физиолошких наука Србије и Црне Горе с међународним учешћем.

Приступна предавања новоизабраних ванредних чланова Академије приказана су у табели 2. Сви новоизабрани ванредни чланови Академије су позвани да доставе рукописе својих приступних предавања како би се објавили у суплементској свесци часо-

ТАБЕЛА 1. Тематски научни скупови

Датум	Тема	Организатор	Број предавања
15. 4. 2005.	Колорни вид – савремени аспекти	Добросав Цветковић Слободан Савић	8
18. 4. 2005	Еколошке и морбидитетне карактеристике Београда	Србобран Ђорђевић Слободан Тошовић Мирослав Танасковић	6
16. 5. 2005.	Значај биолошких карактеристика матичне и леукемијске ћелије	Душан Пејин Павле Миленковић	6
26. 5. 2005.	Фармацеутска медицина	Милан Стануловић	7
6. 6. 2005.	Еректилна дисфункција	Предраг Ђорђевић	3
10. 6. 2005.	Новине у дијагностици и терапији карцинома дојке	Вера Шобић Љиљана Вучковић-Декић	9
24. 6. 2005.	Савремена достигнућа у терапији оралних карцинома – молекуларна основа	Војислав Лековић	7
30. 9. 2005.	<i>Genomics, proteomics in experimental and clinical oncology</i>	Зоран Ковачевић Владимир Балтић Сабине Терзић	13
14. 10. 2005.	Школска средина и здравље деце	Мирослава Кристофоровић-Илић Невенка Рончевић	11
22. 10. 2005.	Педесет година адхезије у стоматологији	Зоран Вулићевић Драган Белоица	10
25. 10. 2005.	Тромбоза у кардиологији и хирургији – узроци, превенција и лечење	Владимир Кањух Радоје Чоловић Милица Чоловић	17
10. 11. 2005.	Гојазност – колико смо близу етиопатогенетског и терапијског решења?	Татјана Ивковић-Лазар	5
30. 11. 2005.	Генска терапија	Миодраг Чолић	5
7. 12. 2005.	Ређе дијагностиковане компликације шећерне болести	Теодор Ковач	5
23. 12. 2005.	Ретиноиди у дерматологији	Сава Константиновић Ђорђеје Карадаглић	8

ТАБЕЛА 2. Приступна предавања новоизабраних ванредних чланова Академије

Датум	Тема предавања	Предавач
17. 1. 2005.	Фактори ризика за рак простате	Христина Влајинац
17. 1. 2005.	Недоумице и противречности у лечењу карцинома простате	Милан Ђокић
7. 2. 2005.	Мијелодисплазни синдром код деце	Гордана Буњевачки
7. 2. 2005.	Улога генског полиморфизма у настанку тромбозе	Иво Елезовић
7. 3. 2005.	Цитохистолошке и имунохистохемијске карактеристике артеријских крвних судова у обољењима	Весна Лачковић
7. 3. 2005.	Нове технологије у третману инфертилитета – мит или реалност	Небојша Радуновић
7. 3. 2005.	Очување паратиреоидних жлезда на венско-артеријској петељи током тоталне тиреоидектомије због тиреоидног карцинома – хируршка техника	Радан Џодић
4. 4. 2005.	Индивидуализација терапије акутне нелимфобластне леукемије	Стеван Поповић
4. 4. 2005.	Здравље адолесцената	Невенка Рончевић

писа „Српски архив за целокупно лекарство”. Већина се одазвала позиву и овај суплемент је сада у припреми.

Научни скупови огранака Академије

Академија медицинских наука СЛД – огранак за Војводину и Српска академија наука и уметности – огранак у Новом Саду организовали су 14. априла 2005. научни скуп „Малигна обољења код деце”. Организатори скупа су били професори Ервин Гебауер и Гордана Буњевачки. Војвођански огранак Академије медицинских наука СЛД, Друштво лекара Војводине Српског лекарског друштва и Подружница Врбас организовали су у Врбасу 24. фебруара 2005.

стручни састанак на ком су предавачи били чланови Академије. Војвођански огранак Академије медицинских наука СЛД и Институт за кардиоваскуларне болести у Сремској Каменици организовали су 22. марта 2005. научни скуп на ком је проф. др Јако Туомилехто (*Jaakko Tuomilehto*) из Хелсинкија одржао предавање „Епидемиологија макроваскуларних болести и хипертензија код дијабетес мелитуса”. Друштво лекара Војводине Српског лекарског друштва, Подружница Панчево и војвођански огранак Академије медицинских наука СЛД организовали су 27. октобра 2005. стручни састанак на ком су предавачи били чланови Академије.

Огранак Академије медицинских наука у Нишу организовао је 24. фебруара 2005, у сарадњи са Медицинским факултетом Универзитета у Нишу, на-

учни састанак „Болести дојке – рана дијагностика, дијагностичко-терапијски аспекти и превенција”. Организатори састанка су били Спира Страхинић, Милан Вишњић и Милорад Митковић. У организацији огранка Академије у Нишу и Стоматолошког факултета у Нишу, у овом граду је 25. новембра 2005. одржан научни скуп о актуелним проблемима у стоматолозији. Организатор скупа био је Михајло Ђорђевић.

Научни скупови у сарадњи са другим институцијама или стручним удружењима

Неки од тематских научних скупова наведених у табели 1 били су организовани кроз сарадњу Академије са појединим институцијама или стручним удружењима различитих специјалности. Тако је међународни састанак *Genomics, proteomics in experimental and clinical oncology* организовала Српска академија наука и уметности – огранак у Новом Саду у сарадњи са војвођанским огранком Академије медицинских наука СЛД. Српска академија наука и уметности и Академија медицинских наука СЛД организовале су научни скуп „Тромбоза у кардиологији и хирургији – узроци, превенција и лечење”.

У организацији научног скупа „Значај биолошких карактеристика матичне и леукемијске ћелије” осим Академије учествовала је и Хематолошко-трансфузиолошка секција ДЛВ СЛД. Научни скуп „Фармацевтска медицина” организовала је Академија у сарадњи са Секцијом за фармацевтску медицину, Секцијом за фармакотерапију и Активом за клиничку фармакологију. У организацији научног скупа „Новине у дијагностици и терапији карцинома дојке” учествовао је, поред Академије, и Институт за онкологију у радиологију Србије, а скуп је одржан под покровитељством Министарства науке и заштите животне средине. Научни скупови стоматолога „Савремена достигнућа у терапији оралних карцинома – молекуларна основа” и „Педесет година адхезије у стоматологији” организовани су у сарадњи Академије и Стоматолошког факултета.

Под покровитељством Академије медицинских наука СЛД Секција за ангиологију и васкуларну хирургију одржала је 28. јануара 2005. године научни скуп посвећен проф. др Петру Петровићу, пиониру и доајену каротидне хирургије у Војводини. Академија је значајно допринела и организацији и раду XV конгреса лекара Србије, који је одржан од 31. маја до 4. јуна 2005. у Врњачкој Бањи. Председник Научног одбора Конгреса био је проф. др Драгослав Стевовић, а неколико чланова Академије одржало је предавања.

Академија медицинских наука СЛД организовала је циклус предавања који је одржан у Коларчевој задужбини у оквиру предавачке делатности ове инсти-

туције. Тема циклуса, одржаног у периоду од 2. до 23. децембра 2005. године, била је „Значај превенције и раног откривања хроничних болести”, а предавања су одржали Зорана Васиљевић, Надежда Штернић, Љубица Ђукановић и Зоран Латковић.

Годишња Скупштина Академије одржана је 25. маја 2005. године у згради Српског лекарског друштва. На Скупштини је саопштен и дискутован извештај о раду Академије током годину дана протеклих од претходне скупштине, одржане 26. маја 2004. На предлог Председништва Академије који је изнео председник проф. др Радмио Јовановић донета је одлука да се у новој, изборној 2006. години бирају по три редовна члана и по пет нових ванредних чланова из сваке научне групе.

Академија је 23. новембра 2005. године одржала свечани скуп на коме је проф. др Бранко Радуловић уступио Академији високо признање које му је доделила Република Алжир у знак признања и сећања на племенита дела која је учинио за ову земљу. Скупом је руководио председник Академије проф. др Радмио Јовановић. О животном делу проф. др Бранка Радуловића говорио је проф. др Србобран Ђорђевић, а скуп су присуствовали амбасадор Алжира у Србији и многи чланови Академије.

Библиотека Академије данас поседује 252 књиге које су написали или уредили чланови Академије, 12 свезака Медицинске енциклопедије, укоричен „Српски архив” од 1953. до 1982. године и 34 публикације с радовима саопштеним на научним скуповима које је организовала Академија.

Интернет страница (*web site*) Академије постављена је 2002. године у оквиру интернет странице Српског лекарског друштва. Она садржи основне податке о Академији, циљеве њеног деловања, приказ организационе структуре, план рада за 2005. годину, библиографске податке о новим књигама и рубрику *In memoriam* са кратким биографијама чланова који су преминули у претходној години. У току је превод овог текста на енглески језик. За актуелност интернет странице најзаслужније су Босиљка Кркобабић и Сенка Миљеновић.

In memoriam. На овом месту се с поштовањем сећамо чланова Академије који су преминули у току 2005. године: проф. др Бориша Старовић, проф. др Милош Бекерус, проф. др Љубица Спевак-Маринковић и проф. др Константин Бранкован.

Председник
проф. др Радмио Јовановић

Пошторедседник
проф. др Драган Белоица

Генерални секретар
проф. др Љубица Ђукановић



U vrhu svetske oftalmologije

specijalna bolnica **SVETI VID**

E-mail: svetivid@eunet.yu

www.svetivid.com

Savremenu oftalmologiju uvodi na naše prostore.

Najviši nivo hirurgije oka čini dostupnim našim ljudima u svojoj zemlji, čime se granice operabilnosti pomeraju ka višim mogućnostima.



O kakvim mogućnostima je reč?



OPERACIJA KATARAKTE ULTRAZVUKOM - fakoemulzifikacija, prisutna u svetskoj oftalmologiji već više od tri decenije kao zvanična metoda, sa nastankom **SVETOG VIDA** postaje konačno i naša stvarnost.

Bezbolna, bezšavna, pod anestezijom kapima, za manje od deset minuta, bez potrebe ostajanja u bolnici, daje mogućnost do juče inoperabilnim i najtežim pacijentima sa narušenim zdravljem ili sa kombinovanim problemima oka da se bezbedno operišu.

Izvođena u najprefinjenijem obliku, vođena iskusnom rukom jednog od vodećih imena savremene oftalmologije XX veka, ova hirurška procedura ostavlja zadivljujuće rezultate.

Najnovija tehnologija zastupljena u ovoj ustanovi prisutna je samo u odabranim svetskim centrima koji diktiraju pravac razvoja savremene oftalmologije. Potpuno nov pristup hirurgiji katarakte omogućuje da se i najtvrde katarakte operišu uz minimalnu primenu ultrazvučne energije, uz brz i neosetan postoperativni oporavak (**NEOSONIX**).

AQUALASE je kompletno nova tehnologija i hirurški pristup, u stadijumima rane katarakte ili u svrhu hirurškog rešavanja refraktivne greške - korekcije dioptrije zamenom sočiva, bez primene ultrazvuka uopšte.

Bez obzira na stepen zamućenja sočiva, tj. kataraktu, izbor savitljivog sočiva koje se pri operaciji implantira može biti i **multifokalno sočivo**, čime se pacijent oslobađa dvostruke zavisnosti od naočara, i na blizu i na daleko.

Radi zaštite makule (žute mrlje) prilikom operacije katarakte danas se u savremenoj oftalmologiji primenjuje specijalno **žuto sočivo**. Ovo je implant sa filterom koji štiti žutu mrlju od štetnog uticaja sunčeve svetlosti.



REFRAKTIVNA HIRURGIJA - savremeni način korekcije dioptrije.

EGZAJMER laser najnovije tehnologije daje mogućnost korekcije manjih i umerenih dioptrija. Korekcija dioptrije egzajmer laserom je zlatni standard u refraktivnoj hirurgiji, a prisutna je u oftalmologiji od '80-tih godina prošlog veka

Za visoke vrednosti kratkovidosti i dalekovidosti metoda izbora je ugradnja specijalnih refraktivnih intraokularnih sočiva sa mogućnošću korekcije visokih vrednosti astigmatizma, kao i multifokalnih implanata (gore pomenutih). Ove sada već zvanične procedure u korekciji dioptrije omogućile su da san miliona ljudi širom sveta o oslobađanju zavisnosti od kontaktnog sočiva ili naočara, postane stvarnost.

GLAUKOM je hronično podmluklo oboljenje oka koje vodi u slepilo ako se ne leči. **SVETI VID** sledi stroge evropske protokole u dijagnostici i tretmanu ovog oboljenja. Neguje nove prefinjenije hirurške pristupe, čime se prevazilaze rizici zastarelih, agresivnih i neprimodnih hirurških tehnika. Jedino u okviru ovog centra u zemlji izvodi se nepenetrantna hirurgija glaukoma SK gel implantom.

VITREORETINALNA hirurgija - hirurgija mrežnjače i staklastog tela.

Radi prevazilaženja dugogodišnje praznine u domaćoj oftalmologiji u ovoj oblasti, formirano je i posebno odeljenje na nivou vrhunskih svetskih centara. Tokom prethodne decenije, ova hirurgija doživljava dramatičan preobražaj i daje nov pomak u lečenju dijabetičnih problema oka, odvajanja mrežnjače i nekih promena u žutoj mrlji (makuli). U primeni je minimalno invazivna hirurgija (25 gauge), malog reza i bez šava.

I konačno, prvi put u našoj zemlji **FOTODINAMSKA TERAPIJA- PDT** - klinički dokazana i bezbolna metoda za tretman jedne od formi degeneracije žute mrlje, s ciljem zaustavljanja procesa koji vodi u slepilo. Tim novim netermalnim laserskim pristupom čuva se funkcionalno tkivo mrežnjače, a uništava neovaskularizacija, što se nije postizalo klasičnim neselektivnim laserom

-HIRURGIJA RAZROKOSTI

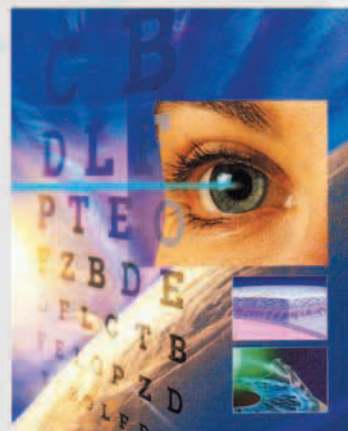
-DRUGE INTERVENCIJE : Laserske intervencije na mrežnjači kod ablacije i diabetesa, glaukoma, fibroze zadnje kapsule sočiva.

-KOMPLETNA DIJAGNOSTIKA OKA

-SAVREMENA MODERNA OPTIKA

Najsavremenija oprema vrhunske tehnologije i zavidan nivo hirurgije oka svrstavaju **SVETI VID** u rang vodećih Evropskih centara

Dobračina 27, Beograd; 011/328 37 37, 262 11 62



SERBIAN ARCHIVES OF MEDICINE

JOURNAL OF THE SERBIAN MEDICAL SOCIETY

YEAR 133

NOVEMBER - DECEMBER 2005

NUMBER 11-12

CONTENTS

ARTICLES

- Milan B. Jovanović, Jelena V. Perović, Sanja Milenković
RIGID TELESCOPY AND CONTACT ENDOSCOPY IN
THE DIAGNOSIS AND SURGERY OF REINKE'S OEDEMA:
CLINICAL AND HISTOLOGICAL ASSESSMENT 475
- Milica Jovanović-Medojević, Slavoljub Živković
LOCALISATION OF MAIN AND ANCILLARY FORAMINA
WITHIN THE MESIAL AND DISTAL ROOTS OF THE FIRST
LOWER MOLARS 481
- Biljana Vuletić, Slobodan Obradović, Elizabeta Ristanović,
Gordana Kostić, Petar Radlović
MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF ROTAVIRUSES IN
PRESCHOOL CHILDREN 483
- Danijela Zamaklar-Trifunović, Petar M. Seferović, Mirjana
Živković, Vera Jelić, Goran Vukomanović, Milan Petrović,
Nataša Milić, Arsen D. Ristić, Dejan Simeunović
INFLUENCE OF HEART FAILURE SEVERITY ON
HEART RATE VARIABILITY 491
- Ljiljana Šoškić, Biljana Miličić, Branko Milaković,
Lazar Davidović, Ivana Vranić, Tijana Simić,
Nataša Kovačević-Kostić, Miloš Velinović, Radomir Sindelić
EFFECT OF INFUSION OF HYPERTONIC-HYPERONCOTIC
SOLUTION ON CARDIOVASCULAR FUNCTION IN
SURGERY OF THE ABDOMINAL AORTA DURING THE
PERIOPERATIVE PERIOD 497
- Nataša Jovanović, Mirjana Laušević, Vidosava Nešić,
Biljana Stojimirović
EFFECTIVENESS OF PERITONAEAL DIALYSIS 504
- Boris R. Jojić, Ljubica M. Leposavić
AUTOGENIC TRAINING AS A THERAPY FOR
ADJUSTMENT DISORDER IN ADULTS 509

CASE REPORTS

- Radoje Čolović, Nikica Grubor, Vladimir Radak, Nataša Čolović,
Miodrag Jovanović, Mirjana Stojković
NECROSIS OF THE DUODENUM RESULTING FROM
ACUTE NECROTISING PANCREATITIS AND TREATED
WITH COMPLETE DUODENOPANCREATECTOMY 513
- Tamara Alempijević, Srđan Đuranović, Andrija Bogdanović,
Nada Kovačević
ACUTE LEAD INTOXICATION – A RARE CAUSE
OF ABDOMINAL PAIN 517
- Slobodan Nikolić, Tatjana Atanasijević, Zorica Nešić,
Anđelka Spasić
SUICIDE BY INTRAVENOUS INJECTION OF
ROCURONIUM-BROMIDE – CASE REPORT 520

REVIEW ARTICLES

- Dragana Cvetković, Dobrosav Cvetković
INHERITED COLOUR VISION DEFICIENCIES:
FROM DALTON TO MOLECULAR GENETICS 527
- Emilija Dubljanin-Raspopović, Marko Kadija,
Dragana Matanović
BASIC PRINCIPLES OF AGGRESSIVE
REHABILITATION AFTER ANTERIOR CRUCIATE
LIGAMENT RECONSTRUCTION 531
- Sanja Milenković, Goran Belojević, Radojka Kocijančić
AETIOLOGICAL FACTORS IN LEFT-HANDEDNESS 534

EDUCATIONAL ARTICLE

- Aleksandra Bajić-Milosavljević, Sonja Orozović
PROVIDING EXPERT MEDICAL TESTIMONY 553